

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin
Berlin

DISSERTATION

**Rezirkulation im Blutkreislauf einer veno-venösen
extrakorporalen Membranoxygenierung bei Patienten mit akutem
Lungenversagen**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laurenz Viktor Seesko

aus Minden

Datum der Promotion: 03.03.2023

Vorwort

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert.

[1] Poster auf dem Hauptstadtkongress der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivtherapie (DGAI), Berlin, 20.09.2018 – 22.09.2018:

„Blutflusseinstellung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) im ARDS durch ultraschallgestützte Messung der Rezirkulation“

Seesko L, Ruß M, Busch T, Steiner E, Skrypnikov V, Boemke W, Swenson ER, Weber-Carstens S, Francis RCE und Pickerodt PA.

[2] e-Poster auf dem jährlichen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM), „LIVES“, Berlin, 28.09.2019 – 02.10.2019

“Measurement of blood recirculation and adjustment of VV-ECMO blood flow – preliminary data of a prospective clinical trial (BRAVVE)”

Seesko L, Russ M, Busch T, Skrypnikov V, Boemke W, Swenson ER, Weber-Carstens S, Francis RCE and Pickerodt PA. e-Poster ESICM Berlin, 2019

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Gender-Disclaimer	10
1 Abstract	11
1.1 Abstract in Deutsch	11
1.2 Abstract in English	13
2 Einleitung	15
2.1 Akutes Lungenversagen (ARDS)	15
2.1.1 Definition	15
2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	16
2.1.3 Pathophysiologie	16
2.1.4 Therapie	18
2.2 Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung	18
2.2.1 Definition	18
2.2.2 Evidenz	22
2.2.3 Risiken	24
2.3 Rezirkulationsfraktion	25
2.3.1 Definition	25
2.3.2 Pathophysiologie	25
2.3.3 Determinanten	27
2.3.4 Quantifizierungsmethoden	28
2.3.5 Ultraschallverdünnungstechnik	29
2.4 Zielsetzung der Studie	30
3 Methodik	32
3.1 Ethikvotum und Datenschutz	32
3.2 Studienablauf	33
3.2.1 Patientenkohorte	34
3.2.2 Studienaufbau	34
3.2.3 Messung der Rezirkulationsfraktion	34
3.2.4 Reduktion des ECMO-Blutflusses	35
3.2.5 Echokardiographie	35

3.3 Geräte und Software	36
3.3.1 ECMO	36
3.3.2 Rezirkulationsmonitor	36
3.3.3 Software	36
3.4 Statistik	37
4 Ergebnisse	39
4.1 Patientenkohorte	39
4.2 Patientencharakteristika bei Aufnahme	41
4.2.1 Demographie und Vorerkrankungen	41
4.2.2 Form und Ursache des ARDS	42
4.2.3 Beatmung und Gasaustausch	44
4.3 Messung der Rezirkulationsfraktion	46
4.4 Determinanten der Rezirkulationsfraktion	48
4.4.1 ECMO-Blutfluss	48
4.4.2 Kanülenposition	49
4.4.3 Rechtsherzdysfunktion	51
4.5 Reduktion des ECMO-Blutflusses	52
4.5.1 Initiale Reduktion	52
4.5.2 Verlauf des ECMO-Blutflusses und der Oxygenierung	54
5 Diskussion	57
5.1 Methodendiskussion	57
5.2 Ergebnisdiskussion	58
5.2.1 Stichprobe	58
5.2.2 Rezirkulationsfraktion	59
5.2.3 Determinanten der Rezirkulationsfraktion	60
5.2.4 ECMO-Blutflussreduktion	62
5.3 Folgestudie	63
5.4 Limitationen und Stärken	64
5.5 Zusammenfassung	66
Literaturverzeichnis	68
Eidesstattliche Versicherung	72
Anteilerklärung an erfolgten Publikationen	73
Curriculum Vitae	75
Publikationsliste	79
Danksagung	80

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
µg	Mikrogramm
AECC	American European Consensus Conference
ANOVA	Analysis of Variance
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CaO ₂	arterieller Sauerstoffgehalt
cc/min	Kubikzentimeter pro Minute
CCM	Campus Charité Mitte
CE	Conformité Européenne
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CVK	Charité – Campus Virchow-Klinikum
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ELSA	Extracorporeal Life Support Assurance
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
et al.	et alii, (Latein für: und andere)
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Fr	French, Maß für den Außendurchmesser von Kanülen
fTTE	fokussierte transthorakale Echokardiographie
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bicarbonat
HZV	Herz-Zeit-Volumen
i.v.	intravenös
kg	Kilogramm
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter

l	Liter
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol/l	Millimol pro Liter
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
p.o.	per os (Latein für: orale Gabe)
P _a CO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
P _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PBW	Predicted body weight
pECLA	pumpless Extracorporeal Lung Assist
PEEP	Positiver end-expiratorischer Druck
pH	potentia hydrogenii (dimensionsloses Maß des sauren / basischen Charakters einer wässrigen Lösung)
P _{insp}	Inspiratorischer Druck
Q _{EC}	Absoluter ECMO-Blutfluss
Q _{EFF}	Effektiver ECMO-Blutfluss
R	Linearer Regressionskoeffizient
Rf	Rezirkulationsfraktion
r _s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
r _s ²	Bestimmtheitsmaß des Rangkorrelationskoeffizienten
RV/LV-Ratio	Größenverhältnis des rechten zum linken Ventrikel
S _a O ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
sBE	Standard Base-Excess
SD	Standardabweichung
SOFA-Score	Sepsis-related Organ Failure Assessment Score
S _p O ₂	periphere Sauerstoffsättigung
S _{post} O ₂	Sauerstoffsättigung nach dem Oxygenator
S _{pre} O ₂	Sauerstoffsättigung vor dem Oxygenator

$S_{\bar{v}O_2}$	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
UpM	Umdrehungen pro Minute
UVT	Ultraschallverdünnungstechnik
\dot{V}/\dot{Q} -Verhältnis	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
VV-ECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
ZVK	Zentraler Venenkatheter

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Titel	Seitenzahl
1	Schematische Darstellung der Rezirkulationsfraktion	20
2	Schematische Darstellung des Oxygenators	21
3	Idealisierter Zusammenhang zwischen dem ECMO-Blutfluss, der Rezirkulationsfraktion und dem effektiven ECMO-Blutfluss	26
4	Konfiguration der Messung der Rezirkulationsfraktion mit der Ultraschallverdünnungstechnik	30
5	Flow-Chart der Patientenkohorte	40
6	Zusammenhang zwischen der Rezirkulationsfraktion und dem ECMO-Blutfluss	48
7	Zusammenhang zwischen der Rezirkulationsfraktion und dem Abstand der Her- und Rückgabekanüle	50
8	Einfluss der Kanülierungsart auf die Rezirkulationsfraktion	51
9	Rezirkulationsfraktion bei Rechtsherzdysfunktion	52
10	Drei-Tagesverlauf des ECMO-Blutflusses	55
11	Drei-Tagesverlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung	56

Tabellenverzeichnis

Nummer	Titel	Seitenzahl
1	Einteilung des ARDS	15
2	Studienablauf	33
3	Charakteristika der Patienten	42
4	Schweregrad und Ätiologie des ARDS vor Übernahme in das ARDS/ECMO-Zentrum, bzw. vor externem ECMO-Anschluss	43
5	Beatmung und Gasaustausch der Patienten vor Beginn der ECMO-Therapie	45
6	Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Messung der Rezirkulation	47
7	Arterielle Blutgasanalyse und ECMO-Charakteristika vor und nach der ECMO-Blutflussreduktion	54

Gender-Disclaimer

In dieser Schrift wird das generische Maskulinum verwendet. Die jeweiligen Formulierungen sollen sich gender-unabhängig auf alle betroffenen Personen beziehen.

1 Abstract

1.1 Abstract in Deutsch

Zielsetzung: Die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) ist eine Bridging-Therapie für Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) bei therapierefraktärer Hypoxämie unter ausgeschöpfter konservativer Therapie. Bei der VV-ECMO wird Blut aus einer Hohlvene mittels Hergabekanüle zur extrakorporalen Oxygenierung und Decarboxylierung entnommen und mittels Rückgabekanüle wieder in eine Hohlvene zurückgeführt. Ein Teil dieses rückgeführten Blutes gelangt von dort direkt wieder in die Hergabekanüle, ohne zur systemischen Oxygenierung des Patienten beizutragen. Der Anteil des auf diese Weise rezirkulierenden ECMO-Blutflusses ist die Rezirkulationsfraktion.

Wir untersuchten das Ausmaß und die Einflussfaktoren der Rezirkulationsfraktion bei ARDS-Patienten an einer high flow VV-ECMO. Abhängig von der gemessenen Rezirkulationsfraktion wurde anschließend der ECMO-Blutfluss reduziert.

Methodik: Von August 2017 bis August 2018 wurden alle Patienten, die in der Charité CVK Station 8i eine high flow VV-ECMO-Therapie erhielten, für die Teilnahme an der Beobachtungsstudie gescreent (ClinicalTrials.gov-Kennung: NCT03200314). Die Rezirkulationsfraktion wurde mittels Ultraschallverdünnungstechnik baldmöglichst nach Anschluss der ECMO bestimmt. Bei einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ wurde der ECMO-Blutfluss schrittweise reduziert.

Ergebnisse: Es wurden 21 ARDS-Patienten [medianes Alter: 54 Jahre (25, 75%-Perzentile: 39-63), 33% Frauen] in die Studie eingeschlossen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des ECMO-Anschlusses für 6 Tage (4-10) beatmet [positiver endexpiratorischer Druck: 15 mmHg (11-18); Oxygenierungsindex (P_aO_2/FiO_2): 71 mmHg (63-137)].

Die Rezirkulationsfraktion betrug 14% (7-25) bei einem ECMO-Blutfluss von 3,9 l/min (3,4-4,4). Weder der ECMO-Blutfluss noch der Abstand der Kanülenspitzen zueinander waren eine signifikante Determinante der Rezirkulationsfraktion. Der Punktionsort zur Kanülierung hatte keinen Einfluss auf die Rezirkulationsfraktion. Bei einer

Rechtsherzdysfunktion kam es zu einer signifikant höheren Rezirkulationsfraktion [25% (21 – 30) vs. 9% (7 – 15), $p < 0,024$]. Bei 12 der Patienten wurde eine Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ gemessen. Der ECMO-Blutfluss konnte bei 8 dieser 12 Patienten reduziert werden. Im Median erfolgte eine Reduktion um 0,71 l/min (0,54 – 0,84). Nach der Reduktion des ECMO-Blutflusses, blieb die systemische Oxygenierung suffizient [S_aO_2 : 99% (97-99), P_aO_2 : 104 mmHg (83-130) vs. S_aO_2 : 98% (95-98), P_aO_2 : 83 mmHg (71-91); $p < 0,05$]. Während eines 3-tägigen Beobachtungszeitraums blieb die systemische Oxygenierung stabil und weder eine Erhöhung des ECMO-Blutflusses noch eine Eskalation der Beatmung waren notwendig.

Schlussfolgerung: Die Bestimmung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungstechnik war in der hier vorgestellten Pilotstudie klinisch praktikabel. Von den untersuchten Patienten hatten 90% unter VV-ECMO-Therapie eine messbare Rezirkulationsfraktion. Bei 57% der Patienten war die Rezirkulationsfraktion größer-gleich 10%. Bei zwei Dritteln der Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ war eine Reduktion des ECMO-Blutflusses möglich. Die systemische Oxygenierung wurde durch die Reduktion des ECMO-Blutflusses nicht klinisch relevant beeinträchtigt.

1.2 Abstract in English

Background: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) is a bridging therapy for patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) suffering refractory hypoxemia despite maximum conservative therapy. During VV-ECMO, blood is drained from, and returned to, a caval vein for extracorporeal oxygenation and decarboxylation. Oxygenated blood can partially recirculate directly between the drainage and return cannula, without contributing to the systemic oxygenation. The proportion of recirculating blood of the total ECMO blood flow is the recirculation fraction.

We investigated the degree and determinants of the recirculation fraction in ARDS patients on high-flow VV-ECMO. Depending on the recirculation fraction we reduced the ECMO blood flow.

Methods: Between August 2017 and August 2018, all patients in the Charité CVK ward 8i receiving VV-ECMO therapy were screened for eligibility (ClinicalTrials.gov-Identifier: NCT03200314). The recirculation fraction was measured with the ultrasound dilution technique as soon as feasible after VV-ECMO initiation. If the recirculation fraction was $\geq 10\%$, the ECMO blood flow was incrementally reduced.

Results: 21 ARDS-patients [median age of 54 years (25, 75%-percentiles: 39-63), 33% women] were included. When VV-ECMO was initiated, the patients had been mechanically ventilated for 6 days (4-10) [positive end-expiratory pressure: 15 mmHg (11-18); Oxygenation-Index (P_aO_2/F_iO_2): 71 mmHg (63-137)].

The recirculation fraction was 14% (7-25) with an ECMO blood flow of 3,9 l/min (3,4-4,4). Neither ECMO blood flow nor the distance between the cannula tips were statistically significant determinants of the recirculation fraction. The cannulation site had no impact on the recirculation fraction. A right heart dysfunction was associated with a significantly higher recirculation fraction [25% (21 – 30) vs. 9% (7 – 15), $p < 0,024$]. Twelve patients had a recirculation fraction $\geq 10\%$. ECMO-Blood flow was successfully reduced in 8 of these patients. The median reduction was 0,71 l/min (0,54 – 0,84). After the reduction of the ECMO blood flow, the systemic oxygenation remained sufficient [S_aO_2 : 99% (97-99), P_aO_2 : 104 mmHg (83-130) vs. S_aO_2 : 98% (95-98), P_aO_2 : 83 mmHg (71-91); $p < 0,05$]. During a 3-day observational period, systemic oxygenation remained

stable. Neither an increase of the ECMO blood flow nor an escalation of the ventilation were necessary.

Conclusion: In this pilot study the measurement of the recirculation fraction using the ultrasound dilution technique was practical in a clinical setting. From the patients undergoing VV-ECMO-Therapy, 90% had a measurable recirculation fraction. Fifty-seven percent had a recirculation fraction $\geq 10\%$. In two thirds of these patients, ECMO blood flow reduction was possible without a clinically relevant impairment of the systemic oxygenation.

2 Einleitung

2.1 Akutes Lungenversagen (ARDS)

2.1.1 Definition

Das akute Lungenversagen (Englisch: Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS), wurde erstmals 1967 von Ashbaugh et al. als ein Syndrom von akut einsetzender Tachypnoe, sauerstoffrefraktärer Hypoxie und dem Verlust der Lungencompliance beschrieben.¹

Die aktuell verwendete Definition des ARDS wurde 2012 gemäß der ‚Berlin-Definition‘ der ‚ARDS Definition Task Force‘ angepasst. Anhand des Oxygenierungsindex [Quotienten aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck (P_{aO_2}) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (F_{iO_2})], wird das ARDS in drei Schweregrade eingeteilt (s. Tabelle 1). Die Beatmung erfolgt hierbei immer mit einem positiven endexpiratorischen Druck (Englisch: positive endexpiratory pressure, PEEP) von ≥ 5 cm H₂O. Der akute Beginn innerhalb einer Woche, neu aufgetretene beidseitige diffuse Infiltrate der Lunge in der Röntgen-Thoraxuntersuchung sowie eine fehlende kardiale Genese der respiratorischen Insuffizienz sind weitere Bestandteile der aktuellen ARDS-Definition.²

Tabelle 1: Einteilung des ARDS

Schweregrad des ARDS	P_{aO_2}/F_{iO_2} (mmHg)	PEEP (cm H ₂ O)
Mild	201 – 300	≥ 5
Moderat	101 – 200	
Schwer	< 100	

ARDS = Akutes Lungenversagen; P_{aO_2} = arterieller Sauerstoffpartialdruck; F_{iO_2} = inspiratorische Sauerstofffraktion; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; PEEP = positiver endexpiratorischer Druck; cm H₂O = Zentimeter Wassersäule

2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz des ARDS kann mit ca. 7/100.000 angegeben werden.^{3, 4} Aus der ‚LUNG SAFE‘ Studie geht hervor, dass bis zu 10% aller intensivstationär behandelten Patienten von einem akuten Lungenversagen betroffen sind. Auf europäischen Intensivstationen lag die Inzidenz des ARDS laut dieser internationalen, multizentrischen, prospektiven Kohortenstudie bei 0,48 Fällen pro Intensivbett. Bei 23,4% aller beatmeten Patienten konnte ein ARDS festgestellt werden.⁵ Die Letalität des behandelten ARDS liegt zwischen 34,9% bei mildem und bis zu 46,1% bei schwerem ARDS. Diese hat sich weltweit in den letzten 20 Jahren kaum verändert.^{5, 6}

Ein ARDS kann sich aufgrund pulmonaler, aber auch extrapulmonaler Ursachen entwickeln, wobei die häufigsten Auslöser Sepsis, Pneumonie, Aspiration, Trauma und Massivtransfusionen von Blutprodukten darstellen.^{7, 8}

2.1.3 Pathophysiologie

Unabhängig von der Genese, kommt es beim ARDS zu einem diffusen Schaden der alveolären und kapillären Membran. Dieser steigert die Permeabilität und führt zur Ausbildung eines proteinreichen interstitiellen und intraalveolären Ödems. Zum besseren Verständnis kann die zugrunde liegende Pathophysiologie des ARDS vereinfacht in drei Phasen eingeteilt werden, welche allerdings auch parallel auftreten können:⁹

Die erste, die sogenannte exsudative Phase, ist geprägt durch die Freisetzung von Zytokinen und Sauerstoffradikalen, die zu einer dysregulierten, überaktiven Entzündungsreaktion führen, wodurch die Basalmembran geschädigt wird. Es kommt zur Ausbildung eines proteinreichen interstitiellen und intraalveolären Ödems. Die hierdurch bedingte Atelektasenbildung wird durch die Deaktivierung des alveolären Surfactants sowie die Zerstörung der Typ-II-Pneumozyten und die damit einhergehende Hemmung der weiteren Surfactantproduktion aggraviert. Im Rahmen der Entzündungsreaktion kommt es zu einer dysregulierten intravasalen und intraalveolären Koagulation, zur Plättchenaggregation und zur Bildung von Mikrothromben.⁹

Der alveoläre Gasaustausch hängt von dem Verhältnis der alveolären Ventilation zur alveolären Perfusion ab (\dot{V}/\dot{Q} -Verhältnis). Bedingt durch das entstandene Ödem,

Mikrothromben und die freigesetzten Vasokonstriktoren kommt es zu einer Imbalance des \dot{V}/\dot{Q} -Verhältnisses und somit zur Beeinträchtigung des Gasaustausches im Sinne einer Hypoxämie und/oder Hyperkapnie. Unter physiologischen Bedingungen wird die alveoläre Perfusion der alveolären Ventilation angepasst, um das \dot{V}/\dot{Q} -Verhältnis zu optimieren. Dieser reflektorische Mechanismus der hypoxisch pulmonalen Vasokonstriktion, auch Euler-Liljestrand-Mechanismus genannt, ist im ARDS gestört. Es kommt zu einer Hyperperfusion weniger gut belüfteter Lungenareale und somit wiederum zu einer Verschiebung des \dot{V}/\dot{Q} -Verhältnis weg vom Optimum. Durch die Perfusion nicht ventilierter, atelektatischer Lungenabschnitte kommt es zu einem erhöhten intrapulmonalen Rechts-Links-Shunt. Eine Erhöhung dieser Shuntfraktion führt aufgrund des reduzierten Gasaustausches zur Hypoxämie. Zudem steigen die pulmonalarteriellen Drücke, was zu einer Rechtsherzbelastung führen kann.⁹

In der zweiten, proliferativen Phase des ARDS beginnen die Reparaturprozesse des geschädigten Gewebes. Es kommt zur Wiederherstellung der epithelialen Barrierefunktion und zur Wiederaufnahme der Surfactantproduktion durch Typ-II-Pneumozyten. Endothelzellen sowie endotheliale Vorläuferzellen proliferieren und führen so zum Aufbau der endothelialen Barrierefunktion.⁹

Die dritte und letzte Phase wird als fibrotische Phase bezeichnet. Im Falle einer prolongierten dysregulierten Entzündungsreaktion kann es zu einer Umorganisation des Lungenödems mit einhergehender Zellproliferation sowie Fibrosierung des Lungengewebes kommen. Die dritte Phase ist nicht bei allen Patienten zu beobachten, ist allerdings assoziiert mit einer längeren Dauer der invasiven Beatmung sowie einer höheren Mortalität.⁹

2.1.4 Therapie

Die evidenzbasierte konservative Therapie des ARDS besteht aus der lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina [6 ml/kg rechnerisch vorhergesagtes ideales Körpergewicht (Englisch: predicted body weight, PBW)], dem Einhalten niedriger Beatmungsdrücke (Spitzendruck von kleiner 35 cm H₂O, bzw. 30 cm H₂O Plateaudruck), der Beatmung mit einem adäquat hohen PEEP¹⁰⁻¹² sowie der wiederholten Bauchlagerungstherapie für mindestens 12 Stunden täglich.^{5,13} Inhaliertes Stickstoffmonoxid (NO) führt zu einer selektiven pulmonalen Vasodilatation und kann so das Ventilations-Perfusions-Verhältnis verbessern.¹⁴ Zusätzlich kann eine frühe negative Flüssigkeitsbilanz die Beatmungsdauer verkürzen.¹⁵ Die Behandlung sollte wenn möglich in einem ARDS Zentrum erfolgen.¹⁶

Zeigt sich die Hypoxämie trotz konventioneller evidenzbasierter Therapie auch unter Zuhilfenahme von inhaliertem Stickstoffmonoxid zur Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses als refraktär, kann im Sinne einer Rescue-Therapie mittels veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung (VV-ECMO) der Gasaustausch unterstützt werden.¹⁷

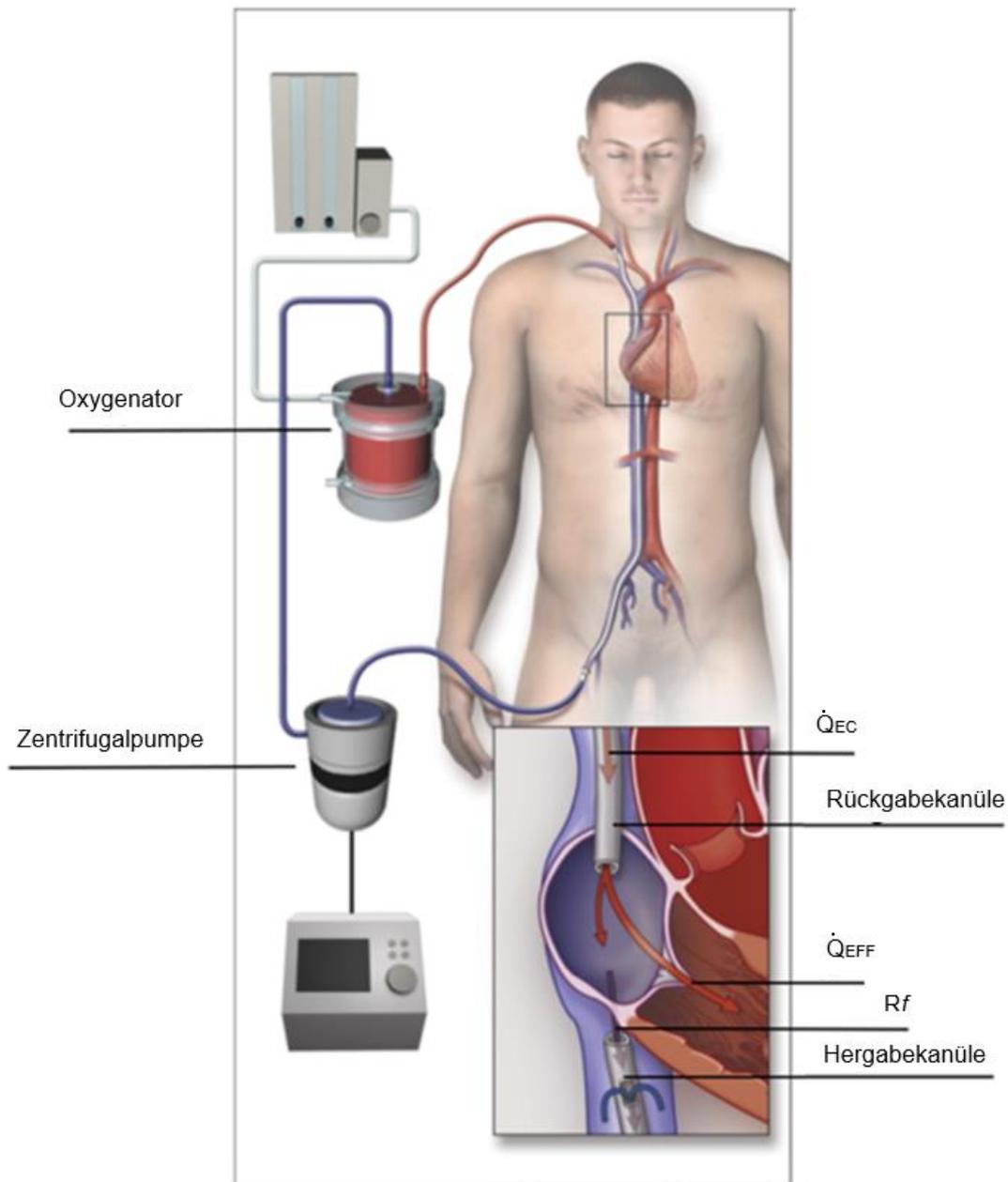
2.2 Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

2.2.1 Definition

Bei der veno-venösen ECMO wird kontinuierlich Blut aus einer Hohlvene entnommen, außerhalb des Körpers über einer semi-permeablen Membran oxygeniert sowie decarboxyliert und dem Patienten anschließend venös zurückgeführt.¹⁹ Die Kanülierung erfolgt hierbei entweder femoro-femoral, femoro-jugulär oder nur jugulär mit einer Doppellumen-Kanüle.¹⁸ Der Kreislauf der VV-ECMO besteht vereinfacht aus einer Blutpumpe, einem Oxygenator, den Leitungsschläuchen sowie dem Monitoring zur Messung des Blutflusses und der verschiedenen Drücke innerhalb des ECMO-Kreislaufes (s. Abbildung 1). Zusätzlich wird oft ein Wärmetauscher angebracht, um dem Wärmeverlust des extrakorporal zirkulierenden Blutes entgegenzuwirken.¹⁹

Die VV-ECMO kann entweder als low flow VV-ECMO mit Blutflüssen um die 1,5 l/min zur primären Decarboxylierung genutzt werden oder als high flow VV-ECMO mit Blutflüssen um die 3-6 l/min zur zusätzlichen systemischen Oxygenierung.²⁰

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rezirkulationsfraktion



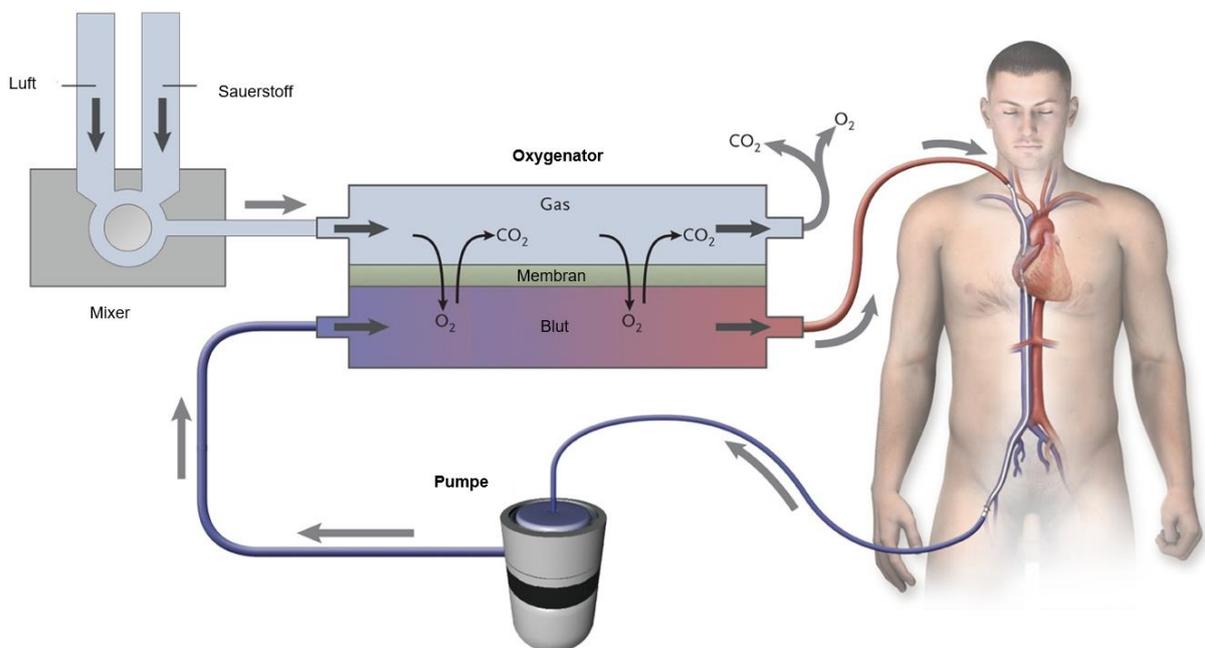
Legende:

\dot{Q}_{EC}	ECMO-Blutfluss
\dot{Q}_{EFF}	Effektiver ECMO-Blutfluss
R_f	Rezirkulationsfraktion

Modifiziert nach Brodie D und Bacchetta M. 'Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults.' *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1905-1914 ²¹

Der Gasaustausch mittels der ECMO kann mit der Höhe des ECMO-Blutflusses, der Höhe des Gasflusses durch den Oxygenator, dem sogenannten „Sweep-Gasfluss“, sowie der Zusammensetzung des Luft-Sauerstoff Gemisches eingestellt werden (in der Regel wird bei einer VV-ECMO eine Sauerstofffraktion von 1,0 verwendet). Hierbei ist der Sweep-Gasfluss die Determinante der Kohlenstoffdioxid-Elimination. Die Höhe des ECMO-Blutflusses im Verhältnis zum Herzzeitvolumen des Patienten (HZV) bestimmt die Oxygenierung des Blutes (s. Abbildung 2).²¹

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Oxygenators



Legende:

- CO₂ Kohlenstoffdioxid
- O₂ Sauerstoff

Modifiziert nach Brodie D und Bacchetta M. 'Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults.' *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1905-1914 ²¹

2.2.2 Evidenz

1972 wurde von der ersten erfolgreichen Anwendung einer ECMO über mehrere Tage bei einem erwachsenen Patienten mit post-traumatischem Lungenversagen berichtet.²² Die erste randomisierte, prospektive Studie wurde 1979 publiziert. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der Einsatz einer ECMO zur Unterstützung des Gasaustausches möglich ist. Ein Überlebensvorteil einer ECMO-Therapie gegenüber der konventionellen Therapie für erwachsene ARDS-Patienten konnte allerdings nicht demonstriert werden.^{22, 23} Erst nach einer Vielzahl technischer Neuerungen wurde das Verfahren erneut in randomisierten kontrollierten Studien untersucht. Zu diesen Innovationen gehörten unter anderem die Verwendung von Zentrifugalpumpen anstatt der davor üblichen Rollerpumpen, die Verbesserung der semipermeablen Membranen und die endoluminale Oberflächenbeschichtung des Systems mit Heparin oder Albumin.²⁴

Anfang der 2000er Jahre wurde die CESAR-Studie durchgeführt (Englisch: Conventional Ventilatory Support versus Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure). In dieser konnte erstmals ein möglicher Benefit der VV-ECMO gegenüber der konservativen Therapie demonstriert werden. In der Studie wurden Patienten mit schwerem ARDS in eine von zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Eine Gruppe wurde in einem ECMO-Zentrum mit möglicher ECMO-Therapie randomisiert, die andere erhielt eine konventionelle ARDS-Therapie in einem Nicht-ECMO-Zentrum. Die Behandlung von ARDS-Patienten an einem ECMO-Zentrum reduzierte das relative Risiko zu versterben bzw. mit einer Behinderung zu überleben um 0,69 ($p = 0,03$) im Vergleich zur Kontrollgruppe in einem Nicht-ECMO-Zentrum.¹⁶

Allerdings ist die Aussagekraft hinsichtlich des tatsächlichen Nutzens der VV-ECMO eingeschränkt bewertbar. Es wurden nur 75% der Patienten, die in das ECMO-Zentrum verlegt wurden, mit einer ECMO behandelt.¹⁶ Zudem gab es kein einheitliches Behandlungsprotokoll für die konventionell behandelten Kontrollpatienten, was u.a. in einer großen Heterogenität bei der Anwendung lungenprotektiver Beatmung resultierte (93% in der ECMO-Gruppe vs. 70% in der Kontrolle, $p < 0,0001$).^{16, 25}

Die H1N1-Pandemie 2009/2010 resultierte in einer erhöhten Inzidenz von Patienten mit therapierefraktärer Hypoxämie. Es wurden zeitweise bis zu 34% der ARDS-Patienten

auf den Intensivstationen der ECMO-Zentren Australiens und Neuseelands mittels VV-ECMO therapiert.²⁶ Auf deutschen Intensivstationen bekamen 53% der Patienten mit diagnostizierter Influenza-A(H1N1)-Infektion eine ECMO-Therapie.²⁷ Die Ergebnisse der Analysen sprechen dafür, dass die Behandlung von Patienten mit schwerem ARDS in einem ARDS/ECMO-Zentrum mit einer höheren Überlebensrate einhergeht (Mortalität von 24% an einem ECMO-Zentrum vs. 46,7% außerhalb eines ECMO-Zentrums; Risikoreduktion: 0.51 (95%-Konfidenzintervall: 0.31-0.81); $p = 0,008$; Propensity Score Matching).^{26, 28, 29}

Im Jahr 2018 wurde die EOLIA-Studie (Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome) von Combes et al. publiziert, welche die Mortalität von Patienten mit schwerem ARDS unter ECMO-Therapie mit der von Patienten verglich, die konventionell therapiert wurden. Auch diese prospektive, randomisierte multizentrische Studie konnte keinen eindeutigen Vorteil der ECMO-Therapie hinsichtlich des primären Endpunktes 60-Tage-Mortalität in der Intention-to-treat-Analyse belegen [ECMO-Gruppe 35% vs. Kontrollgruppe 46%, relatives Risiko zu versterben 0,76; 95%-Konfidenzintervall 0.55-1.04; $p = 0,09$]. Aus ethischen Gründen war es den behandelnden Ärzten freigestellt Patienten der Kontrollgruppe, im Fall anhaltender therapierefraktärer Hypoxämie, nach festgelegten Kriterien eine ECMO-Therapie zukommen zu lassen. Aufgrund einer unerwartet hohen ‚Cross-over‘-Rate (28% der Kontrollpatienten wurden letztlich mittels ECMO therapiert) war das Signifikanzniveau nicht erreichbar. Der sekundäre Endpunkt aus Kombination von Mortalität und Therapieversagen der konventionellen Therapie mit Wechsel zur ECMO-Therapie war signifikant zugunsten der ECMO-Gruppe (ECMO-Gruppe 35% vs. Kontrollgruppe 58%, Relatives Risiko 0.62; 95%-Konfidenzintervall: 0.47-0.82; $p < 0.001$).³⁰

Entsprechend empfiehlt die aktuelle S3-Leitlinie ‚Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz‘ den Einsatz der VV-ECMO lediglich als Rescue-Therapie im Fall therapierefraktärer Hypoxämie.³¹

2.2.3 Risiken

Die ECMO ist ein hoch invasives Verfahren, das mit schweren Komplikationen einhergehen kann.¹⁷ Durch Scherspannung, negative Drücke und die diffuse Aktivierung der Thrombozyten bei Kontakt des zirkulierenden Blutes mit der Oberfläche des ECMO-Schlauchsystems kommt es zu einer Thrombozytolyse.³² Außerdem kann es zu einer Thrombozytendysfunktion, einem Faktor XIII- sowie einem Fibrinogen-Mangel und einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom kommen.^{32, 33} Der Kontakt des Patientenblutes mit der Oberfläche des ECMO-Systems führt zur Gerinnungsaktivierung, Hyperfibrinolyse und einer Reaktion des Immunsystems.³⁴⁻³⁷ Infolge dieser Gerinnungsstörungen kann es zu Blutungskomplikationen kommen.³⁸ Hierbei stellen Blutungen der Punktionsstelle, Nasenbluten und gastrointestinale Blutungen häufige, aber in der Regel kontrollierbare, Komplikationen dar.³² Zu den bedrohlichsten Komplikationen gehören intrakranielle Blutungen, deren Inzidenz unter VV-ECMO-Therapie laut Literatur zwischen 3,6 und 21% liegt.^{17, 39-41}

Darüber hinaus sind auch andere Komplikationen der VV-ECMO-Therapie möglich. Durch den insbesondere bei hohen ECMO-Blutflüssen stark negativen Ansaugdruck der Hergabekanüle kann die Gefäßwand um die Kanülenspitze kollabieren. Dies kann zu einer Stase im ECMO-System mit konsekutiver Thrombenbildung führen.⁴² Die mechanische Beanspruchung der Erythrozyten kann eine Hämolyse zur Folge haben.⁴³ Auch Gefäßverletzungen mit schweren Blutungskomplikationen im Rahmen der Kanülierung können auftreten.⁴⁴

Eine VV-ECMO-Therapie kann durch die Normalisierung einer Hypoxämie und Hyperkapnie initial zu der Verringerung der rechtsventrikulären Nachlast beitragen. Allerdings kann aufgrund der zusätzlichen Volumenbelastung sowie des kontinuierlichen Blutstroms der Rückgabekanüle auf den rechten Vorhof eine Rechtsherzdysfunktion im Verlauf der Behandlung aggraviert werden.⁴⁵

Um die Komplikationen einer VV-ECMO-Therapie zu minimieren, sollte eine Einstellung der ECMO unter Vermeidung zu hoher Blutflüsse angestrebt werden.⁴⁶ Die Effektivität der VV-ECMO wird maßgeblich durch das Ausmaß der Rezirkulation bestimmt.¹⁸

2.3 Rezirkulationsfraktion

2.3.1 Definition

Das extrakorporal oxygenierte und decarboxylierte Blut kann bei einer VV-ECMO von der Hergabekanüle direkt in die Rückgabekanüle rezirkulieren (s. Abbildung 1). Dieses Blutvolumen gelangt somit nicht in den systemischen Kreislauf des Patienten, sondern zirkuliert zwischen Her- und Rückgabekanüle. Der Anteil des aus der Rückgabekanüle austretenden Blutes, der direkt wieder von der Hergabekanüle drainiert wird, ist das rezirkulierende Blutvolumen. Bezogen auf den gesamten extrakorporalen Blutfluss, wird von der Rezirkulationsfraktion (Rf) gesprochen. Diese berechnet sich wie folgt:²¹

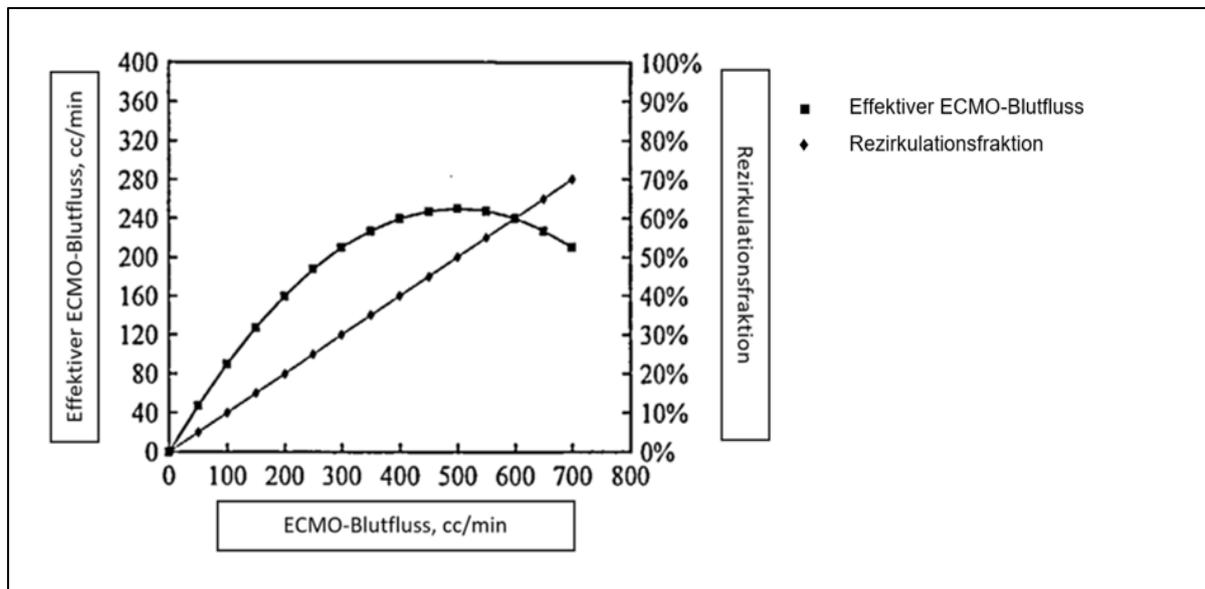
$$\text{Rezirkulationsfraktion (\%)} = \frac{\text{rezirkulierendes Blutvolumen (l/min)}}{\text{ECMO Blutfluss (l/min)}} \times 100\%$$

Nur das vom rechten Herzen in die Arteriae pulmonales gepumpte Blut trägt zur systemischen Oxygenierung bei (s. Abbildung 1).²¹ Die an der VV-ECMO zu beobachtende Rezirkulationsfraktion kann zwischen 2 und 57% liegen.^{47, 48} Ein fester Grenzwert, ab dem die Rezirkulationsfraktion als pathophysiologisch zu hoch gilt, ist nicht definiert.^{18, 47-50}

2.3.2 Pathophysiologie

Eine hohe Rezirkulationsfraktion resultiert in einem niedrigeren effektiven ECMO-Blutfluss¹⁷ und verringert somit die Effizienz der VV-ECMO (s.u.). Die Rezirkulationsfraktion kann gelegentlich so hoch sein, dass eine weitere Steigerung des ECMO-Blutflusses den effektiven ECMO-Blutfluss nicht weiter erhöht, sondern dieser hierdurch sogar wieder abnimmt.⁵¹ Dieser Zusammenhang ist idealisiert in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Idealisierter Zusammenhang zwischen dem ECMO-Blutfluss, der Rezirkulationsfraktion und dem effektiven ECMO-Blutfluss



Modifiziert nach J. Devn Cornish M, and Reese H. Clark, MD. 'Principles and Practice of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation.' 1996 ⁵¹

$$\text{Effektiver ECMO Blutfluss (l/min)} \\ = \text{ECMO Blutfluss (l/min)} \times [1 - \text{Rezirkulationsfraktion (\%)}]$$

Wenn beispielsweise bei einer Rezirkulationsfraktion von 0% und einem ECMO-Blutfluss von 5 l/min der ECMO-Blutfluss um 1 l/min gesteigert wird, resultiert dies in einer Steigerung des effektiven ECMO-Blutflusses um 1 l/min. Bei einer Rezirkulationsfraktion von 50% und einem ECMO-Blutfluss von 5 l/min, beträgt die Steigerung des effektiven ECMO-Blutflusses lediglich 0,5 l/min. Dieser Effekt wird bei steigender Rezirkulationsfraktion noch größer. So würde beispielsweise bei einer Rezirkulationsfraktion von 75% und einem ECMO-Blutfluss von 5 l/min eine Steigerung des ECMO-Blutflusses um 1 l/min den effektiven ECMO-Blutfluss lediglich um 0,25 l/min steigern.

Die notwendigen hohen Blutflüsse im Fall einer hohen Rezirkulationsfraktion resultieren in einem vermehrten Kontakt des Patientenblutes mit der Fremdoberfläche des extrakorporalen Systems, höheren Umdrehungszahlen der Zentrifugalpumpe und negativeren Drücken in der Hergabekanüle.⁴⁸ Hierdurch kommt es zu einer verstärkten

Aktivierung der Gerinnung mit einem erhöhten Risiko der Bildung von Thromben.^{34, 36} Höhere extrakorporale Blutflüsse können zu vermehrter Hämolyse durch die entstehenden negativen Drücke und hohen Umdrehungen der Zentrifugalpumpe führen.³⁴⁻³⁷ Auch ein Kollaps der Gefäßwand um die Kanülenspitze ist bei stark negativen Drücken der VV-ECMO möglich.⁴² Darüber hinaus führt der Kontakt des Blutes mit der Oberfläche des ECMO-Systems zu einer ausgedehnten Aktivierung des angeborenen Immunsystems, was in einer systemischen Entzündungsreaktion mit Endorganschäden münden kann.³⁶ Es sollte deshalb angestrebt werden die Rezirkulation der VV-ECMO so gering wie möglich zu halten, um diesen Komplikationen entgegenzuwirken.

In Abhängigkeit von der Größe der Rezirkulationsfraktion und der verbleibenden Oxygenierungsleistung der Lunge der Patienten, kann eine hohe Rezirkulationsfraktion zu einer refraktären, systemischen Hypoxie beitragen.¹⁸

2.3.3 Determinanten

Das Ausmaß der Rezirkulationsfraktion während der Anwendung einer VV-ECMO wird hauptsächlich durch die Höhe des ECMO-Blutflusses im Verhältnis zum Herzzeitvolumen (HZV) der Patienten bestimmt.⁵¹ Darüber hinaus sind die Her- und Rückgabedrucke Determinanten der Rezirkulationsfraktion.^{18, 51} In experimentellen Studien wurden außerdem die Art der verwendeten Kanülen, der Ort der Kanülierung und der Abstand von Her- und Rückgabekanüle zueinander als Einflussfaktoren auf die Rezirkulationsfraktion identifiziert.^{47, 52} Dabei resultierte zumindest tierexperimentell ein höherer effektiver ECMO-Blutfluss unter Verwendung einer Doppellumenkanüle im Vergleich zu einer Kanülierung mit getrennter Her- und Rückgabekanüle.⁴⁷ Des Weiteren wurde beschrieben, dass der intrathorakale sowie der rechtsatriale Druck und die Lagerung der Patienten die Rezirkulationsfraktion beeinflussen.^{18, 51, 53} In Netzwerkmodellen geschlossener Kreisläufe konnte für eine Verdopplung des pulmonalarteriellen Druckes eine Verdopplung der Rezirkulationsfraktion berechnet werden.⁴⁶

2.3.4 Quantifizierungsmethoden

Das Ausmaß der Rezirkulationsfraktion kann berechnet werden. Hierzu muss die Sauerstoffsättigung des Blutes zum gleichen Zeitpunkt an verschiedenen Stellen des ECMO-Kreislaufes bekannt sein. Eine komplette Rezirkulation liegt vor, wenn die Sauerstoffsättigung vor dem Oxygenator ($S_{pre}O_2$) ebenso hoch ist wie die Sauerstoffsättigung nach dem Oxygenator ($S_{post}O_2$).¹⁸

Zur Berechnung der Rezirkulationsfraktion wird jeweils die Differenz zwischen der Sauerstoffsättigung vor dem Oxygenator und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung ($S_{\bar{v}}O_2$) ins Verhältnis gesetzt zu der Differenz zwischen der Sauerstoffsättigung nach dem Oxygenator und der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung:¹⁸

$$\text{Rezirkulationsfraktion (\%)} = \frac{S_{pre}O_2 - S_{\bar{v}}O_2}{S_{post}O_2 - S_{\bar{v}}O_2} \times 100\%$$

Die gemischtvenöse Sättigung ist unter VV-ECMO verfälscht, da durch die ECMO dem pulmonalarteriellen Blut konstant oxygeniertes Blut beigemischt wird und somit die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung nicht unabhängig vom ECMO-Blutfluss ist.^{18, 46} Um trotzdem das Ausmaß der Rezirkulationsfraktion zu quantifizieren, kann entweder die gemischtvenöse Sättigung mit der zentralvenösen Sättigung substituiert werden [Zentraler Venenkatheter (ZVK)-Methode] oder unter temporärer Pausierung des ECMO-Gasflusses die Abnahme gemischtvenösen Blutes erfolgen ($S_{\bar{v}}O_2$ -Methode).^{51, 54}

Bei der ZVK-Methode wird die venöse Sättigung in der Vena cava superior oder der Vena cava inferior mittels eines ZVKs bestimmt. Dies ist zwar technisch leicht durchzuführen, bildet aber die gemischtvenöse Sättigung nicht akkurat ab, da die zentralvenöse Sättigung selbst im Verlauf der V. cava nicht homogen ist und zudem die Beimischung aus dem Sinus coronarius nicht erfasst.⁵⁵ Außerdem kann aufgrund möglicher turbulenter Blutflüsse um die ECMO-Kanülen auch bei optimal liegendem ZVK nicht ausgeschlossen werden, dass partiell oxygeniertes Blut aus der Rückgabekanüle aspiriert wird.^{51, 54, 56}

Bei der $S_{\bar{v}}O_2$ -Methode wird der Gasfluss der ECMO ggf. unter Eskalation der Beatmungsinvasivität – wenn möglich – temporär pausiert.^{51, 54} Die dann über einen

pulmonalarteriellen Katheter abgenommene gemischtvenöse BGA enthält idealerweise kein durch die ECMO oxygeniertes Blut mehr. Die Beatmungsinvasivität muss dafür so weit gesteigert werden, dass die systemische Oxygenierung vergleichbar mit dem Zustand vor dem Pausieren des ECMO-Gasflusses ist. Diese Methode ist risikoreich, da ein Pausieren des ECMO-Gasflusses von Patienten in therapierefraktärer Hypoxämie häufig nicht toleriert wird.¹⁸ Für das Erreichen einer suffizienten systemischen Oxygenierung mittels Beatmung unter Pausieren des ECMO-Gasflusses ist oft eine deutliche Eskalation der Beatmungsinvasivität unter Verletzung lungenprotektiver Beatmungsregime notwendig. Hierdurch können Schädigungen des Lungenparenchyms, eine hämodynamische Dekompensation oder ein Pneumothorax resultieren.¹⁸

Außerdem kann die Rezirkulation mittels Thermodilutionsmethode oder Ultraschallverdünnungstechnik (s.u.) gemessen werden. Für die Thermodilutionsmethode wird kalte Kochsalzlösung in das ECMO-System vor der Rückgabekanüle injiziert und es werden die Temperaturveränderungen nach der Hergabekanüle gemessen.⁵⁷

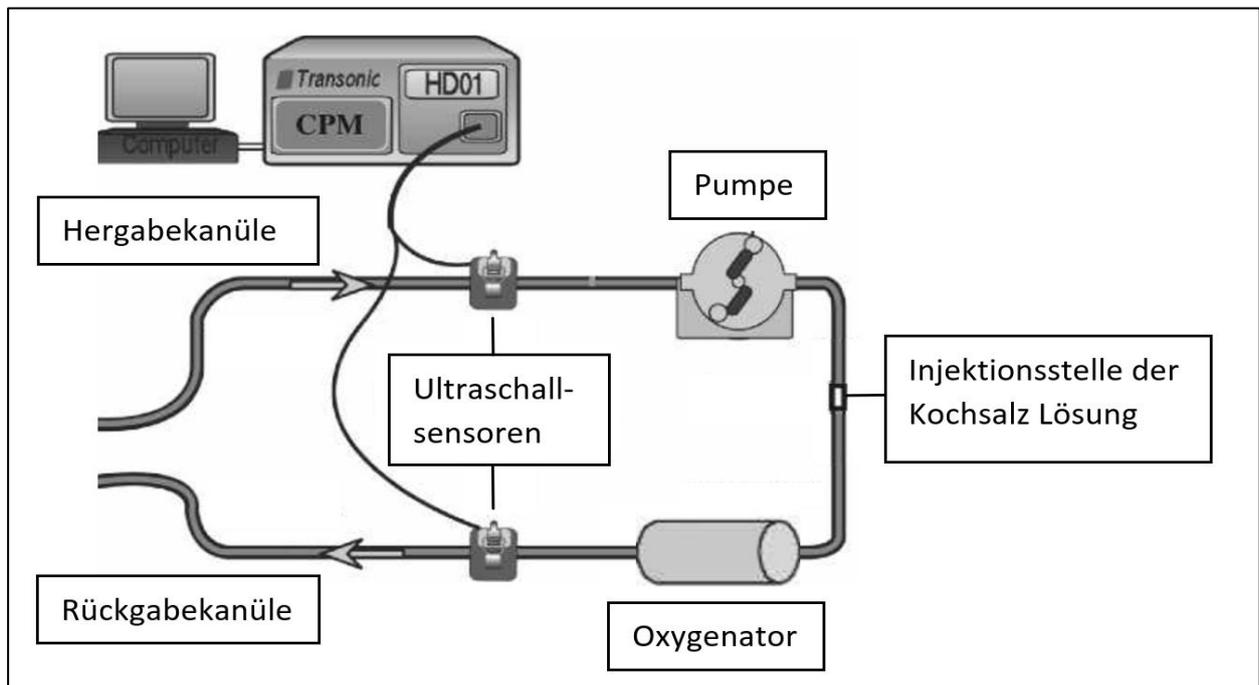
2.3.5 Ultraschallverdünnungstechnik

Die Ultraschallverdünnungstechnik (UVT) beruht auf der Messung der Ultraschallleitgeschwindigkeit des Blutes im ECMO-Schlauchsystem.⁴⁸ Die Ultraschallleitfähigkeit von Blut wird im Wesentlichen durch darin befindliche Proteine und Ionen bestimmt und liegt bei 1560 – 1590 m/s,^{58, 59} während eine Natriumchlorid (NaCl)-Lösung bei 37°C eine Ultraschallleitfähigkeit von 1533 m/s aufweist.^{60, 61} Für die Messung werden zwei Ultraschallsonden patientennah am Schlauchsystem der ECMO vor der Her- und Rückgabekanüle befestigt, welche konstant den ECMO-Blutfluss bei bekanntem Schlauchdurchmesser messen (s. Abbildung 4). Ein 20 ml-Bolus einer 0,9% Natriumchloridlösung wird vor dem Oxygenator der ECMO injiziert. Die vor der Rückgabekanüle befestigte Sonde misst die veränderte Ultraschallleitfähigkeit des Blutes bei Passage des NaCl-Bolus direkt nach Injektion. Die zweite Ultraschallsonde, die vor der Hergabekanüle befestigt ist, misst zeitverzögert eine Veränderung der Ultraschallleitfähigkeit, sollte Blut und damit ein Anteil des NaCl-Bolus rezirkulieren. Aus

dem Verhältnis der Integrale der Dilutionskurven dieser beiden Messungen berechnet sich die Rezirkulationsfraktion.⁴⁸

Die Ultraschallverdünnungstechnik wurde bisher nicht systematisch am Menschen validiert. Allerdings wurde die verwendete Ultraschallverdünnungstechnik mit einer Berechnung der Rezirkulationsfraktion mittels $S_{\bar{v}O_2}$ -Methode und ZVK-Methode in Großtiermodellen verglichen. Unter streng kontrollierten, experimentellen Bedingungen zeigte sich eine starke Korrelation der berechneten Rezirkulationsfraktion beider Berechnungsmethoden mit der Messung via Ultraschallverdünnungstechnik.^{54, 56}

Abbildung 4: Konfiguration der Messung der Rezirkulationsfraktion mit der Ultraschallverdünnungstechnik



Modifiziert nach David Clements A, RN;* Johanna Primmer, BS;† Pamela Ryman, RRT;* Bonnie Marr, MD;* Bruce Searles, BS, CCP;* Edward Darling, MS, CCP. 'Measurements of Recirculation during Neonatal Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Clinical Application of the Ultrasound Dilution Technique.' 2008.⁴⁸

2.4 Zielsetzung der Studie

In der hier vorgestellten prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde bei erwachsenen Patienten mit ARDS und high flow VV-ECMO die Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungstechnik gemessen.

Als primärer Endpunkt wurde die Quantifizierung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungsmethode definiert.

Sekundäre Endpunkte waren die Auswertung von Einflussfaktoren auf die Rezirkulationsfraktion sowie eine kontrollierte Reduktion des ECMO-Blutflusses. Untersucht wurde der Zusammenhang zwischen der Rezirkulationsfraktion und der Höhe des ECMO-Blutflusses, der Art der Kanülierung, dem Abstand der Kanülenspitzen zueinander sowie der rechtsventrikulären Pumpfunktion.

Aufgrund der Tatsache, dass der rezirkulierende Anteil des extrakorporalen Blutflusses nicht zur systemischen Oxygenierung beiträgt, wurde untersucht, ob bei einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ der ECMO-Blutfluss bei ausreichender Oxygenierungsleistung der VV-ECMO reduziert werden kann. Anschließend wurden Gasaustausch, ECMO-Blutfluss sowie die Beatmung der Patienten für einen Zeitraum von drei Tagen erfasst.

3 Methodik

3.1 Ethikvotum und Datenschutz

Die hier vorgestellte Studie (Clinicaltrials.gov Registrierung: NCT03200314) fand nach Zustimmung der lokalen Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin statt (Antragsnummer EA2/083/17, Zustimmung erteilt am 11.05.2017). Alle Untersuchungen wurden gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

Die Messung der Rezirkulation sowie die Blutflusseinstellung erfolgten durch einen Studienarzt mit mehrjähriger ECMO-Erfahrung bzw. durch den Kardiotechniker der Station 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum, nach Rücksprache mit dem Studienarzt und dem Behandlungsteam. Die Blutflusseinstellung erfolgte nach zuvor festgelegten Abbruchkriterien. Das Risiko der Intervention wurde nicht höher eingestuft als die klinische Routine der ECMO-Therapie selbst.

Aufgrund der Dringlichkeit des Beginns der ECMO-Therapie im Falle therapierefraktärer Hypoxämie und somit klinisch notwendiger umgehender Einstellung des Blutflusses, wurde die Messung der Rezirkulation bei allen für die Studienteilnahme gescreenten Patienten durchgeführt. Der Studieneinschluss sowie die Datenauswertung erfolgten erst nach Zustimmung durch den Patienten bzw. einen Vorsorgebevollmächtigten oder den gesetzlichen Betreuer. Alle in die Studie involvierten Personen wurden bezüglich Vertraulichkeit und ärztlicher Schweigepflicht aufgeklärt und die Anforderungen des Datenschutzes wurden in allen Belangen erfüllt. Alle Daten wurden pseudonymisiert erfasst und die elektronische Speicherung der Daten erfolgte pseudonymisiert. Eine Weitergabe der Daten an Dritte für wissenschaftliche Auswertungen (z.B. Statistik) erfolgt ausschließlich pseudonymisiert.

3.2 Studienablauf

Eine Zusammenfassung des Ablaufs der Studie zeigt Tabelle 2:

Tabelle 2: Studienablauf

Population	Volljährige ARDS-Patienten unter VV-ECMO-Therapie
Intervention	Messung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungstechnik Reduktion des ECMO-Blutflusses bei Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ und ausreichender systemischer Oxygenierung, definiert als periphere Sauerstoffsättigung von mindestens 90%
Vergleich	Einflussgröße verschiedener in der Literatur beschriebener Faktoren auf die Rezirkulationsfraktion (Höhe des ECMO-Blutflusses, Art der Kanülierung, Abstand der Kanülenspitzen zueinander sowie die rechtsventrikulären Pumpfunktion) ECMO-Blutfluss, Rezirkulationsfraktion und systemische Oxygenierung vor vs. nach ECMO-Blutflussreduktion bei Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$
Outcome	Das Vorliegen und das Ausmaß der Rezirkulation sowie ihrer Determinanten Der Effekt auf die systemische Oxygenierung durch die ECMO-Blutflussanpassung bei Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$

3.2.1 Patientenkohorte

Eingeschlossen wurden volljährige Patienten, die aufgrund eines ARDS mit therapierefraktärer Hypoxämie nach Ausschöpfen der konventionellen Therapieoptionen eine VV-ECMO-Therapie erhalten haben.

Ausschlusskriterien waren eine hämodynamische Instabilität zum Zeitpunkt der Messung, wie z.B. wiederholte medikamentöse, elektrische oder mechanische Reanimation, bzw. wechselnde Dosierung von Katecholaminen oder schwankenden Perfusionsdrücken der ECMO. Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit einer entsprechenden Vorsorgevollmacht oder Patientenverfügung. Ebenso waren Schwangere oder Stillende grundsätzlich ausgeschlossen.

3.2.2 Studienaufbau

Die Studie wurde von August 2017 bis August 2018 auf der Station 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin CCM/CVK der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Die Station 8i gehört zum ARDS/ECMO Centrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, in dem pro Jahr etwa 120 Patienten mit ARDS behandelt werden, wobei die ECMO-Therapie in etwa 80 Fällen pro Jahr eingesetzt wird.

3.2.3 Messung der Rezirkulationsfraktion

Die Messung der Rezirkulationsfraktion wurde mit der Ultraschallverdünnungstechnik durchgeführt. Die Untersuchung wurde nach Beginn der ECMO-Therapie so früh wie möglich innerhalb der ersten Tage nach Anschluss der ECMO durchgeführt. Voraussetzungen hierfür waren die Anwesenheit eines Studienarztes, die Abwesenheit von Kontraindikationen und keine anderen geplanten zeitnahen Interventionen wie z.B. eine CT-Diagnostik. Soweit möglich wurden die Messungen in Rückenlage durchgeführt. Es wurden zu jedem Messzeitpunkt 5 Messungen durchgeführt, der niedrigste und der höchste Wert verworfen und der Mittelwert aus den verbleibenden drei Werten als Rezirkulationsfraktion akzeptiert.

3.2.4 Reduktion des ECMO-Blutflusses

War die Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ des ECMO-Blutflusses, wurde der Blutfluss schrittweise um das rezirkulierende Volumen/Minute verringert (also z.B. versuchte Reduktion des ECMO-Blutflusses um 0,8 l/min bei einer Rezirkulationsfraktion von 20% und einem ECMO-Blutfluss von 4 l/min). Bei einem Abfall der S_pO_2 unter 90% wurde die Blutflussreduktion nicht weiter durchgeführt. Bei einem Abfall der S_pO_2 unter 88% wurde der ECMO-Blutfluss wieder auf das Ausgangsniveau erhöht, um eine ausreichende Oxygenierung des Patienten sicherzustellen. Im Falle einer erfolgreichen ECMO-Blutflussreduktion wurde die Rezirkulationsmessung 15 Minuten nach Reduktion wiederholt. Anschließend wurden der ECMO-Blutfluss sowie die Oxygenierung der Patienten für drei Tage beobachtet.

3.2.5 Echokardiographie

Bei allen ARDS-Patienten wurde nach der Aufnahme auf die Station im Rahmen des ECMO-Anschlusses sowie bei klinischer Indikation eine fokussierte transthorakale Echokardiographie (fTTE) bzw., in Abhängigkeit von den Untersuchungsbedingungen und der Fragestellung, eine transösophageale Echokardiographie (TEE) vom Stationsarzt oder dem diensthabenden Oberarzt durchgeführt. Im Rahmen der Rezirkulationsmessung wurde bei klinischer Indikation eine erneute fTTE oder TEE-Untersuchung vorgenommen. Die im Bildbetrachtungssystem (Centricity® Enterprise Web, 2006, GE medical systems) gespeicherten Untersuchungen wurden durch den Studienarzt zusammen mit einem unabhängigen Oberarzt der Station 8i mit Zertifikat für 'TEE in der Anästhesiologie und Intensivmedizin' der DGAI (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin) hinsichtlich einer vorliegenden Rechtsherzdysfunktion für die Studienauswertung reevaluiert. Eine relevante Rechtsherzdysfunktion wurde angenommen, wenn beide Untersucher in der Gesamtschau der vorhandenen Befunde unabhängig voneinander eine Rechtsherzdysfunktion diagnostizierten. Bewertet wurde u.a. das Größenverhältnis des rechten zum linken Ventrikels (RV/LV-Ratio), die visuelle Beurteilung der Kontraktilität der rechten freien Wand, die Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus (Englisch:

Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE), der Trikuspidalklappenschluss, der systolische pulmonalarterielle Druck und das Ausmaß des Pendelflusses in den Lebervenen.

3.3 Geräte und Software

3.3.1 ECMO

Das eingesetzte ECMO-System war eine CARDIOHELP® (Getinge Deutschland GmbH, Kehler Str. 31, 76437 Rastatt, Deutschland) mit einem heparinbeschichteten 5 l/min bzw. 7 l/min ECMO-System (HLS Set Advanced 5.0 bzw. 7.0).

Als femoral platzierte Hergabekanülen wurden 23 (French) Fr – 25 Fr Kanülen, 38 cm Länge (Getinge Deutschland GmbH, Kehler Str. 31, 76437 Rastatt, Deutschland) verwendet. Im Fall einer jugulären Rückgabe wurden 17 Fr – 19 Fr Kanülen, 15 cm Länge (Getinge Deutschland GmbH) benutzt. Für die femorale Rückgabe wurden 15 Fr – 21 Fr Kanülen, 50 cm Länge (Medtronic GmbH, Earl-Bakken-Platz 1, 40670 Meerbusch, Deutschland) genutzt.

3.3.2 Rezirkulationsmonitor

Die Rezirkulationsfraktion wurde mittels Ultraschallverdünnungstechnik mit einem CE-zertifizierten Monitor (ELSA®, Transonic Systems Europe B.V, Business Park Stein 205, Elsloo Niederlande 6181 MB) bettseitig bestimmt.

3.3.3 Software

Alle Verlaufparameter wurden aus den Patientenmanagementprogrammen SAP® (SAP Societas Europaea, Walldorf, Deutschland) und COPRA 5® (COPRA Systems GmbH, Berlin, Deutschland) händisch extrahiert. Zur Bestimmung des Abstandes der Kanülenspitzen zueinander wurden die im Bildbetrachtungssystem (Centricity®

Enterprise Web, 2006, GE medical systems) hinterlegten CT- bzw. Röntgenaufnahmen mit der integrierten Abstandsmessung analysiert.

Zur statistischen Analyse wurden Microsoft Excel® 2016 für Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) sowie IBM SPSS Statistics 25® (IBM Corporation, Armonk/New York, USA) genutzt. Die Promotionsarbeit wurde mit Microsoft Word® 2016 für Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) und Endnote® X8 für Windows (Clarivate Analytics, Philadelphia, USA) verfasst.

3.4 Statistik

Aufgrund der limitierten Größe der Stichprobe kann eine Normalverteilung nicht angenommen werden. Daher wird von einem nicht-normalverteilten Datensatz ausgegangen. Stetige Werte sind jeweils als Median (25% – 75% Perzentile) angegeben. Kategorielle Variablen sind als Anzahl (n) und Prozent (%) gelistet. .

Unabhängige Variablen zu einem Messzeitpunkt wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen. Die zentralen Tendenzen abhängiger Variablen zu unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test untersucht (z.B. die arterielle Sauerstoffsättigung (S_aO_2) der Patienten jeweils vor und nach der ECMO-Blutflussreduktion). Zeitreihenanalysen (z.B. die arterielle Sauerstoffsättigung im Verlauf) erfolgten mit dem Friedman-Test, gefolgt von einem Dunn-Bonferoni-Test als post-hoc-Analyse. Der Zusammenhang zwischen der Rezirkulationsfraktion und dem ECMO-Blutfluss sowie der Rezirkulationsfraktion und dem Kanülenabstand wurde mit der Rangkorrelation nach Spearman berechnet. Zur Analyse linearer Regressionen wurden die nicht normalverteilten Datensätze logarithmiert, um anschließend eine ANOVA (Analysis of Variance) durchzuführen. Der Gruppenvergleich kategorieller Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Für alle zweiseitig durchgeführten Tests wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 bei einer Power von 80% ($p < 0,05$ ist statistisch signifikant) festgelegt.

Zur graphischen Darstellung der Mediane wurden Boxplots genutzt. Bei dieser Methode repräsentiert der untere bzw. obere Rand des Kastens die 25%- bzw. 75%- Perzentile. Ein schwarzer Balken in diesem Kasten steht für den Medianwert. Die Antennen,

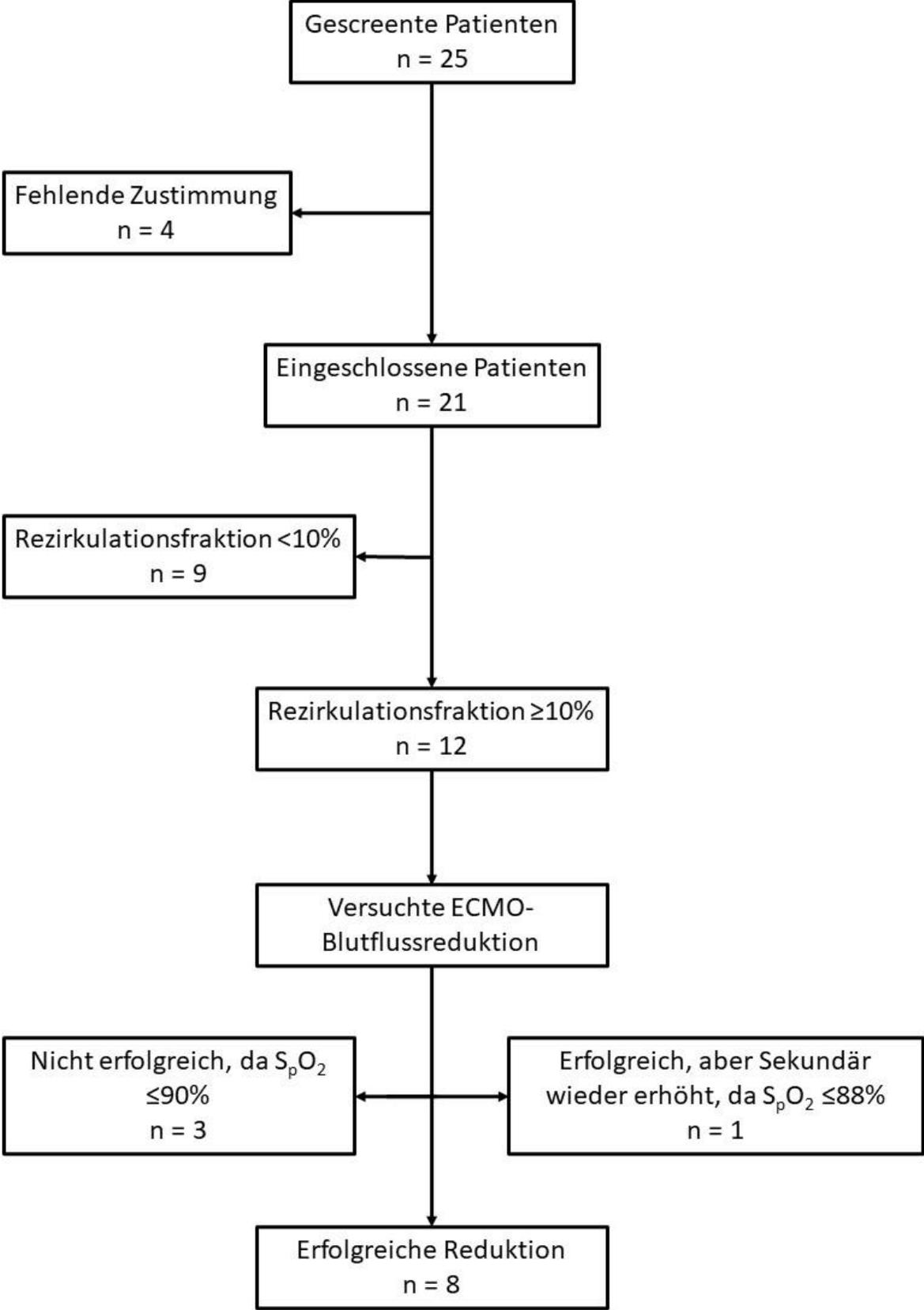
welche aus dem Kasten herausragen, repräsentieren den 1,5-fachen Interquartilabstand. Werte außerhalb dieses Bereichs sind als einzelne Punkte in der Grafik aufgetragen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkohorte

Im Rahmen der Studie wurde die Rezirkulationsfraktion bei 25 Patienten an venösen high flow ECMO gemessen. Von vier der gesetzlichen Vertreter der Patienten konnte keine Zustimmung zur Auswertung der Daten eingeholt werden. Von den in die Datenauswertung eingeschlossenen 21 Patienten hatten neun Patienten eine Rezirkulationsfraktion kleiner als 10%. Bei den 12 Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ wurde der Versuch unternommen den ECMO-Blutfluss um das rezirkulierende Blutvolumen zu reduzieren, was bei 8 Patienten erfolgreich war (siehe Abbildung 5).

Abbildung 5: Flow-Chart der Patientenkohorte



4.2 Patientencharakteristika bei Aufnahme

4.2.1 Demographie und Vorerkrankungen

Die Patienten waren im Median 54 (39 – 63) Jahre alt. Das Geschlechterverhältnis lag bei 66% Männern zu 33% Frauen. Der Anschluss an die VV-ECMO erfolgte nach 6 (4 – 10) Tagen der maschinellen Beatmung.

Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied der Patientengruppen mit einer Rezirkulationsfraktion $< 10\%$ und einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ zum Zeitpunkt der Aufnahme hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, SOFA-Score, Vorerkrankungen und bisheriger Therapiedauer (s. Tabelle 3). Die diagnostizierten Vorerkrankungen sind als kategorielle Variablen aufgenommen worden, ohne Berücksichtigung der etwaigen Schweregrade bzw. genauerer Klassifikation.

Tabelle 3: Charakteristika der Patienten

Charakteristika	Gesamte Population (n = 21)	Rezirkulationsfraktion < 10% (n = 9)	Rezirkulationsfraktion ≥ 10% (n = 12)	p-Wert
Alter, Jahre	54 (39 – 63)	52 (39 – 54)	60 (40 – 64)	0,345(A)
Weiblich, n (%)	7 (33)	3 (33)	4 (33)	0,375(B)
BMI, kg/m ²	24,8 (22,2 – 29,4)	22,2 (19,2 – 27,7)	27,3 (24,4 – 30,1)	0,193(A)
Nikotinabusus, n	5 (24)	3 (33)	2 (17)	1,000(B)
SOFA-Score	11 (9 – 13)	11 (9 – 13)	12 (9 – 13)	0,862(A)
Beatmungstage vor ECMO-Beginn	7 (4 – 10)	5 (1 – 14)	8 (5 – 10)	0,425(A)
Vorerkrankungen				
COPD, n (%)	4 (20)	1 (11)	3 (25)	0,422(B)
Asthma Bronchiale, n (%)	3 (14)	1 (11)	2 (17)	0,719(B)
Herzinsuffizienz, n (%)	2 (10)	1 (11)	1 (8)	0,830(B)
KHK, n (%)	2 (10)	0 (0)	2 (17)	0,198(B)
Chronische Nieren- insuffizienz, n (%)	1 (5)	0 (0)	1 (8)	0,375(B)
Neoplasie, n (%)	3 (14)	1 (11)	2 (17)	0,719(B)
Diabetes mellitus, n (%)	3 (14)	2 (22)	1 (8)	0,368(B)
Behandlungstage vor Übernahme auf die Station 8i				
Krankenhaustage	9 (4 – 18)	10 (2 – 18)	9 (5 – 16)	0,689(A)
Intensivstationstage	3 (1 – 4)	1 (0 – 4)	4 (2 – 4)	0,227(A)
Beatmungstage	6 (4 – 10)	5 (1 – 14)	7 (5 – 10)	0,425(A)
<p>Angegeben ist der Median-Wert mit jeweils der 25%- und 75%-Perzentile in Klammern. Der Gruppenvergleich der Mediane erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen (A). Angaben der kategoriellen Variablen in Anzahl und Prozent. Der Gruppenvergleich kategorieller Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (B). Es wurden keine signifikanten Unterschiede der aufgeführten Charakteristika zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme festgestellt. n = Anzahl; BMI = Body-Mass-Index; SOFA = Sepsis-related organ failure assessment score; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; COPD = chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KHK = Koronare Herzkrankheit; Aufgrund der Übernahme der Patienten aus externen Krankenhäusern ist der Datensatz in Bezug auf die Therapie bis zur Verlegung nicht vollständig.</p>				

4.2.2 Form und Ursache des ARDS

Der Oxygenierungsindex lag bei den untersuchten Patienten vor Übernahme in das ARDS/ECMO-Zentrum bzw. vor externem ECMO-Anschluss, soweit extern dokumentiert, bei 71 (63 – 137) mmHg und es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Schweregrades des ARDS bei Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion < 10% und einer Rezirkulationsfraktion ≥ 10% (s. Tabelle 4).

Bei neun der Patienten konnte retrospektiv der Schweregrad des ARDS laut ‚Berlin-Definition‘² nicht mehr festgestellt werden. Sechs dieser Patienten wurden bei

Aufnahme bereits mit inhalativem Stickstoffmonoxid therapiert und drei dieser Patienten waren bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Station an die ECMO angeschlossen.

Die Genese des ARDS ist zwischen den Gruppen der Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion < 10% und einer Rezirkulationsfraktion ≥ 10% signifikant unterschiedlich (p < 0,05), mit einem höheren Anteil an bakteriellen Pneumonien in der Gruppe der Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion ≥ 10%.

Tabelle 4: Schweregrad und Ätiologie des ARDS vor Übernahme in das ARDS/ECMO-Zentrum, bzw. vor externem ECMO-Anschluss

Charakteristika	Gesamte Population (n = 21)	Rezirkulationsfraktion < 10% (n = 9)	Rezirkulationsfraktion ≥ 10% (n = 12)	p-Wert
Schweregrad* des ARDS				
Schwer, n (%)	7 (33)	4 (44)	3 (25)	0,394(B)
Moderat, n (%)	4 (19)	3 (33)	1 (8)	
Mild, n (%)	1 (4)	0 (0)	1 (8)	
Ätiologie des ARDS				
Bakterielle Pneumonie, n (%)	11 (52)	2 (22)	9 (75)	0,026(B)
Virale Pneumonie, n (%)	1 (4)	0 (0)	1 (8)	
Pilzpneumonie, n (%)	4 (19)	3 (33)	1 (8)	
Nicht-pneumogene Sepsis, n (%)	1 (4)	1 (11)	0 (0)	
Trauma, n (%)	1 (4)	1 (11)	0 (0)	
Lungenfibrose, n (%)	1 (4)	0 (0)	1 (8)	
Mukoviszidose, n (%)	2 (10)	2 (22)	0 (0)	
Angaben der kategoriellen Variablen in Anzahl und Prozent. Der Gruppenvergleich kategorieller Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (B). n = Anzahl; Aufgrund der Übernahme der Patienten aus externen Krankenhäusern ist der Datensatz in Bezug auf die Therapie bis zur Verlegung sowie der Einteilung des ARDS nicht vollständig.				
*Bei 9 der 21 Patienten wurde keine Schweregradeinteilung vorgenommen, da diese Patienten zum Zeitpunkt der stationären Übernahme bereits mittels ECMO und/oder inhalativem Stickstoffmonoxid behandelt wurden und ein validierter P _a O ₂ Wert ohne ECMO und/oder inhalativem Stickstoffmonoxid nicht vorlag.				

4.2.3 Beatmung und Gasaustausch

Die Beatmungseinstellung aller eingeschlossenen Patienten nach Übernahme erfolgte anhand lungenprotektiver Leitlinien.¹⁰⁻¹² Unter den in Tabelle 5 aufgeführten Beatmungseinstellungen hatten 13 der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Oxygenierungsstörung mit einer respiratorischen Azidose. Acht Patienten hatten eine S_aO_2 größer 92% [medianer P_aO_2 80 (67 – 149) mmHg], die bei vier dieser Patienten allerdings nur unter Inhalation von Stickstoffmonoxid zu erreichen war. Bis zum ECMO-Anschluss wurden 14 der 21 Patienten intermittierend in Bauchlage gelagert. Diese wurde im Median pro Patient 2 (1 – 5) mal durchgeführt. Ein Drittel der Patienten erhielten bereits vor Aufnahme auf die Station 8i eine Bauchlagerungstherapie. Einer dieser Patienten wurde aufgrund eines ausbleibenden Benefits hinsichtlich der Oxygenierung nicht erneut in Bauchlage gelagert. Sowohl der Gasaustausch als auch die Beatmung der Patienten zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied der Patientengruppen mit einer Rezirkulationsfraktion < 10% und einer Rezirkulationsfraktion \geq 10% zum Zeitpunkt der Aufnahme.

Tabelle 5: Beatmung und Gasaustausch der Patienten vor Beginn der ECMO-Therapie

Charakteristika	Gesamte Population (n = 21)	Rezirkulationsfraktion < 10% (n = 9)	Rezirkulationsfraktion ≥ 10% (n = 12)	p-Wert
Arterielle Blutgasanalyse				
pH	7,31 (7,19 – 7,34)	7,19 (7,19 – 7,32)	7,33 (7,29 – 7,37)	0,651(A)
P _a CO ₂ , mmHg	58 (51 – 73)	70 (54 – 94)	54 (42 – 65)	0,972(A)
P _a O ₂ , mmHg	63 (54 – 75)	63 (54 – 71)	63 (56 – 81)	0,862(A)
S _a O ₂ , %	91 (85 – 97)	89 (84 – 97)	94 (90 -98)	0,862(A)
HCO ₃ ⁻ , mmol/l	26,5 (22,4 – 31,9)	26,8 (25,7 – 31,9)	25,4 (22,0 – 33,3)	0,464(A)
sBE, mmol/l	0,2 (-2,1 – 3,2)	0,8 (-,6 – 3,2)	0,1 (-3,7 – 7,7)	0,554(A)
Laktat, mg/dl	11,5 (9,0 – 17,50)	13,0 (9,0 – 16,0)	11,0 (9,0 – 19,0)	0,602(A)
Hb, mmol/l	9,8 (8,5 – 11,2)	9,4 (8,7 – 10,0)	10,4 (8,2 – 11,4)	0,422(A)
Beatmung				
P _a O ₂ /F _i O ₂ , mmHg *	71 (63 – 137)	72 (66 – 141)	65 (61 – 133)	0,755(A)
PEEP, mmHg	15 (11 – 18)	15 (9 – 18)	15 (14 – 18)	0,721(A)
Expiratorisches Tidalvolumen, ml/kgPBW	4,0 (2,92 – 7,2)	4,0 (3,2 – 8,0)	4,5 (2,2 – 5,5)	0,556(A)
Inspiratorischer Spitzendruck, mmHg	28,0 (27,0 – 34,0)	28,0 (27,0 – 34,0)	28,0 (28,0 – 31,0)	1,000(A)
Dynamische Compliance, ml/cm H ₂ O	26 (19 – 34)	26 (19 – 32)	31 (18 – 57)	0,628(A)
NO, n (%)	6 (29)	3 (33)	3 (25)	0,676(B)
Bauchlagerungstherapie vor VV-ECMO				
Anzahl der Patienten, n (%)	14 (67)	5 (55)	9 (75)	0,350(B)
Anzahl der Lagerungsmanöver pro Patient, n	2 (1 – 5)	2 (1 – 3)	4 (1 – 5)	0,298(A)
<p>Angegeben ist der Median-Wert mit jeweils der 25%- und 75%-Perzentile in Klammern. Der Gruppenvergleich der Mediane erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Variablen (A). Angaben der kategoriellen Variablen in Anzahl und Prozent. Der Gruppenvergleich kategorieller Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (B). Es wurden keine signifikanten Unterschiede der aufgeführten Charakteristika zwischen den Gruppen zum Zeitpunkt der Aufnahme festgestellt. n = Anzahl; pH = potentia hydrogenii; P_aCO₂ = Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; P_aO₂ = Arterieller Sauerstoffpartialdruck; S_aO₂ = Arterielle Sauerstoffsättigung; HCO₃⁻ = Bikarbonat; sBE = Standard-Base-Excess; Hb = Hämoglobin; F_iO₂=Inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = Positiver endexpiratorischer Druck; PBW = rechnerisch vorhergesagtes ideales Körpergewicht; ml/cm H₂O = Milliliter pro Zentimeter Wassersäule; NO = Stickstoffmonoxid; Aufgrund der Übernahme der Patienten aus externen Krankenhäusern ist der Datensatz in Bezug auf die Therapie bis zur Verlegung nicht vollständig.</p>				

4.2.4 Indikation und Durchführung der VV-ECMO-Therapie

Bei der Mehrheit der Patienten (86%) wurde aufgrund einer ausgeprägten, therapierefraktären Hypoxämie bei ARDS eine VV-ECMO-Therapie initiiert. Bei neun Patienten wurden extern vor Transport in das ARDS/ECMO-Zentrum mit der VV-ECMO-Therapie begonnen, da der Transport ohne ECMO-Unterstützung nach Einschätzung des begleitenden Teams der Station 8i nicht möglich war. Die ECMO-

Anschlüsse auf Station 8i erfolgten zumeist aufgrund einer refraktären Hypoxämie trotz ausgeschöpfter konservativer Therapie, inklusive Bauchlagerung und angestrebter negativer Flüssigkeitsbilanz.

Bei vier Patienten erfolgte die VV-ECMO-Therapie primär aufgrund kardialer Instabilität [Herzfrequenz 113 (103 – 123) /min, mittlerer arterieller Druck 80 (71 – 93) mmHg] mit hoher notwendiger Dosierung von Katecholaminen [Noradrenalin-Dosierung von 0,73 (0,52 – 0,79) $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$] unter respiratorischer Azidose [P_aCO_2 54 (41 – 64) mmHg, arterieller pH 7,23 (7,16 – 7,32)].

Ein Patient wurde aufgrund der zunehmenden Beatmungsinvasivität, die prolongiert außerhalb anerkannter Grenzen lungenprotektiver Beatmung lag, (Beatmungsspitzen-Druck: 42 mmHg, Tidalvolumen: 0,5 l, Atemfrequenz: 32/min) nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung der ECMO-Therapie zugeführt.

Die Kanülierungsart sowie die Auswahl der Kanülen erfolgte unter Berücksichtigung von Patientengröße und Anatomie, bildgebender Befunde (z.B. CT-morphologisch gesicherte Thrombosen), des aktuellen Sonographiebefundes und technischer Bedingungen während der Kanülierung.

4.3 Messung der Rezirkulationsfraktion

Unter high flow VV-ECMO konnte ein ausreichender Gasaustausch gewährleistet werden. Ein medianer Sweep-Gasfluss von 3 (2,5 – 4,0) l/min war notwendig für eine suffiziente Eliminierung des Kohlenstoffdioxids.

Bei 19 der insgesamt 21 untersuchten Patienten konnte eine Rezirkulation detektiert werden. Zum Zeitpunkt der Rezirkulationsmessung betrug der ECMO-Blutfluss 3,92 (3,38 – 4,40) l/min und das rezirkulierende Blutvolumen 0,47 (0,31 – 0,88) l/min. Die daraus resultierende Rezirkulationsfraktion betrug 14,0 (7,0 – 25,0) %.

Zwischen den Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion von $< 10\%$ und den Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ gab es zum Zeitpunkt der Messung keine Unterschiede hinsichtlich der Lagerung, des Gasaustausches oder der bisherigen ECMO-Therapie (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Messung der Rezirkulation

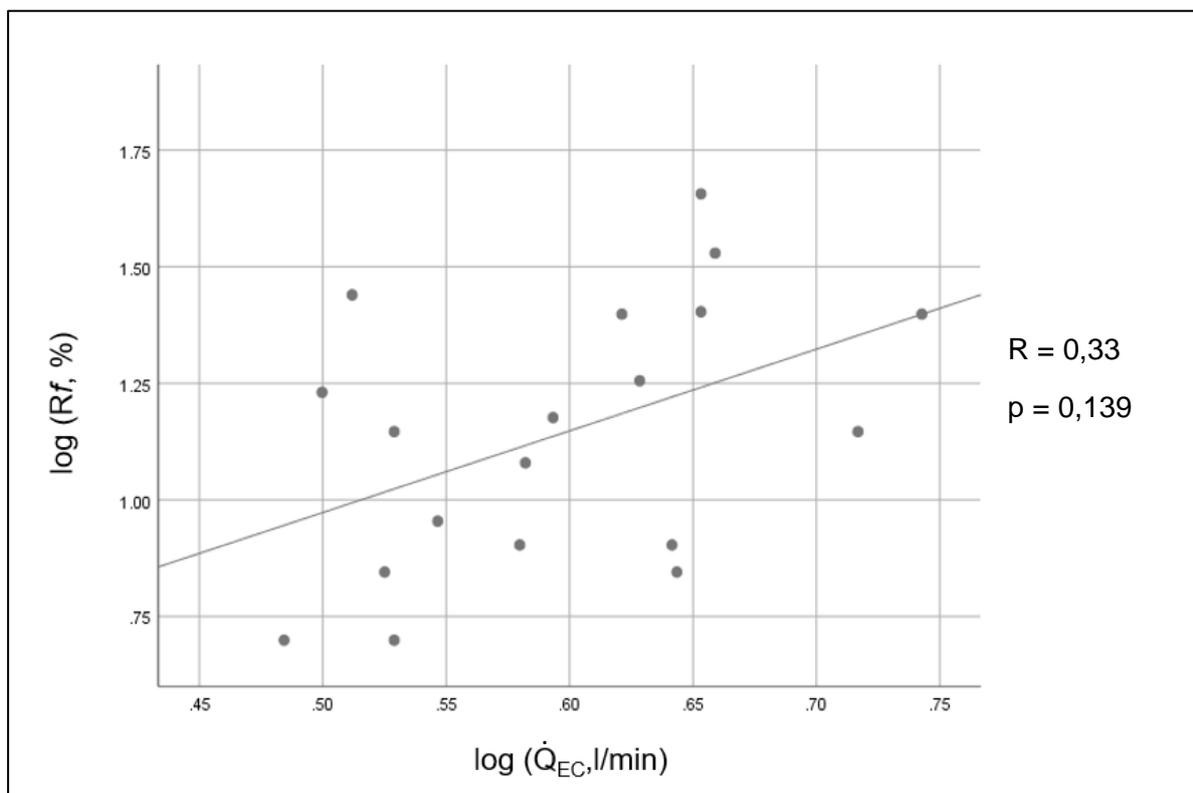
Charakteristika	Gesamte Population (n = 21)	Rezirkulationsfraktion < 10% (n = 9)	Rezirkulationsfraktion ≥ 10% (n = 12)	p-Wert
Arterielle Blutgasanalyse				
pH	7,42 (7,37 – 7,43)	7,40 (7,37 – 7,43)	7,42 (7,39 – 7,45)	0,651(A)
P _a CO ₂ , mmHg	45 (40 – 51)	47 (40 – 50)	44 (38 – 51)	0,972(A)
P _a O ₂ , mmHg	82 (67 – 103)	78 (71 – 91)	83 (63 – 111)	0,862(A)
S _a O ₂ , %	97 (94 – 99)	98 (94 – 98)	97 (94 – 99)	0,862(A)
HCO ₃ ⁻ , mmol/l	26,7 (25,7 – 30,8)	26,4 (25,7 – 27,9)	27,9 (25,7 – 31,3)	0,464(A)
sBE, mmol/l	2,4 (1,5 – 6,9)	1,7 (1,5 – 3,6)	3,3 (1,3 – 7,7)	0,554(A)
Laktat, mg/dl	15,0 (11,0 – 21,0)	17,0 (11,0 – 21,0)	12,5 (11,0 – 19,5)	0,602(A)
Hämoglobin, mmol/l	9,1 (8,4 – 10,2)	8,7 (7,9 – 9,4)	10,1 (8,8 – 10,3)	0,422(A)
Patientenposition während der Messung				
Rückenlage, n (%)	12 (57)	6 (66)	6 (50)	
Bauchlage, n (%)	1 (5)	1 (11)	0 (0)	0,269(B)
OK-Hochlage, n (%)	8 (38)	2 (22)	6 (50)	
ECMO				
Tage an ECMO vor Messung	1 (1 – 3)	1 (1 – 2)	3 (1 – 4)	0,370(A)
Q _{EC} , pro kg KG ml/kg/min	51,76 (42,25 – 55,83)	54,29 (42,25 – 55,83)	46,90 (42,81 – 58,27)	0,651(A)
Q _{EC} , l/min	3,92 (3,38 – 4,40)	3,52 (3,35 – 4,37)	4,22 (3,60 – 4,53)	0,148(A)
Gasfluss, l/min	3,0 (2,5 – 4,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,0 (2 – 6)	0,602(A)
Rezirkulations- Volumen, l/min	0,47 (0,31 – 0,88)	0,24 (0,15 – 0,31)	0,83 (0,56 – 1,46)	<0,001(A)
Rf, %	14,0 (7,0 – 25,0)	7,0 (5,0 – 8,0)	21,5 (14,5 – 26,4)	<0,001(A)
Q _{EFF} , l/min	3,21 (2,91 – 3,49)	3,26 (3,20 – 4,00)	3,10 (2,66 – 3,42)	0,201(A)
Echokardiographie				
Rechtsherz- dysfunktion, n (%)	4 (19)	0 (0)	4 (33)	0,06(A)
<p>Angegeben ist der Median sowie die 25%- und 75%-Perzentile. Die Mediane der Gruppen von Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion von < 10% und ≥ 10% wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht (A). Angaben der kategoriellen Variablen in Anzahl und Prozent. Der Gruppenvergleich kategorieller Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (B). n = Anzahl;</p> <p>pH = potentia hydrogenii; P_aCO₂ = Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; P_aO₂ = Arterieller Sauerstoffpartialdruck; S_aO₂ = Arterielle Sauerstoffsättigung; HCO₃⁻ = Bikarbonat; sBE = Standard-Base-Excess; Hb = Hämoglobin; OK-Hochlage = 30° Oberkörperhochlagerung; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; Q_{EC} = ECMO-Blutfluss; kg KG = Kilogramm Körpergewicht; Rf = Rezirkulationsfraktion; Q_{EFF} = effektiver ECMO-Blutfluss.</p>				

4.4 Determinanten der Rezirkulationsfraktion

4.4.1 ECMO-Blutfluss

Es wurde eine positive Rangkorrelation zwischen ECMO-Blutfluss und der Rezirkulationsfraktion festgestellt, welche die statistische Signifikanz knapp verfehlte (Spearman: $r_s = 0,41$, $p = 0,07$). Der ECMO-Blutfluss kann nur etwa 17% der Varianz der Rezirkulationsfraktion erklären ($r_s^2 = 0,168$). Die lineare Regressionsanalyse zeigte keine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen ECMO-Blutfluss und der Rezirkulationsfraktion ($R = 0,33$, $p = 0,139$). Eine Rezirkulation war bei zwei der Patienten nicht nachweisbar. Der jeweilige ECMO-Blutfluss dieser Patienten betrug 4,4 l/min und 3,3 l/min. Der Zusammenhang ist in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

Abbildung 6: Zusammenhang zwischen der Rezirkulationsfraktion und dem ECMO-Blutfluss

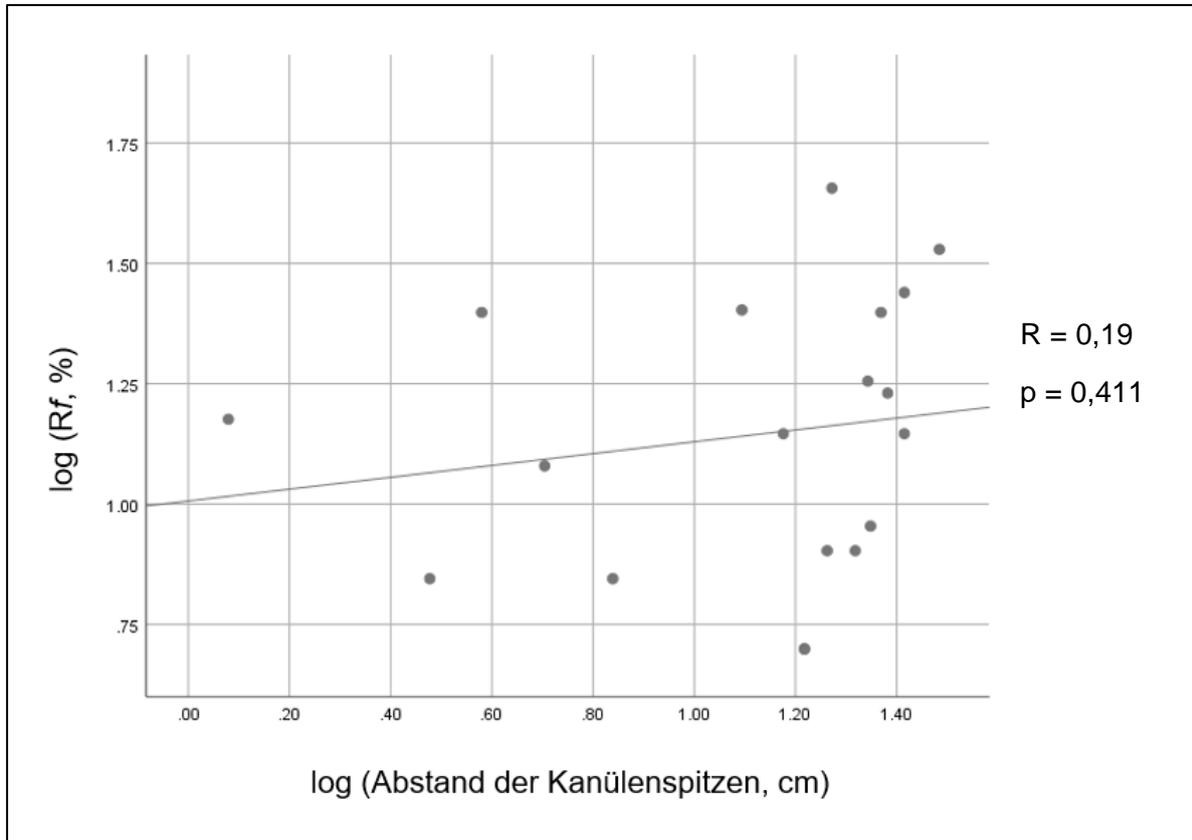


\log = Logarithmus, Rf = Rezirkulationsfraktion, \dot{Q}_{EC} = ECMO-Blutfluss; Die dargestellte Gerade zeigt die lineare Regression für die Rezirkulationsfraktion und den ECMO-Blutfluss nach dem Logarithmieren der Daten. R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Die Berechnungen erfolgten mittels linearer Regressionsanalyse.

4.4.2 Kanülenposition

Der Abstand der Kanülenspitzen von Her- und Rückgabekanüle lag im Median bei 16,5 cm. Eine positive Rangkorrelation zwischen dem Abstand der Kanülenspitzen zueinander und der Rezirkulationsfraktion wurde festgestellt, diese verfehlte die statistische Signifikanz allerdings knapp (Spearman: $r_s = 0,42$, $p = 0,06$). Durch die Distanz zwischen den Kanülenspitzen kann nur etwa 18% der Varianz der Rezirkulationsfraktion erklärt werden ($r_s^2 = 0,176$). Wie in Abbildung 7 dargestellt, kann ein linearer Zusammenhang zwischen dem Abstand der Kanülenspitzen zueinander und der Rezirkulationsfraktion nicht angenommen werden ($R = 0,19$, $p = 0,411$).

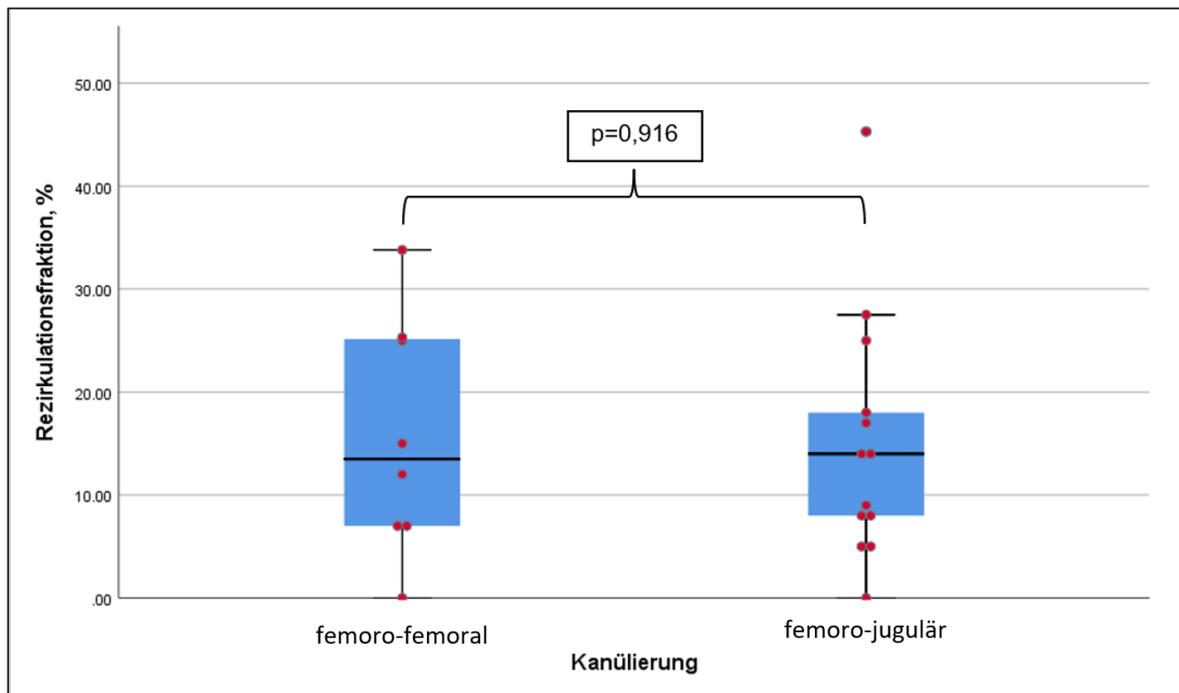
Abbildung 7: Zusammenhang zwischen der Rezirkulationsfraktion und dem Abstand der Her- und Rückgabekanüle



log = Logarithmus, Rf = Rezirkulationsfraktion, \dot{Q}_{EC} = ECMO-Blutfluss; Die dargestellte Gerade zeigt die lineare Regression für die Rezirkulationsfraktion und dem Abstand der Kanülenspitzen zueinander nach dem Logarithmieren der Daten. R = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanzniveau. Die Berechnungen erfolgten mittels linearer Regressionsanalyse.

Die Kanülierung der Patienten erfolgte entweder femoro-femoral [Hergabe- und Rückgabekanüle sind femoral angelegt; 8 Patienten] oder femoro-jugulär [femorale Hergabekanüle und juguläre Rückgabekanüle; 13 Patienten]. Die mediane Rezirkulationsfraktion war bei den unterschiedlichen Kanülierungspositionen mit 13,5% bei bifemoral kanülierten Patienten vs. 14% bei femoro-jugulärer Kanülierung nicht signifikant unterschiedlich (siehe Abbildung 8).

Abbildung 8: Einfluss der Kanülierungsart auf die Rezirkulationsfraktion

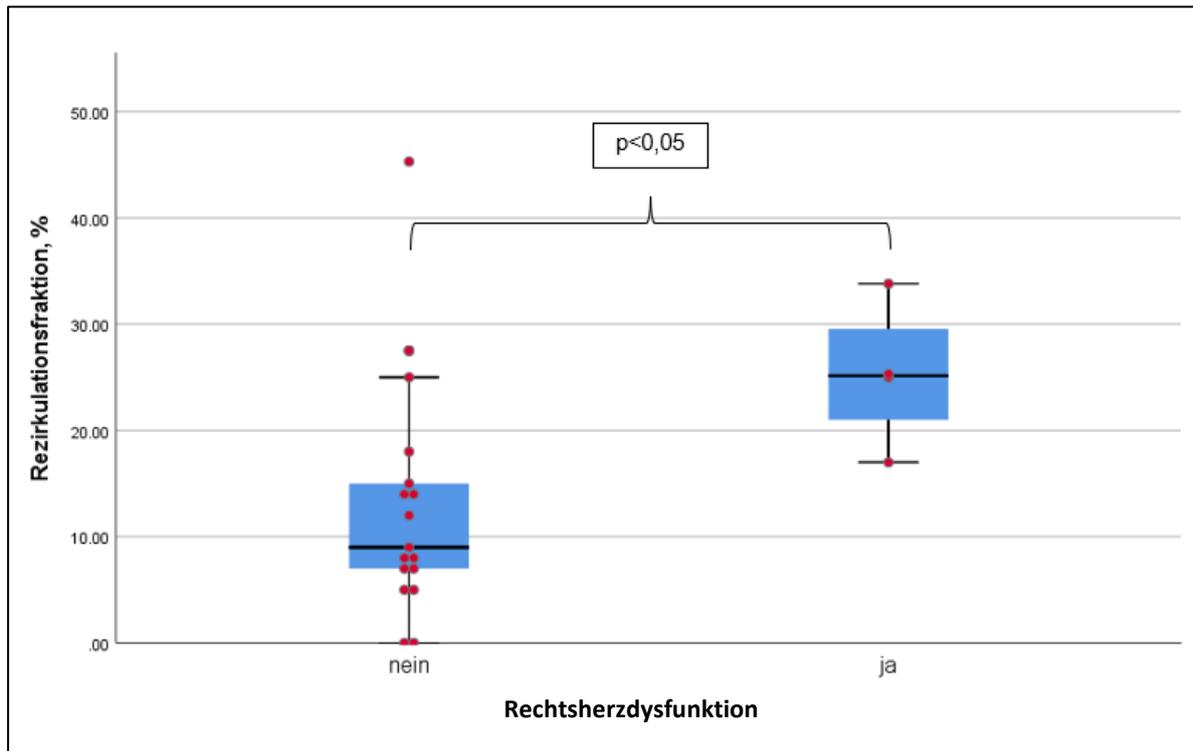


Die dargestellten Boxplots stellen die Rezirkulationsfraktion in Abhängigkeit von der Kanülierungsart dar. Die Stichproben wurden mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

4.4.3 Rechtsherzdysfunktion

Die retrospektive Analyse der im Rahmen der klinischen Routine angefertigten Echokardiographien zeigte bei 19% der Patienten Zeichen einer relevanten Rechtsherzdysfunktion. Die bei diesen Patienten gemessene Rezirkulationsfraktion war trotz der kleinen Gruppengröße von 21 eingeschlossenen Patienten signifikant höher als die Rezirkulationsfraktion der Patienten ohne echokardiographisch ermittelte Rechtsherzdysfunktion (25 (21 – 30) % vs. 9 (7 – 15) %, $p < 0,024$; siehe Abbildung 9) und korrelierte stark positiv mit dem ECMO-Blutfluss ($r = 1,00$; $p < 0,01$).

Abbildung 9: Rezirkulationsfraktion bei Rechtsherzdysfunktion



Die dargestellten Boxplots stellen die Rezirkulationsfraktion in Abhängigkeit von einer Rechtsherzdysfunktion dar. Die Stichproben wurden mittels Mann-Whitney-U-Test miteinander verglichen.

4.5 Reduktion des ECMO-Blutflusses

4.5.1 Initiale Reduktion

Bei 12 der 21 eingeschlossenen Patienten (57%) war die Rezirkulationsfraktion größer oder gleich 10%. Bei drei dieser Patienten fiel während der Reduktion des ECMO-Blutflusses die arterielle Sauerstoffsättigung auf 90%, weshalb die Reduktion abgebrochen und der ursprüngliche ECMO-Blutfluss belassen wurde. Bei einem Patienten fiel, nach anfangs erfolgreicher Reduktion des ECMO-Blutflusses im Verlauf der 15-minütigen Beobachtungsperiode nach ECMO-Blutflussreduktion die S_pO_2 auf 88% und der ECMO-Blutfluss wurde wieder auf das Ausgangsniveau angehoben. Die Reduktion des ECMO-Blutflusses konnte bei acht der Patienten erfolgreich durchgeführt werden.

Der ECMO-Blutfluss konnte im Median um 0,71 (0,54 – 0,84) l/min reduziert werden. Dies resultierte in einer signifikanten Reduktion des ECMO-Blutflusses von 4,00 (3,32 – 4,38) l/min auf 2,96 (2,62 – 3,55) l/min.

Die Reduktion des ECMO-Blutflusses resultierte in einer signifikanten Verringerung der Rezirkulationsfraktion [17,5 (14,0 – 26,3) % vs. 9,7 (7,0 – 15,7) %; ($p < 0,05$)] sowie einer signifikant gesteigerten Effizienz der ECMO ($p < 0,05$; s. Tabelle 7).

Tabelle 7: Arterielle Blutgasanalyse und ECMO-Charakteristika vor und nach der ECMO-Blutflussreduktion

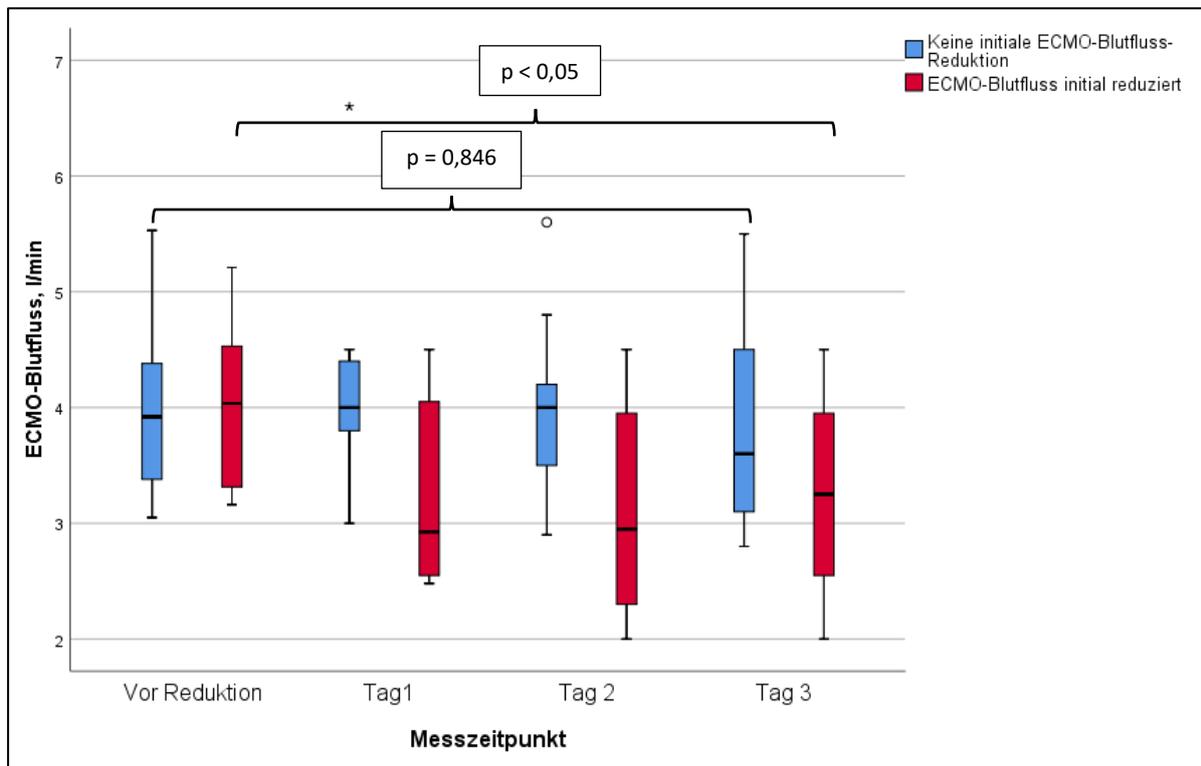
Charakteristika	Vor der Blutfluss- Reduktion (n = 8)	Nach der Blutfluss- Reduktion (n = 8)	p-Wert
Arterielle Blutgasanalyse			
pH	7,43 (7,39 – 7,45)	7,42 (7,39 – 7,45)	0,183(C)
P _a CO ₂ , mmHg	42 (37 – 51)	43 (36 – 51)	0,310(C)
P _a O ₂ , mmHg	104 (78 – 130)	83 (63 – 91)	0,012(C)
S _a O ₂ , %	99 (96 – 99)	98 (93 – 98)	0,012(C)
HCO ₃ ⁻ , mmol/l	27,9 (25,4 – 30,7)	27,7 (25,4 – 30,5)	0,888(C)
sBE, mmol/l	3,2 (1,3 – 6,9)	3,3 (1,2 – 6,7)	1,000(C)
Laktat, mmol/l	14,0 (11,0 – 19,5)	11,0 (10,0 – 18,5)	0,039(C)
Hämoglobin, mmol/l	9,0 (8,3 – 10,1)	8,9 (8,1 – 9,8)	0,046(C)
C _a O ₂ , ml/100 ml Blut	11,9 (10,8 – 12,8)	11,6 (10,4 – 12,2)	0,012(C)
ECMO			
ECMO – Blutfluss, ml/kg KG	46,9 (40,2 – 53, 9)	38,63 (31,93 – 43,77)	0,012(C)
Q _{EC} , l/min	4,00 (3,32 – 4,38)	2,96 (2,62 – 3,55)	0,012(C)
Gasfluss, l/min	2,8 (1,0 – 4,0)	2,8 (1,0 – 4,0)	1,000(C)
Ansaugdruck, mmHg	-49,0 (-68,5 – -30,5)	-24,5 (-43,5 – -8,0)	0,011(C)
Drehzahl der Zentrifugalpumpe, UpM	2850 (2578 – 3053)	2370 (2135 – 2577)	0,008(C)
R _f , %	17,5 (14,0 – 26,3)	9,7 (7,0 – 15,7)	0,012(C)
Rezirkulationsblutfluss, l/min	0,75 (0,51 – 0,93)	0,32 (0,20 – 0,44)	0,012(C)
Q _{EFF} , l/min	3,05 (2,55 – 3,42)	2,71 (2,31 – 3,23)	0,012(C)
Q _{EFF} /Q _{EC} * 100, %	82 (75 – 86)	90 (85 – 93)	0,012(C)

Angegeben ist der Median-Wert mit jeweils der 25%- und 75%- Perzentile in Klammern. Die Gruppen wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test auf signifikante Unterschiede hin untersucht (C). pH = potentia hydrogenii; P_aCO₂ = Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; P_aO₂ = Arterieller Sauerstoffpartialdruck; S_aO₂ = Arterielle Sauerstoffsättigung; HCO₃⁻ = Bikarbonat; sBE = Standard-Base-Excess; Hb = Hämoglobin; C_aO₂ = Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes; ECMO = extrakorporale Membranoxygenierung; kg KG = Kilogramm Körpergewicht; Q_{EC} = ECMO-Blutfluss. UpM = Umdrehungen pro Minute; R_f = Rezirkulationsfraktion; Q_{EFF} = Effektiver ECMO-Blutfluss.

4.5.2 Verlauf des ECMO-Blutflusses und der Oxygenierung

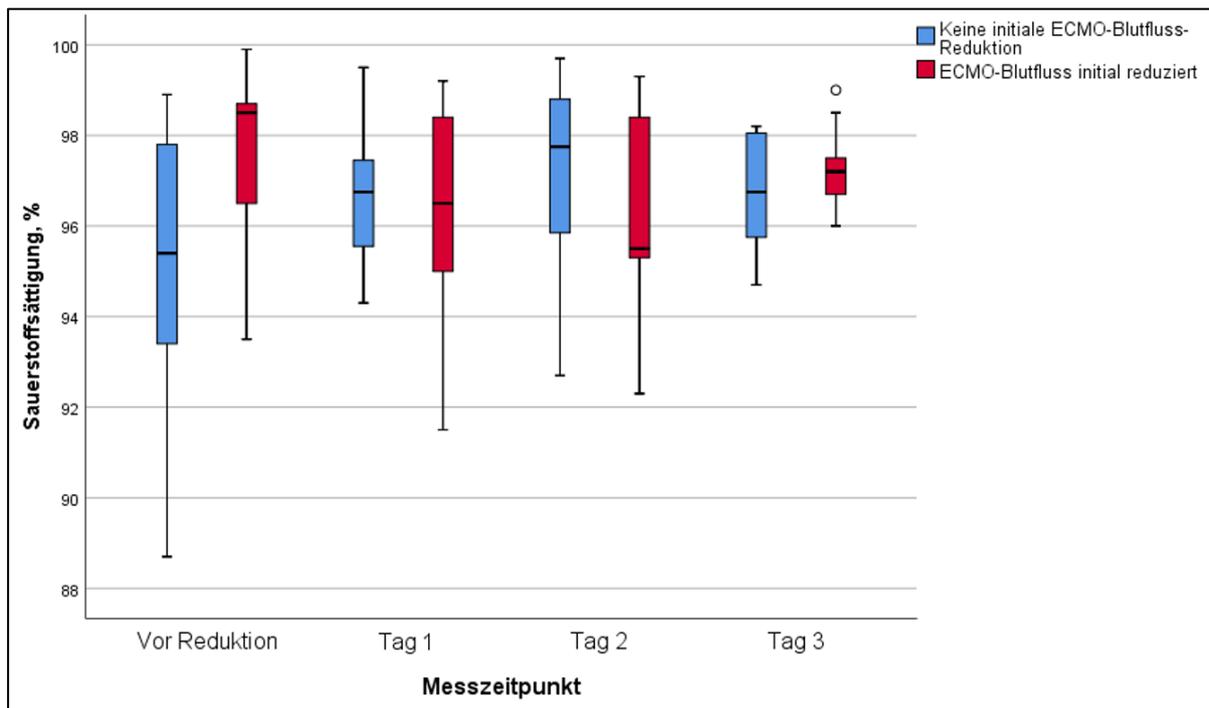
Bei keinem der 8 Patienten mit initial erfolgreicher ECMO-Blutflussreduktion musste der ECMO-Blutfluss in den nächsten Tagen wieder erhöht oder die Beatmungsparameter kompensatorisch eskaliert werden. Der ECMO-Blutfluss war auch nach einem Beobachtungszeitraum von 3 Tagen signifikant niedriger als vor Blutflussreduktion (s. Abbildung 10), bei vergleichbarer systemischer Oxygenierung (s. Abbildung 11).

Abbildung 10: Drei-Tagesverlauf des ECMO-Blutflusses



Angegeben ist die Zeitreihenanalyse (eine Gruppe im Verlauf) mit dem Friedman-Test, gefolgt von einem Post-hoc-Test nach Dunn-Bonferroni; p = Signifikanz; ° = Ausreißer (mehr als 1,5-facher Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt); * = Extremwert (mehr als 2,5-facher Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt).

Abbildung 11: Drei-Tagesverlauf der arteriellen Sauerstoffsättigung



Die Zeitreihenanalyse (eine Gruppe im Verlauf) erfolgte mit dem Friedman-Test, gefolgt von einem Post-hoc-Test nach Dunn-Bonferroni. Die Unterschiede zwischen den Gruppen zu dem jeweiligen Messzeitpunkt wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert (alle nicht signifikant, $p > 0,05$); ° = Ausreißer (mehr als 1,5-facher Interquartilsabstand vom ersten bzw. dritten Quartil entfernt).

5 Diskussion

In der hier vorgestellten prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde bei 21 erwachsenen Patienten mit ARDS die Rezirkulationsfraktion der high flow VV-ECMO mittels Ultraschallverdünnungstechnik bestimmt.

Als primärer Endpunkt wurde die Quantifizierung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungsmethode definiert.

Sekundäre Endpunkte waren die Auswertung des Zusammenhangs zwischen der Rezirkulationsfraktion und der Höhe des ECMO-Blutflusses, der Art der Kanülierung, dem Abstand der Kanülenspitzen zueinander sowie der rechtsventrikulären Pumpfunktion.

Außerdem wurde untersucht, ob bei einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ der ECMO-Blutfluss bei vergleichbarer Oxygenierungsleistung der VV-ECMO reduziert werden kann. Anschließend wurden Gasaustausch, ECMO-Blutfluss sowie Beatmung der Patienten für einen Zeitraum von drei Tagen erfasst.

5.1 Methodendiskussion

Die in dieser Studie verwendete Ultraschallverdünnungstechnik zur Quantifizierung der Rezirkulationsfraktion wurde bisher nicht am Menschen validiert. Untersuchungen an Großtieren ergaben eine starke Korrelation zwischen der Ultraschallverdünnungstechnik und der berechneten Rezirkulationsfraktion. Diese Korrelation besteht sowohl für die mittels $S_{\bar{v}O_2}$ -Methode berechnete Rezirkulationsfraktion⁵⁶ als auch mittels ZVK-Methode berechnete Rezirkulationsfraktion.⁵⁴ In der hier vorgestellten klinischen Studie wurde die Ultraschallverdünnungstechnik aus klinischen sowie ethischen Gründen nicht noch einmal mit der $S_{\bar{v}O_2}$ -Methode oder der ZVK-Methode verglichen. Insbesondere birgt die $S_{\bar{v}O_2}$ -Methode, aufgrund der Notwendigkeit den ECMO-Blutfluss vorübergehend zu pausieren, das erhebliche Risiko der Auslösung einer schweren Hypoxämie. Eine dem entsprechende Nutzen-Risiko-Abwägung sprach daher gegen die Anwendung der $S_{\bar{v}O_2}$ -Methode. Darüber hinaus waren invasive Prozeduren, wie etwa die

gemischtvenöse Blutentnahme zur Berechnung der Rezirkulation, nicht vom Ethikvotum gedeckt.

Bei allen Patienten konnte die Messung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungstechnik durchgeführt werden. Die dafür notwendigen Ultraschallsensoren wurden patientennah und lagerungsunabhängig um die Schläuche des ECMO-Systems gelegt und nach der Messung entfernt. Die für die Bestimmung der Rezirkulationsfraktion notwendige Injektion von 20 ml 0,9% Kochsalzlösung in das ECMO-System birgt prinzipiell das Risiko einer akzidentellen Luftembolie. Dieses Risiko liegt unserer Einschätzung nach aber im Rahmen der klinischen Routine der Behandlung von ECMO-Patienten. Bei VV-ECMO-Therapie ist täglich die Abnahme einer Blutgasprobe hinter dem Oxygenator mit anschließender Spülung mittels Kochsalzlösung zur Überwachung der Oxygenationsleistung der Membran erforderlich. Die Rezirkulationsmessung ist möglich, unabhängig davon, in welchem Teil des ECMO-Systems der NaCl-Bolus erfolgt, solange dies vor der Rückgabekanüle geschieht. Eine Injektion vor dem Oxygenator minimiert die Gefahr einer akzidentellen Luftembolie, da geringe Mengen an Luft im ‚Kapillarnetz‘ des Oxygenators hängen bleiben können. Eine Injektion vor dem Oxygenator ist daher in Abhängigkeit vom ECMO-System unserer Meinung nach der zu bevorzugende Injektionsort. Während der Studie beobachteten wir keine Komplikationen durch die Messung der Rezirkulationsfraktion.

5.2 Ergebnisdiskussion

5.2.1 Stichprobe

Intensivmedizinisch behandelte Patienten mit akutem Lungenversagen sind ein sehr heterogenes Patientenkollektiv.⁵ Die Basischarakteristika der Patientenkohorte, wie etwa Alter, Geschlecht und ARDS-Schwere bei Aufnahme auf die Intensivstation, die Anzahl der Behandlungstage vor ECMO-Anschluss, die Beatmungsparameter (Beatmungsdrücke und Gasaustausch), die durchgeführten Rescue-Manöver (Bauchlagetherapie und Stickstoffmonoxid-Inhalation) sowie die Häufigkeit und Art der der VV-ECMO vorrausgehenden konservativen Therapie bewegen sich im Bereich dessen, was auch in großen randomisierten Studien, wie bspw. der EOLIA-Studie berichtet wird.³⁰ Als Ursache des ARDS wurde in der EOLIA-Studie häufiger eine virale

Pneumonie festgestellt, der BMI der Patienten war höher und die ECMO-Kanülen wurden deutlich häufiger femoro-jugulär anstatt femoro-femoral platziert als in der hier vorgestellten Studie.³⁰

Der Schweregrad des ARDS laut ‚Berlin-Definition‘ konnte bei neun der Patienten retrospektiv nicht mehr festgestellt werden. Bei drei dieser Patienten wurde die VV-ECMO-Therapie bereits extern initiiert. Nach Einschätzung des behandelnden Arztes war diese für den Gasaustausch während des Transportes in das ARDS/ECMO-Zentrum notwendig. Sechs dieser Patienten wurden bei Aufnahme bereits mit inhalativem Stickstoffmonoxid therapiert. Bei diesen neun Patienten kann angenommen werden, dass ein hoher Schweregrad des ARDS vorlag, da sowohl die Inhalation von Stickstoffmonoxid als auch die Initiierung der VV-ECMO bei einer therapierefraktären Hypoxämie und ausgeschöpfter konservativer Therapie zum Einsatz kommen.

5.2.2 Rezirkulationsfraktion

Unsere Daten unterstützen die Hypothese, dass die Rezirkulation von Blut an der VV-ECMO ein häufiges Phänomen ist, das klinisch ohne gezielte Untersuchung nicht mit Sicherheit detektiert werden kann.⁵¹ Die an der VV-ECMO zu beobachtende Rezirkulationsfraktion wird in der Literatur zwischen 2 und 57% angegeben.^{47, 48} In dieser Studie konnte bei 90,5% der Patienten eine Rezirkulation detektiert werden, welche im Median bei 14 (7,0 – 25,0) % lag. Interessanterweise zeigte sich auch bei der höchsten gemessenen Rezirkulationsfraktion (45% bei einem ECMO-Blutfluss von 4,5 l/min) kein klinischer Hinweis auf eine hohe Rezirkulationsfraktion wie ein Farbumschlag in der Hergabekanüle zu hellrotem (also sauerstoffreichem) Blut, eine auffällig hohe Sauerstoffsättigung des Blutes in der Hergabekanüle oder eine eingeschränkte systemische Oxygenierung. Am ehesten wird eine hohe Rezirkulationsfraktion klinisch erst dann auffällig, wenn eine weitere Erhöhung des ECMO-Blutflusses nicht mehr in einer Erhöhung des effektiven ECMO-Blutflusses und damit in keiner Verbesserung der systemischen Oxygenierung resultiert.⁵¹

5.2.3 Determinanten der Rezirkulationsfraktion

Der Einfluss der Kanülenlage und des Abstandes der Kanülspitzen zueinander auf die Rezirkulationsfraktion wurde tierexperimentell klar herausgearbeitet.⁵² Hierbei ist eine höhere Rezirkulationsfraktion mit einem geringeren Kanülenabstand assoziiert. Dieser Zusammenhang konnte in unserer Studie nicht demonstriert werden. Es lag im Gegensatz dazu eine tendenziell ausgeprägtere Rezirkulationsfraktion bei größerer Distanz zwischen den Kanülspitzen vor, welche allerdings nicht statistisch signifikant ausfiel ($r_s = 0,42$, $p = 0,06$). Da die Rangkorrelation nach Spearman lediglich 18% der Varianz der Rezirkulationsfraktion durch den Abstand der Kanülspitzen zueinander erklärt und der Zusammenhang zudem keine statistische Signifikanz zeigt, ist davon auszugehen, dass bei den untersuchten Patienten vordergründig andere Einflussfaktoren die Rezirkulationsfraktion stärker beeinflusst haben.

Der Vergleich der Rezirkulationsfraktion in den Studien von Bonacchi et al. und Broman et al. legt nahe, dass die Art der Kanülierung in der Klinik eine wichtige Determinante der Rezirkulationsfraktion darstellt ($R_f 29 \pm 9\%$ SD bei femoro-jugulärer Kanülierung vs. $42 \pm 6\%$ SD bei femoro-femorale Kanülierung).^{46, 62} Die zur Berechnung der Rezirkulationsfraktion benötigte S_vO_2 wurde allerdings nur abgeschätzt⁴⁶ bzw. mittels nicht-standardisierter ZVK-Lage gemessen⁶² und war höchstwahrscheinlich entsprechend fehlerbehaftet. Bei den von uns untersuchten Patienten wurde keine Korrelation zwischen Kanülierungsart (femoro-jugulär bzw. bifemorale) und Größe der Rezirkulationsfraktion festgestellt.

Tierexperimentell konnte ein klarer Zusammenhang zwischen der Größe des ECMO-Blutflusses und dem Ausmaß der Rezirkulationsfraktion bei gleicher Kanülenposition und standardisierten Bedingungen demonstriert werden.^{52,54} Dies ist auch klinisch sehr wahrscheinlich.^{17, 51} Eine statistisch signifikante Rangkorrelation des ECMO-Blutflusses und der Rezirkulationsfraktion wurde in unserer Studie knapp verfehlt. Eine tendenziell ausgeprägtere Rezirkulationsfraktion bei höheren ECMO-Blutflüssen konnte allerdings demonstriert werden ($r_s = 0,41$, $p = 0,07$). Die Varianz von 17% macht deutlich, dass der Blutfluss als alleinige Variable das Ausmaß der Rezirkulationsfraktion nur unzureichend erklärt.

Als eine der wichtigsten Determinanten der Rezirkulation bei VV-ECMO wird das Verhältnis des ECMO-Blutflusses zum HZV angesehen.⁵¹ In der hier vorgestellten Studie wurde nicht das HZV ermittelt sondern anhand echokardiographischer Zeichen die rechtsatriale Pumpfunktion beurteilt. Die retrospektive Auswertung der im Rahmen der klinischen Routine gespeicherten und anschließend durch einen Studienarzt und einen unabhängigen Untersucher analysierten fTTE- und TEE-Sequenzen resultierte in einer Inzidenz einer Rechtsherzdysfunktion von 19%. Studien legen eine Inzidenz einer Rechtsherzdysfunktion von 9,6%⁶³ bis zu 22%⁶⁴ nahe.

Die Stichprobengröße der hier durchgeführten Studie ist ggf. zu klein, um die Prävalenz einer Rechtsherzdysfunktion mit Daten größerer Studien zu vergleichen. Zudem wurde in der hier vorgestellten Observationsstudie eine relevante Rechtsherzdysfunktion nur dann angenommen, wenn beide Studienärzte unabhängig voneinander die entsprechende Diagnose stellten. In Abhängigkeit von der Definition der Rechtsherzdysfunktion, die zwischen verschiedenen Studien nicht einheitlich ist, ist die Inzidenz innerhalb unserer Studienpopulation ggf. höher als angegeben. Zusätzlich erhielten 18 der hier eingeschlossenen Patienten eine pulmonal-vaskulär wirksame Therapie, die vor ECMO-Beginn, teilweise extern, initiiert wurde. Durch diese pulmonal-vasodilatative (inhalatives Stickstoffmonoxid, Enoximon, Sildenafil) und teilweise positiv inotrope Therapie (Enoximon) wurden die pulmonalarteriellen Drücke ggf. so weit gesenkt bzw. die Kontraktilität des rechten Ventrikels so weit unterstützt, dass eine Rechtsherzdysfunktion bei einigen Patienten möglicherweise echokardiographisch nicht mehr feststellbar war.

In unserer Studie konnte, unter Beachtung der oben aufgeführten Limitationen, gezeigt werden, dass Patienten mit Zeichen einer relevanten Rechtsherzdysfunktion eine signifikant höhere Rezirkulationsfraktion hatten als Patienten ohne echokardiographischen Anhalt einer Rechtsherzdysfunktion.

Weitere in dieser Studie nicht untersuchte Faktoren, wie die Lagerung der Patienten, Größe und Art der verwendeten Kanülen, die Her- und Rückgabedrucke sowie der intrathorakale, rechtsatriale und pulmonalarterielle Druck müssen für eine konklusive Analyse der Determinanten der Rezirkulationsfraktion Berücksichtigung finden.

5.2.4 ECMO-Blutflussreduktion

Der für einen ausreichenden arteriellen Sauerstoffgehalt benötigte ECMO-Blutfluss ist von diversen Faktoren abhängig. Hierzu zählen der verbleibende Gasaustausch der Lunge, der aktuelle Sauerstoffverbrauch, das Verhältnis von ECMO-Blutfluss zum HZV sowie die Größe der Rezirkulation bzw. das Verhältnis von effektivem ECMO-Blutfluss zu extrakorporalem ECMO-Blutfluss.^{18, 51} Je nach verbleibender Lungenfunktion und Beatmungsinvasivität, müssen ca. zwei Drittel des HZV der Patienten über eine ECMO oxygeniert werden, um eine suffiziente systemische Oxygenierung zu erreichen.⁵¹ Der zur kompletten Unterstützung des Gasaustausches notwendige VV-ECMO-Blutfluss wird mit 50 bis 100 ml/kg/min angegeben.⁶⁵ Der mediane ECMO-Blutfluss der eingeschlossenen Patienten lag bei ca. 52 ml/kg/min. Dies könnte unter anderem an der verbleibenden Gasaustauschfunktion der Lunge, einem niedrigen Sauerstoffverbrauch der Patienten oder einem hohen effektiven ECMO-Blutfluss liegen.

Es existieren keine gültigen Grenzwerte für eine ‚akzeptable‘ Rezirkulationsfraktion bei Patienten an VV-ECMO. Ab einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ wurde in dieser Studie der ECMO-Blutfluss um das rezirkulierende Volumen pro Minute reduziert. Dies war bei zwei Dritteln der Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ möglich. Hierdurch kam es zu keiner klinisch relevanten Reduktion des Sauerstoffgehaltes des arteriellen Blutes (C_aO_2). Der C_aO_2 lag immer über dem von Köhler et al. definierten unteren Grenzwert von 8 ml O_2 /100 ml Blut.⁶⁶ Auch nach der Reduktion des ECMO-Blutflusses war erneut eine Rezirkulationsfraktion messbar, auch wenn diese signifikant geringer ausfiel als vor der Reduktion. Dies erklärt sich am ehesten durch die oben beschriebenen multiplen Einflussfaktoren der Rezirkulationsfraktion sowie sich kontinuierlich ändernden Verhältnisse aus HZV und ECMO-Blutfluss.

Während der Beobachtungsperiode von drei Tagen, war, auch ohne Eskalation der Beatmung, stets eine suffiziente systemische Oxygenierung gewährleistet und der ECMO-Blutfluss musste nicht wieder erhöht werden.

Die Reduktion des ECMO-Blutflusses erlaubte eine Halbierung des venösen Ansaugdruckes sowie signifikant geringeren Drehzahlen der Zentrifugalpumpe. Dadurch sollten zumindest theoretisch die durch stark negative Drücke verursachten Nebenwirkungen wie Hämolyse und Thrombozytendysfunktion reduziert werden.

Außerdem kommt es durch den geringeren Blutfluss durch die ECMO zu weniger Kontakt des Patientenblutes mit der Oberfläche des ECMO-Systems, was wiederum weniger Gerinnungsaktivierung, weniger Hyperfibrinolyse und eine geringere Reaktion des Immunsystems zur Folge haben könnte.³⁴⁻³⁷

Der Einfluss der ECMO-Blutflussreduktion auf Hämolyseparameter (freies Hämoglobin und Haptoglobin) und die Thrombozytenanzahl konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden (Daten nicht abgebildet). Die geringe Stichprobengröße in dieser Studie und der fehlende Langzeitverlauf erlauben keine genauere Aussage hinsichtlich der Reduktion der Nebenwirkungen bei VV-ECMO.

Durch den konstanten Sweep-Gasfluss war die Eliminierung des Kohlenstoffdioxids trotz ECMO-Blutflussreduktion nahezu unverändert.

5.3 Folgestudie

Basierend auf den hier vorgestellten Daten würde bei einer Power von 80% und einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ab dem Einschluss von 44 Patienten das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ für den Zusammenhang von Größe des ECMO-Blutflusses und Ausmaß der Rezirkulationsfraktion erreicht. Bei gleichem Studiendesign müssten mindestens 42 Patienten eingeschlossen werden, um eine Korrelation des Abstandes der Kanülenspitzen zueinander und der Rezirkulationsfraktion mit statistischer Signifikanz zu demonstrieren.

Bezogen auf eine mögliche Reduktion des ECMO-Blutflusses ergaben sich, nach der Beratung mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin basierend auf den hier vorgestellten Daten, folgende Fallzahlkalkulationen: Für eine Folgestudie unter Verwendung eines Einstichproben-Chi-Quadrat-Tests mit einem zweiseitigen Fehler 1. Art von 5% und einer Power von 80% ist davon auszugehen, dass 68 Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ benötigt werden, damit der Anteil an Patienten mit sicherer Reduktion größer ist als 50%. Ausgehend von den hier präsentierten Daten ist damit zu rechnen, dass mindestens 50% aller Patienten an high flow VV-ECMO eine Rezirkulationsfraktion von $\geq 10\%$ aufweisen. Somit müssten voraussichtlich 136 Patienten eingeschlossen

werden, um eine statistisch belastbare Aussage zur möglichen Reduktion des ECMO-Blutflusses treffen zu können.

Eine solche Studie bietet die Möglichkeit, den gesamten ECMO- und intensivstationären Verlauf hinsichtlich der Nebenwirkungen der ECMO-Therapie (Hämolyse, Thrombenbildung, Immunreaktion, benötigte Transfusionsprodukte, durchgeführte Systemwechsel, Blutungskomplikationen, etc.) zu erfassen.

5.4 Limitationen und Stärken

In der hier vorgestellten prospektiven Beobachtungsstudie wurde bei 21 Patienten die Rezirkulationsfraktion an einer VV-ECMO mittels Ultraschallverdünnungstechnik systematisch untersucht. Aufgrund des kleinen heterogenen Patientenkollektivs ist diese Studie in erster Linie deskriptiv. Es bleibt unklar, ob die bestimmte Rezirkulationsfraktion repräsentativ ist.

In dieser Studie wurde ein standardisiertes und leicht durchführbares Protokoll für die Messung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungstechnik getestet und das Ausmaß der Rezirkulationsfraktion der Patienten konnte festgestellt werden. Eine Rezirkulationsfraktions-basierte ECMO-Blutfluss-Einstellung war unter Beachtung eines sichergestellten ausreichenden Gasaustausches möglich.

Die Rezirkulationsfraktion wurde frühestmöglich nach Anschluss an die VV-ECMO, jedoch nicht zu einem fest definierten Zeitpunkt, gemessen. Wodurch es zu einer großen Spannweite der bisherigen VV-ECMO-Therapie von wenigen Stunden bis zu 4 Tagen gekommen ist.

Nicht alle in der Literatur beschriebenen Determinanten der Rezirkulation wurden untersucht und müssten für eine umfassende Bewertung der jeweiligen Effektstärke in einer zukünftigen Studie inkludiert werden. Hierzu zählen unter anderem der intraabdominelle und intrathorakale Druck, die Lagerung der Patienten, der Einsatz einer Doppellumen-Kanüle sowie der rechtsatriale und pulmonalarterielle Druck.^{18, 46, 47,}

51, 53

Außerdem muss bei der Interpretation der Daten bedacht werden, dass die VV-ECMO bei fast der Hälfte der Patienten extern initiiert wurde. Dies führte dazu, dass der Beginn

der ECMO-Therapie und der Einsatz von vorher durchgeführten Rescue-Manövern wie Bauchlagetherapie und Stickstoffmonoxid-Inhalation nicht standardisiert waren.

Ein größeres Patientenkollektiv mit definierten, seriellen Messzeitpunkten ist notwendig, um statistisch belastbare Aussagen über die Rezirkulationsfraktion und deren Determinanten sowie die Möglichkeit der ECMO-Blutflussreduktion zur Verbesserung der Effizienz der ECMO treffen zu können.

Die Validierung der verwendeten UVT mittels etablierter Methoden zur Bestimmung der Rezirkulationsfraktion wurde in dieser Studie aufgrund der Invasivität der Alternativen nicht durchgeführt und ist aus medizinisch-ethischen Gründen auch in Folgestudien aktuell nicht vorstellbar. Alternativ könnte vor einer Folgestudie die UVT bei verschiedenen ECMO-Blutflüssen im Großtierexperiment überprüft werden. Hierzu sind Daten aus dieser Arbeitsgruppe bereits in Auswertung.

Die Rezirkulationsfraktion hämodynamisch instabiler Patienten wurde nicht gemessen. Im Falle von hämodynamischer Instabilität aufgrund von Rechtsherzversagen ist die Rezirkulationsfraktion allerdings ggf. bedeutend höher. Zudem wurde eine Echokardiographie nur im Rahmen der klinischen Routine der Station 8i durchgeführt. Eine tägliche Echokardiographie mit standardisierten Kriterien für die Rechtsherzfunktion wäre in einer künftigen Studie notwendig zur besseren Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Rechtsherzfunktion und Rezirkulation.

Diese Studie war nicht verblindet und der Studienarzt war teilweise der behandelnde Arzt, wodurch ein Confirmation-Bias (Englisch: Bestätigungsfehler) nicht auszuschließen ist. Moderne Bildtechnik ermöglicht bereits jetzt die retrospektive Auswertung aller Bilder durch komplett unabhängige Untersucher und nicht, wie in der vorgestellten Studie, durch einen Studienarzt und einen zusätzlichen Untersucher, was einem Confirmation-Bias entgegenwirken könnte. Wie bereits erwähnt ist die Beurteilung der Echokardiographie stark untersucherabhängig ^{53, 67, 68} und, trotz der Bewertung der echokardiographischen Befunde durch zwei unabhängige Ärzte, bräuchte es eine einheitliche validierte Methode der Bestimmung der Rechtsherzdysfunktion.

5.5 Zusammenfassung

Die Bestimmung der Rezirkulationsfraktion mittels Ultraschallverdünnungstechnik nach Anschluss einer high flow VV-ECMO war bei allen 21 eingeschlossenen Patienten möglich. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass die Rezirkulation von Blut bei der VV-ECMO in dem hier untersuchten Patientenkollektiv ein häufiges Phänomen mit sehr unterschiedlichem Ausmaß darstellt. Die Höhe der Rezirkulationsfraktion ließ sich nicht von der arteriellen Sauerstoffsättigung, der Intensität der Beatmungstherapie oder anderen klinischen Parametern der Patienten ableiten, konnte aber mit der Ultraschallverdünnungstechnik zügig und unkompliziert bettseitig ermittelt werden.

Es konnte nur eine Tendenz, aber kein statistisch signifikanter Einfluss des ECMO-Blutflusses und des Abstandes der Kanülenspitzen zueinander auf die Rezirkulationsfraktion nachgewiesen werden. Die Kanülierungsart hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Rezirkulationsfraktion.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen einer Rechtsherzdysfunktion und einer erhöhten Rezirkulationsfraktion.

Die Reduktion des ECMO-Blutflusses konnte bei zwei Dritteln der Patienten mit einer Rezirkulationsfraktion $\geq 10\%$ ohne klinisch relevanten Abfall des arteriellen Sauerstoffgehaltes durchgeführt werden. Durch die Reduktion des ECMO-Blutflusses konnte die Rezirkulationsfraktion signifikant reduziert werden. Die Reduktion des ECMO-Blutflusses wurde auch über den Beobachtungszeitraum von 3 Tagen von den Patienten toleriert und es war keine erneute Erhöhung des ECMO-Blutflusses und auch keine Eskalation der Beatmung notwendig.

Es bleibt unklar, ob die Patienten von dieser Reduktion langfristig profitieren, wobei dies aufgrund pathophysiologischer Überlegungen naheliegend ist.³⁴⁻³⁷

Trotz der oben beschriebenen Limitationen und des primär deskriptiven Charakters der Arbeit wurde in der hier vorgestellten Studie ein Protokoll zur sicheren und schnellen Bestimmung der Rezirkulationsfraktion etabliert, welches die Grundlage einer Folgestudie unserer Arbeitsgruppe bildet.

Sollte die Möglichkeit der Reduktion des ECMO-Blutflusses bei ausgeprägter Rezirkulationsfraktion reproduzierbar und mit einer geringeren Komplikationsrate im

Verlauf der ECMO-Therapie assoziiert sein, könnte dies dazu führen, dass zukünftig eine Einstellung des ECMO-Blutflusses neben Parametern des Gasaustausches auch durch Messung der Rezirkulationsfraktion optimiert werden kann.

Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL and Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet (London, England)*. 1967;2:319-23.
2. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L and Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama*. 2012;307:2526-33.
3. Pham T and Rubenfeld GD. Fifty Years of Research in ARDS. The Epidemiology of Acute Respiratory Distress Syndrome. A 50th Birthday Review. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195:860-870.
4. Villar J, Blanco J, Anon JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambros A, Gandia F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldua S, Fernandez RL and Kacmarek RM. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med*. 2011;37:1932-41.
5. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Investigators LS and Group ET. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315:788-800.
6. Hardin CC and Hibbert K. ECMO for Severe ARDS. *The New England journal of medicine*. 2018;378:2032-2034.
7. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D and Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151:293-301.
8. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, Hudson LD and Carrico CJ. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *The American Journal of Surgery*. 1982;144:124-130.
9. Gottschaldt U RA. Pathophysiologie des Lungenversagens. *Anästh Intensivmed*. 2018;59:249-264.
10. Hickling KG, Henderson SJ and Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1990;16:372-7.
11. Hickling KG, Walsh J, Henderson S and Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med*. 1994;22:1568-78.
12. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Dinglas VD, Sevransky JE, Dennison Himmelfarb CR, Desai SV, Shanholtz C, Brower RG and Pronovost PJ. Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;344:e2124.
13. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L and Ayzac L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2013;368:2159-68.
14. Hermle G, Schütte H, Walmrath D, Geiger K, Seeger W and Grimminger F. Ventilation-perfusion mismatch after lung ischemia-reperfusion. Protective effect of nitric oxide. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160:1179-87.
15. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD and Harabin AL. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *The New England journal of medicine*. 2006;354:2564-75.
16. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Killer H, Mugford M, Thalany M, Tiruvoipati R, Truesdale A and Wilson A. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC health services research*. 2006;6:163-163.

17. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA.
18. Abrams D, Bacchetta M and Brodie D. Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2015;61:115-21.
19. Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L and Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:Cd010381.
20. Ki KK, Passmore MR, Chan CHH, Malfertheiner MV, Fanning JP, Bouquet M, Millar JE, Fraser JF and Suen JY. Low flow rate alters haemostatic parameters in an ex-vivo extracorporeal membrane oxygenation circuit. *Intensive care medicine experimental*. 2019;7:51.
21. Brodie D and Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *New England Journal of Medicine*. 2011;365:1905-1914.
22. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ and Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *The New England journal of medicine*. 1972;286:629-34.
23. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A and Miller RG, Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *Jama*. 1979;242:2193-6.
24. C. Lojewski TB, M. Pfeifer, R. Rossaint. Extrakorporale Lungenersatzverfahren. 2012.
25. Chen M, Evans A and Gutsche J. Success With VV ECMO for Respiratory Failure: Is it the Device, the Center, or Both? *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32:1160-1161.
26. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, Forrest P, Gattas D, Granger E, Herkes R, Jackson A, McGuinness S, Nair P, Pellegrino V, Pettila V, Plunkett B, Pye R, Torzillo P, Webb S, Wilson M and Ziegenfuss M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *Jama*. 2009;302:1888-95.
27. Weber-Carstens S, Goldmann A, Quintel M, Kalenka A, Kluge S, Peters J, Putensen C, Müller T, Rosseau S, Zwißler B and Moerer O. Extracorporeal lung support in H1N1 provoked acute respiratory failure: the experience of the German ARDS Network. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013;110:543-9.
28. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL and Rowan KM. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *Jama*. 2011;306:1659-68.
29. Pham T, Combes A, Roze H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C and Brochard L. Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187:276-85.
30. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D and Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine*. 2018;378:1965-1975.
31. (AWMF)- AdWMF and Leitlinien SK. S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 1. Auflage, Stand 04.12.2017.
32. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B and Schmidt R. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion*. 2015;30:675-82.
33. Halaweish I, Cole A, Cooley E, Lynch WR and Haft JW. Roller and Centrifugal Pumps: A Retrospective Comparison of Bleeding Complications in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2015;61:496-501.

34. Dalton HJ, Reeder R, Garcia-Filion P, Holubkov R, Berg RA, Zuppa A, Moler FW, Shanley T, Pollack MM, Newth C, Berger J, Wessel D, Carcillo J, Bell M, Heidemann S, Meert KL, Harrison R, Doctor A, Tamburro RF, Dean JM, Jenkins T and Nicholson C. Factors Associated with Bleeding and Thrombosis in Children Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196:762-771.
35. Lehle K, Philipp A, Zeman F, Lunz D, Lubnow M, Wendel H-P, Göbölös L, Schmid C and Müller T. Technical-Induced Hemolysis in Patients with Respiratory Failure Supported with Venovenous ECMO – Prevalence and Risk Factors. *PLOS ONE*. 2015;10:e0143527.
36. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF and Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care*. 2016;20:387.
37. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R and Bugedo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2006;354:1775-86.
38. Gattinoni L, Carlesso E and Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Critical care (London, England)*. 2011;15:243.
39. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Di Mauro M, Barili F, Geskes G, Vizzardi E, Rycus PT, Muellenbach R, Mueller T, Pesenti A, Combes A, Peek G, Frenckner B, Di Nardo M, Swol J, Maessen J and Thiagarajan RR. Neurologic Injury in Adults Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Crit Care Med*. 2017;45:1389-1397.
40. Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S and Takahashi A. Extracorporeal life support for cardiogenic shock or cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *The Annals of thoracic surgery*. 2012;94:1-7.
41. Kim SJ, Jung JS, Park JH, Park JS, Hong YS and Lee SW. An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. *Critical care (London, England)*. 2014;18:535.
42. Patel B, Arcaro M and Chatterjee S. Bedside troubleshooting during venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Journal of thoracic disease*. 2019:S1698-S1707.
43. Appelt H, Philipp A, Mueller T, Foltan M, Lubnow M, Lunz D, Zeman F and Lehle K. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-Comparison of VA-versus VV ECMO. *PLoS One*. 2020;15:e0227793.
44. Oude Lansink-Hartgring A, de Vries AJ, Droogh JM and van den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation - The role of anticoagulation and platelets. *J Crit Care*. 2019;54:239-243.
45. Price LC, Wort SJ, Finney SJ, Marino PS and Brett SJ. Pulmonary vascular and right ventricular dysfunction in adult critical care: current and emerging options for management: a systematic literature review. *Critical care (London, England)*. 2010;14:R169.
46. Broman M, Frenckner B, Bjallmark A and Broome M. Recirculation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation--a simulation study. *The International journal of artificial organs*. 2015;38:23-30.
47. Wang D, Zhou X, Liu X, Sidor B, Lynch J and Zwischenberger JB. Wang-Zwische double lumen cannula-toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2008;54:606-11.
48. David Clements A, RN;* Johanna Primmer, BS;† Pamela Ryman, RRT;* Bonnie Marr, MD;* Bruce Searles, BS, CCP;* Edward Darling, MS, CCP. Measurements of Recirculation during Neonatal Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Clinical Application of the Ultrasound Dilution Technique. 2008.
49. Lindstrom SJ, Mennen MT, Rosenfeldt FL and Salamonsen RF. Quantifying recirculation in extracorporeal membrane oxygenation: a new technique validated. *The International journal of artificial organs*. 2009;32:857-63.

50. Lin TY, Horng FM, Chiu KM, Chu SH and Shieh JS. A simple modification of inflow cannula to reduce recirculation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2009;138:503-6.
51. J. Devn Cornish M, and Reese H. Clark, MD. Principles and Practice of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. 1996.
52. Togo K, Takewa Y, Katagiri N, Fujii Y, Kishimoto S, Date K, Miyamoto Y and Tatsumi E. Impact of bypass flow rate and catheter position in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation on gas exchange in vivo. *J Artif Organs*. 2015;18:128-35.
53. Lansdorp B, Hofhuizen C, van Lavieren M, van Swieten H, Lemson J, van Putten MJ, van der Hoeven JG and Pickkers P. Mechanical ventilation-induced intrathoracic pressure distribution and heart-lung interactions*. *Crit Care Med*. 2014;42:1983-90.
54. van Heijst AF, van der Staak FH, de Haan AF, Liem KD, Festen C, Geven WB and van de Bor M. Recirculation in double lumen catheter veno-venous extracorporeal membrane oxygenation measured by an ultrasound dilution technique. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2001;47:372-6.
55. Bloos F and Reinhart K. Venous oximetry. *Intensive Care Med*. 2005;31:911-3.
56. Darling EM, Crowell T and Searles BE. Use of dilutional ultrasound monitoring to detect changes in recirculation during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in swine. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 2006;52:522-4.
57. Sreenan C, Osiovič H, Cheung P-Y and Lemke RP. Quantification of recirculation by thermodilution during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Pediatric Surgery*. 2000;35:1411-1414.
58. Grosso VAD and Mader CW. Speed of Sound in Sea-Water Samples. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1972;52:961-974.
59. Schneditz D, Kenner T, Heimel H and Stabinger H. A sound-speed sensor for the measurement of total protein concentration in disposable, blood-perfused tubes. *The Journal of the Acoustical Society of America*. 1989;86:2073-2080.
60. Vrancken SL, de Boode WP, Hopman JC, Singh SK, Liem KD and van Heijst AF. Cardiac output measurement with transpulmonary ultrasound dilution is feasible in the presence of a left-to-right shunt: a validation study in lambs. *British journal of anaesthesia*. 2012;108:409-416.
61. Krivitski NM. Novel method to measure access flow during hemodialysis by ultrasound velocity dilution technique. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)*. 1995;41:M741-5.
62. Bonacchi M, Harmelin G, Peris A and Sani G. A novel strategy to improve systemic oxygenation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: the "χ-configuration". *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011 Nov;142:1197-1204.
63. Osman D, Monnet X, Castelain V, Anguel N, Warszawski J, Teboul J-L, Richard C and for the French Pulmonary Artery Catheter Study G. Incidence and prognostic value of right ventricular failure in acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Medicine*. 2009;35:69-76.
64. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, Brun-Buisson C, Vignon P and Vieillard-Baron A. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Medicine*. 2016;42:862-870.
65. Park PK, Napolitano LM and Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in adult acute respiratory distress syndrome. *Critical care clinics*. 2011;27:627-46.
66. Köhler D. CaO₂-Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung: Klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes. *Dtsch Arztebl International*. 2005;102:A-2026.
67. Bijmens BH, Cikes M, Claus P and Sutherland GR. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *European Journal of Echocardiography*. 2008;10:216-226.
68. Gorcsan J, 3rd and Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1401-13.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laurenz Seesko, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Rezirkulation im Blutkreislauf einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung bei Patienten mit akutem Lungenversagen / Recirculation measurement of a veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Laurenz Seesko hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Autoren: Seesko L, Ruß M, Busch T, Steiner E, Skrypnikov V, Boemke W, Swenson ER, Weber-Carstens S, Francis RCE und Pickerodt PA

Titel: Blutflusseinstellung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) im ARDS durch ultraschallgestützte Messung der Rezirkulation

Veröffentlicht als: Poster auf dem Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie

Ort und Datum: Berlin, 20.09.2018 – 22.09.2018

Beitrag im Einzelnen: Assistenz und Durchführung der Messungen, Erheben der Patientendaten, sämtliche Statistische Auswertungen, Schreiben des Abstracts, Erstellen der Excel-Tabelle sowie aller, nicht anderweitig zitierter, Grafiken und die Gestaltung sowie Präsentation des Posters

Publikation 2:

Autoren: Seesko L, Russ M, Busch T, Skrypnikov V, Boemke W, Swenson ER, Weber-Carstens S, Francis RCE and Pickerodt PA

Titel: Measurement of blood recirculation and adjustment of V-V ECMO blood flow – preliminary data of a prospective clinical trial (BRAVVE)

Veröffentlicht als: e-Poster auf dem jährlichen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM), „LIVES“

Ort und Datum: Berlin, 28.09.2019 – 2.10.2019

Beitrag im Einzelnen: Assistenz und Durchführung der Messungen, Erheben der Patientendaten sowie sämtliche Statistische Auswertungen

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

[1] Blutflusseinstellung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) im ARDS durch ultraschallgestützte Messung der Rezirkulation, Seesko L, Ruß M, Busch T, Steiner E, Skrypnikov V, Boemke W, Swenson ER, Weber-Carstens S, Francis RCE und Pickerodt PA, Poster auf dem Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie, Berlin, 20.09.2018 – 22.09.2018

[2] Measurement of blood recirculation and adjustment of V-V ECMO blood flow – preliminary data of a prospective clinical trial (BRAVVE), Seesko L, Russ M, Busch T, Skrypnikov V, Boemke W, Swenson ER, Weber-Carstens S, Francis RCE and Pickerodt PA, e-Poster auf dem jährlichen Kongress der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin (ESICM), „LIVES“, Berlin, 28.09.2019 – 02.10.2019

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Roland Francis, meinem Betreuer Dr. Martin Ruß und dem Team der Forschungsgruppe bedanken.

Meinen Eltern Dr. med. vet. Regine und Dr. med. Hinrich Seesko möchte ich von ganzem Herzen dafür danken, dass sie mich bedingungslos unterstützen und für alles, das sie mir mit auf den Weg gegeben haben.

Auch meinen Geschwister Friederike, Christina und Henrik möchte ich von Herzen für diverse Rechtschreibprüfungen, gute Tipps und ihre Geduld danken.

Vor allen anderen hat meine Verlobte Dr. med. Sarah Illersperger den größten Dank verdient. Es war ihre Liebe, die mir die Kraft gegeben diese Promotionsarbeit zu verfassen und das Studium zu beenden.