

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anaesthesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Intensivmedizin

Prof. Dr. S. Kluge

**Durchführbarkeit und Sicherheit der extrakorporalen
CO₂-Eliminierung zur Intubationsvermeidung
bei Patienten mit
akuter hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz
(ECLAIR-Studie)
- eine multizentrische Fallkontroll-Studie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Annekatriin Sieweke

geboren in
Hamburg

Hamburg 2017

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 09.10.2017**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Stefan Kluge

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Alexander Schwoerer

Für meine lieben Eltern,
Johanna, Martin, Michael
und Wolfram

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	7
1.1 Einführung und Problemstellung	7
1.2 Definition des respiratorischen Versagens	10
1.2.1 Das hypoxämische respiratorische Versagen (Typ I)	10
1.2.2 Das hyperkapnische respiratorische Versagen (Typ II)	10
1.3 Therapie des akuten hyperkapnischen Atempumpenversagens	11
1.3.1 Medikamentöse Therapie	12
1.3.2 Beatmungsformen	12
1.3.2.1 Nichtinvasive Beatmung	12
1.3.2.2 Invasive Beatmung	14
1.3.2.3 Komplikationen der invasiven Beatmung	15
1.3.2.4 Tracheotomie	20
1.3.2.5 Weaning	21
1.3.2.6 Heimbeatmung	21
1.4 Extrakorporale Verfahren der Lungenunterstützung	22
1.4.1 Entwicklung	22
1.4.2 Indikationen und Kontraindikationen	26
1.4.3 Verfahren	29
1.4.3.1 High-Flow	30
1.4.3.2 Mid-Flow	31
1.4.3.3 Low-Flow	32
1.4.4 Komplikationen	34
2 Material und Methoden	38
2.1 Studiendesign und beteiligte Zentren	38
2.2 Ethikvotum und Datenschutz	39
2.3 Untersuchungszeitraum	39
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien	39
2.5 Erhebungsmethodik	41
2.5.1 Dokumentation und Erhebungsinstrumente	41

2.5.2 Kontrollgruppe und Matching-Verfahren	42
2.5.3 Veno-venöser ECCO ₂ R Kreislauf	42
2.5.4. Kanülierung und Anschluss des vv-ECCO ₂ R Kreislaufes	45
2.6 Demographische und klinische Parameter	46
2.6.1 Demographische Parameter	46
2.6.2 Physiologische Parameter	47
2.6.3 Laborparameter	49
2.6.4 NIV-Beatmungsmodus und Beatmungsparameter	49
2.6.5 ECCO ₂ R Parameter	51
2.6.5.1 Kanülierung	51
2.6.5.2 Beginn und Dauer der vv-ECCO ₂ R	52
2.6.6 Prozeduren und klinische Befunde	52
2.6.7 Outcome Parameter	52
2.6.7.1 Intubation und Tracheotomie	53
2.6.7.2 ECCO ₂ R-assoziierte Komplikationen	54
2.6.7.3 Nicht ECCO ₂ R-assoziierte Komplikationen	56
2.6.7.4 Behandlungsdauer und Mortalität	56
2.6.8 Weitere Parameter im Studienverlauf	57
2.6.8.1 Scores	57
2.6.8.2 Bronchiale Sekretmenge	57
2.6.8.3 Transfusionsbedarf	57
2.7 Statistische Analyse	58
3 Ergebnisse	59
3.1 Patientencharakterisierung	59
3.2 Verlauf der physiologischen Parameter unter ECCO ₂ R	62
3.3 Klinischer Verlauf und Outcome	63
3.3.1 ECCO ₂ R-Konfiguration und Therapiedauer	63
3.3.2 Bewußtseinszustand und Sedierung	64
3.3.3 Spontanatmung und Beatmung unter ECCO ₂ R	65
3.3.4 Hämodynamik	65
3.3.5 Intubationsrate	66
3.3.6 Tracheotomierate	67
3.3.7 Komplikationen	67

3.3.8 Gerinnung und Transfusionsbedarf	70
3.3.9 Krankenhausliegedauer und Mortalität	71
3.4 Übersichtstabellen der individuellen Patientenverläufe	72
4 Diskussion	76
4.1 Physiologische Parameter unter ECCO ₂ R	76
4.2 Klinischer Verlauf und Outcome	77
4.2.1 Intubationsvermeidung und Tracheotomierate	77
4.2.2 Komplikationen	79
4.2.3 Krankenhausliegedauer und Mortalität	81
4.3 Zeitpunkt der ECCO ₂ R-Anlage	83
4.4 Limitationen der ECLAIR-Studie	84
5 Zusammenfassung	84
6 Abkürzungen	86
7 Literaturverzeichnis	90
8 Verzeichnis der Abbildungen, Grafiken, Tabellen und Scores	109
9 Anhang	111
9.1 Hämodynamik, Beatmungsparameter, Tracheotomierate der COPD-Subgruppe (n=25)	111
9.2 Grafiken und Tabellen der COPD-Subgruppe (n=25)	112
9.3 Verwendete Scores und Formeln	121
9.4 Case Report Form (CRF)	125
10 Danksagung	138
11 Eidesstattliche Erklärung	139

1 Einleitung

Zum obengenannten Promotionsthema wurde eine multizentrische Fall-Kontroll-Studie mit prospektiver Untersuchung von insgesamt 29 Studienpatienten im Vergleich mit 29 historischen Kontrollpatienten durchgeführt. Alle einzuschließenden Patienten hatten ein akut auf chronisches ventilatorisches Atempumpenversagen mit Hyperkapnie und respiratorischer Azidose. Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die unter einer nichtinvasiven Maskenbeatmung (NIV engl.: Non Invasive Ventilation) keine ausreichende klinische Verbesserung zeigten. Somit bestand bei diesen Patienten die Indikation für eine Intubation, um mittels invasiver mechanischer Beatmung (IMV engl.: Invasive Mechanical Ventilation) den Gasaustausch zu sichern. Anstelle der Intubation wurde ein perkutanes, veno-venöses, pumpengetriebenes extrakorporales Unterstützungssystem eingesetzt. Ziel war es, durch die extrakorporale Decarboxilierung (ECCO₂R engl.: Extracorporeal Carbon Dioxid Removal) die Intubation und alle mit der invasiven Beatmung verbundenen Komplikationen zu vermeiden. Anhand einer retrospektiv aus der Datenbank des primären Studienzentrums am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf erhobenen Kontrollgruppe aus 29 Patienten wurde untersucht, ob sich relevante Differenzen hinsichtlich der Komplikationsrate oder Unterschiede in Krankenhausliegedauer und Mortalität zwischen beiden Gruppen finden ließen. Sekundär wurden in einer Subgruppenanalyse 25 Patienten mit der Diagnose einer akut exazerbierten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (AECOPD engl.: Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease) ausgewertet.

1.1 Einführung und Problemstellung

Aktuelle Leitlinien berücksichtigten bei Patienten mit einem akuten hyperkapnischen respiratorischen Versagen die Prognoseverbesserung durch eine nichtinvasive Beatmung (Schönhofer et al. 2014, Westhoff et al. 2015). Neben einer Verbesserung der alveolären Ventilation, Reduktion des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes (PaCO₂) und Entlastung der Atemmuskelpumpe konnten unter NIV die Nebenwirkungen und Komplikationen der invasiven Beatmung mit häufig erschwerter und

prolongierter Beatmungsentwöhnung (engl.: Weaning) vermieden werden (Nava und Hill 2009, Schönhofer 2015). In diesem Zusammenhang wurden die Ventilator-assoziierte Pneumonie, der Ventilator-induzierte Lungenschaden und die Ventilator-induzierte Zwerchfelldysfunktion durch invasive Überdruckbeatmung sowie die Nebenwirkungen der Analgosedierung als Risikofaktoren für ein reduziertes Überleben hervorgehoben (Kluge 2016, Lindenauer et al. 2014). Bei Patienten mit AECOPD ließ sich im Vergleich mit einer konventionell beatmeten Patientengruppe durch nichtinvasive Beatmung eine Mortalitätsreduktion von bis zu 50% erreichen (Brochard et al. 1995). Bei Versagen der NIV müssen allerdings im Verlauf bis zu 50% der zumeist chronisch lungenkranken Patienten mit schwerer respiratorischer Azidose intubiert und invasiv beatmet werden (Confalonieri et al. 2005, Conti et al. 2002). Sung Ko et al. (2015) zeigten, dass neben einer klinischen Einschätzung eine Tachykardie (Herzfrequenz $>120/\text{min}$) und eine persistierende respiratorische Azidose ($\text{pH} \leq 7.25$) nach einer Stunde nichtinvasiver Beatmung zuverlässige Prediktoren für ein frühes NIV-Versagen waren. Confalonieri et al. (2005) quantifizierten das Risiko eines NIV-Versagens anhand von 4 Parametern: In dieser Studie führten 1. Vigilanzstörung mit Glasgow-Coma-Scale (GCS) <11 , 2. APACHE II Score ≥ 29 , 3. Atemfrequenz (AF) $\geq 30/\text{min}$ und 4. pH bei Aufnahme <7.25 zu einem 70%-igen Risiko eines NIV-Versagens. Es erhöhte sich auf 90%, wenn nach 2 Stunden nichtinvasiver Beatmung weiterhin ein pH <7.25 bestand. Hohes Lebensalter, das Vorliegen von mehreren Komorbiditäten, insbesondere maligner Erkrankungen sowie die Schwere der Erkrankung selbst mit einem hohen Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) wurden als weitere Risikofaktoren für ein NIV-Versagen beschrieben (Fiorino et al. 2015, Stefan et al. 2015). Durch Einsatz spezialisierter Pflegekräfte und Anwendung eines NIV-Protokolls konnte die Inzidenz reduziert werden (Contou et al. 2013). Patienten mit NIV-Versagen wiesen eine erhöhte Mortalität auf im Vergleich zu Patienten, die von Anfang an invasiv beatmet wurden (Chandra et al. 2012, Stefan et al. 2015). Mehrere kleine Studien, zumeist Fallserien und kleine Fallkontrollstudien, konnten demonstrieren, dass der Einsatz einer extrakorporalen CO_2 -Elimination bei Patienten mit hyperkapnischem Atempumpenversagen eine wirksame therapeutische Ergänzung darstellte (Burki et al. 2013, Crotti et al. 2012, Del Sorbo et al. 2015 und Mani et al. 2013). Kluge et al. (2012) zeigten in einer ersten retrospektiven Pilotstudie, dass durch den Einsatz eines perkutanen, pumpenlosen Unterstützungssystems zur extrakorporalen Kohlendioxid-

Eliminierung bei 19 von 21 untersuchten Patienten (90%) mit hyperkapnischer Ateminsuffizienz eine Intubation vermieden werden konnte.

In einem systematischen Review analysierten Sklar et al. (2015) 10 zumeist retrospektive Studien mit insgesamt 87 Patienten mit exazerbierter COPD (engl.: Chronic Obstructive Pulmonary Disease) und ECCO₂R-Therapie hinsichtlich Intubationsvermeidung, erfolgreicher Frühextubation unter IMV sowie Komplikationen und Outcome. Unter einer Therapie mit ECCO₂R konnte bei 65 von 70 Patienten (93%) eine Intubation vermieden werden, 9 von 17 intubierten Patienten (53%) konnten erfolgreich früh extubiert werden. Unter den eingesetzten extrakorporalen Verfahren kam es zu einer Verbesserung von PaCO₂ und pH, aber keiner Verbesserung der Oxygenierung. 11 Major-Komplikationen mit 8 Blutungen (72.7%), 3 Katheter-assoziierten Komplikationen (27.3%) und 30 Minor-Komplikationen u.a. mit 13 Blutungen (43.3%) und 9 Device-Fehlfunktionen durch Clotting (30%), d.h. Gerinnselbildung mit Thrombosierung des ECCO₂R-Kreislaufes, Pumpenmalfunktion und Membrandysfunktion, wurden beschrieben.

Aufgrund der geringen Zahl von 30 prospektiv untersuchten Patienten mit einem hyperkapnischen Atempumpen- und NIV-Versagen sowie ECCO₂R zur Intubationsvermeidung soll die hier vorgelegte Fall-Kontroll-Studie weitere prospektive Evidenz zur Durchführbarkeit und Sicherheit dieser Therapiestrategie schaffen.

Hauptfragestellung:

Kann bei prospektiv in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten mit einer akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz und NIV-Versagen das untersuchte pumpengetriebene extrakorporale veno-venöse Verfahren zur Kohlendioxid-Elimination wirksam und sicher eingesetzt werden, um eine Intubation zu vermeiden?

Spezielle Fragestellung:

Inwieweit unterscheiden sich Tracheotomierate, Komplikationen, Behandlungsdauer sowie Mortalität zwischen den Fällen (primär ECCO₂R) und den Kontrollen (primär Intubation)?

1.2 Definition des respiratorischen Versagens

Ein wesentlicher Bestandteil des ungestörten Gasaustausches der Lunge ist ein ausgewogenes Ventilations- und Perfusionsverhältnis mit uneingeschränkter Diffusion von Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen Alveole und pulmonalem Kapillarnetz (Reichenberger et al. 2010). Ein respiratorisches Versagen kann auftreten, wenn das aufeinander abgestimmte Verhältnis zwischen Lungenbelüftung (Ventilation) und Lungendurchblutung (Perfusion), der Gasaustausch als solcher oder die Zusammensetzung des Atemgases unphysiologisch verändert sind und die körpereigenen Kompensationsmechanismen diesen Zustand überbrücken können (kompensierte respiratorische Insuffizienz) oder versagen (dekompensierte respiratorische Insuffizienz). Bei Vorliegen einer respiratorischen Insuffizienz wirken häufig unterschiedliche Schädigungsmechanismen ein und können zu einer inhomogenen Verteilung der geschädigten Lungenareale führen. Das Lungenparenchym einerseits und die Thoraxwand mit Atemmuskulatur und Zwerchfell als Atempumpe andererseits stellen eigene Funktionssysteme der Lunge dar (Schönhofer 2015). Hieraus ergeben sich zwei Formen der akuten respiratorischen Insuffizienz (ARI):

1.2.1 Das hypoxämische respiratorische Versagen (Typ I)

Bei Erkrankungen mit vorherrschender Oxygenierungsstörung, wie dem akuten Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS engl.: Akute Respiratory Distress Syndrome), dem kardialen Lungenödem oder der Lungenarterienembolie, ist die Hypoxämie mit erniedrigtem arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) Leitwert der akuten respiratorischen Insuffizienz. In diesem Falle ist nur die Sauerstoffaufnahme gestört, die Kohlendioxidabgabe aber aufgrund der 20-fach besseren Diffusionskapazität des Kohlendioxids (CO_2) nicht eingeschränkt (David und Wiesner 2016).

1.2.2 Das hyperkapnische respiratorische Versagen (Typ II)

Durch Erschöpfung der muskulären Atempumpe mit primär ventilatorischem Atemversagen entsteht eine akute respiratorische Insuffizienz mit dem Leitwert Hyper-

kapnie (erhöhter PaCO_2). Dies betrifft vor allem Patienten mit COPD, der mit Abstand größten Patientengruppe mit chronischer ventilatorischer Insuffizienz. Aber auch Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom, neuromuskulären oder thorakorestriktiven Erkrankungen können betroffen sein. Die respiratorische Azidose ist durch einen $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ und $\text{pH} < 7.35$ definiert (Kreppin et al. 2016, Westhoff et al. 2015). Beide Formen des respiratorischen Versagens treten häufig in Kombination auf (David und Wiesner 2016).

Bei Patienten mit COPD liegt die pathophysiologische Schlüsselproblematik in einer chronisch intermittierenden Obstruktion der Atemwege durch vermehrte Sekretproduktion und Atemwegsinstabilität bei gleichzeitig limitierter ventilatorischer Kapazität. Durch eine chronische systemische Inflammation entsteht neben dem fortschreitenden Parenchymverlust eine zunehmende Schwäche der ventilatorischen Muskelpumpe. Ein akut auf chronisches respiratorisches Versagen äußert sich bei diesen Patienten primär als hyperkapnisches Atemversagen häufig im Rahmen einer Infektexazerbation, teilweise kompliziert durch eine ambulant oder nosokomial erworbene Pneumonie mit zusätzlicher hypoxämischer Komponente und erfordert meist eine Form der nichtinvasiven oder invasiven Beatmungsunterstützung (Braune und Kluge 2013).

Klinisch ist eine akute Exazerbation charakterisiert durch Zunahme der Symptome Dyspnoe, Husten und/oder Auswurf und kann je nach Schweregrad mit einer neu aufgetretenen oder progredienten Zyanose, peripheren Ödemen, Einsatz der Atemhilfsmuskulatur bei Inspiration, paradoxen Thoraxwandbewegungen, hämodynamischer Instabilität und veränderter Vigilanz einhergehen (Leitlinien der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)“, Decramer et al. 2016). Unbehandelt entwickelt sich häufig ein lebensbedrohlicher Zustand mit hoher Mortalität.

1.3 Therapie des akuten hyperkapnischen Atempumpenversagens

In Abhängigkeit von Ursache und Schwere des hyperkapnischen Atemversagens kann die Therapie schrittweise intensiviert oder aber frühzeitig eine Entlastung der Atempumpe mittels nichtinvasiver Beatmung angestrebt werden, wie z.B. bei leicht- bis

mittelgradiger AECOPD oder ventilatorischer Erschöpfung infolge thorakorestriktiver Erkrankungen.

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Neben der antiinfektiven Therapie bei Pneumonie und Infektexazerbation werden zur medikamentösen Therapie der COPD, der häufigsten Ursache des hyperkapnischen Atempumpenversagens, Bronchodilatoren (inhalative Anticholinergika und Beta₂-Sympatikomimetika) sowie systemische Glukokortikoide empfohlen. Eine detaillierte Übersicht findet sich in den aktualisierten Leitlinien der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (Decramer et al. 2016).

1.3.2 Beatmungsformen

Ziel einer nichtinvasiven oder invasiven Beatmung im akuten respiratorischen Versagen ist die überbrückende Unterstützung der Lungenfunktion mit Sicherstellung der Oxygenierung sowie Entlastung der Atemmuskulatur zumeist durch eine Positivdruckbeatmung in einem kontrollierten oder assistierten Modus.

1.3.2.1 Nichtinvasive Beatmung

Die nichtinvasive Beatmung gehört inzwischen zur Standardtherapie der akut exazerbierten COPD mit Versagen der Atemmuskelpumpe (Hajizadeh et al. 2015, Lindenauer et al. 2014). In vielen Fällen führt die NIV zu einer Vermeidung der invasiven Beatmung und zu einer Verbesserung des Krankenhausüberlebens (Chandra et al. 2012). Ausgenommen sind Patienten mit einem Versagen der NIV, die unverändert eine hohe Krankenhausmortalität von bis zu 29% aufweisen (Chandra et al. 2012). Die Intubationsvermeidung durch NIV und der Einsatz von NIV im Weaning mit verkürzter Beatmungszeit sind mit einer deutlichen Prognoseverbesserung assoziiert (Schönhofer 2015, Ward und Dushay 2008). Eine nichtinvasive Beatmung nach Extubation kann ein Extubationsversagen in vielen Fällen verhindern (Ferrer et al.

2009). Bei einem Postextubationsversagen innerhalb von 48 Stunden nach Extubation sollte jedoch stets das Risiko einer Intubationsverzögerung durch eine Rescue-NIV berücksichtigt werden (Hess et al. 2012).

Die Anwendung der nichtinvasiven Beatmung setzt ein erfahrenes Behandlungsteam und eine engmaschige Betreuung des Patienten voraus, insbesondere in der Anfangsphase der NIV (Nava und Hill 2009). Bei Patienten mit AECOPD wird das kollaptische Bronchialsystem mit intrinsischem positiven endexpiratorischem Druck (PEEP engl.: Positive Endexpiratory Pressure) durch einen adäquaten externen PEEP in der Expiration gesichert.

Die inspiratorische Druckunterstützung verringert die muskuläre diaphragmale Atemarbeit und ermöglicht so eine Erholung der erschöpften Atemmuskulatur. Die aktuelle S3-Leitlinie „Nichtinvasive Beatmung bei respiratorischer Insuffizienz“ beschreibt ausführlich den Einsatz der NIV bei akutem hyperkapnischem Atemversagen.

Folgende absolute Kontraindikationen müssen berücksichtigt werden (Westhoff et al. 2015):

- Fehlende Spontanatmung oder Schnappatmung
- Fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege
- Gastrointestinale Blutung oder Ileus
- Nicht-hyperkapnisches Koma.

Nach Expertenmeinung ist die NIV erfolgreich, wenn sich in den ersten 1-(6) Stunden Dyspnoe, Vigilanz und Oxygenierung verbessern, die Atem- und Herzfrequenz abnehmen, der PaCO_2 sinkt und der pH ansteigt (Westhoff et al. 2015). Eine klinische Stabilisierung kann dieses Zeitfenster gerade im Hinblick auf die Indikation zur Intubation relativieren (Kreppein et al. 2016). Ein „NIV-Spätversagen“ wird in bis zu 23% der Verläufe im Mittel an Tag 8.4 ± 2.8 beobachtet und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Carratu et al. 2005, Moretti et al. 2000).

1.3.2.2 Invasive Beatmung

Bei Kontraindikationen für eine nichtinvasive Beatmung oder bei NIV-Versagen ist eine invasive Beatmung indiziert. Folgende Intubationskriterien werden von der aktuellen internationalen Leitlinie „Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease“ formuliert (Decramer et al. 2016):

- Fehlende NIV-Toleranz oder NIV-Versagen
- Atem- oder/und Kreislaufstillstand
- Bewußtseinsverlust
- Atempausen oder Schnappatmung
- Psychomotorische Agitation ohne ausreichende Kontrolle durch Sedierung
- Hämodynamische Instabilität ohne Ansprechen auf Volumengabe und/oder vasoaktive Medikation
- Aspiration
- Fehlende eigenständige Sekretmobilisation
- Hochgradige ventrikuläre Arrhythmien
- Herzfrequenz <50/min mit Bewußtseinstrübung
- Lebensbedrohliche Hypoxämie bei fehlender NIV-Toleranz

Die invasive Beatmung von Patienten mit AECOPD birgt besondere Schwierigkeiten. Durch Obstruktion der Atemwege und inhomogene Ventilation besteht das Risiko der dynamischen Hyperinflation mit zunehmendem „air trapping“ und konsekutiver Hyperkapnie, sinkendem Tidal-/Minutenvolumen, steigendem Plateaudruck (P_{Plat}) und sekundärer Hypoxämie. Die Atemarbeit zur Auslösung der maschinellen Inspirationsunterstützung (Beatmungstrigger) bei assistierter Beatmung wird durch den steigenden intrathorakalen Druck (intrinsischer PEEP) erhöht.

Es resultieren Tachypnoe, Agitation und Desynchronisation mit dem Beatmungsgerät. Die Optimierung des extrinsischen PEEP kann den Kollaps der kleinen Atemwege verhindern (Ward und Dushay 2008). Eine Reduktion der Atemfrequenz, eine Verlängerung der Expirationszeit und eine manuelle Thoraxkompression sowie eine Synchronisation mit dem Beatmungsgerät erfordern oftmals eine tiefere Sedierung. Diese kann in Abhängigkeit von der Dauer und dem Einsatz eines Sedierungsprotokolls das Risiko für eine nosokomiale Pneumonie und ein Delir erhöhen und ist

oftmals mit einem Anstieg der Mortalität verbunden (Jackson et al. 2010). Protektive Beatmungsstrategien sollen die negativen Auswirkungen einer invasiven Beatmung auf die Lunge und auf den Gesamtorganismus verringern. Zentraler Bestandteil ist ein an das Idealgewicht des Patienten angepasstes Tidalvolumen (TV) von 6 ml/kgKG, ein $\Delta P \leq 15$ mbar ($\Delta P = P_{\text{Plat}} - \text{PEEP}$) und ein Plateaudruck $P_{\text{Plat}} \leq 30$ mbar (ARDSnet 2000). Dabei muss häufig eine permissive Hyperkapnie mit pH-Werten bis zu 7.2 in Kauf genommen werden.

Contreras et al. (2015) fassen die pathophysiologischen Auswirkungen der Hyperkapnie zusammen. So hat eine moderate Hyperkapnie Auswirkungen auf die Modulation der Actin- und Myosininteraktion in der Rattenlunge (Emery MJ et al. 2013). Dies kann durch eine Verbesserung der Lungenkompliance zu einer homogenen Ventilation führen. Desweiteren wird die alveoläre Surfactant-Sekretion in experimentellen Untersuchungen erhöht (Wildeboer-Venema F 1980). Die alveoläre Hyperkapnie führt experimentell zu einer Relaxation der kleinen Bronchialwege, wobei eine systemische Hyperkapnie über eine Vagusstimulation auch zu einer neural verursachten Bronchokonstriktion führen kann (Lele EE et al. 2011). Schmidt et al. (2013) untersuchten 10 Patienten mit ARDS in der Frühphase unter vv-ECMO und ultraprotektiver Beatmung (TV <6ml/kgKG). Die Reduktion des Membrangasflusses auf 2 L/min und der darauf folgende PaCO_2 -Anstieg waren mit einem signifikanten Anstieg des systolischen pulmonalarteriellen Druckes assoziiert ($p < 0.001$). Unter $\text{FiO}_2 100\%$ an der ECMO und einem Blutfluss von 5.8 ± 0.8 L/min hatte dies keine Auswirkungen auf den PaO_2 und den rechtsatrialen Druck. Hyperkapnie und respiratorische Azidose bei erwachsenen Patienten führen zu einer zerebralen Vasodilatation.

Weiterhin hemmt die Hyperkapnie die NF- κ B-abhängige Zellmigration, sodass die Wundheilung verzögert abläuft und die bakterielle Immunabwehr reduziert sein kann (Contreras et al. 2015). Jaitovich et al. (2015) zeigten am Mausmodell einen direkten Zusammenhang zwischen schwerer Hyperkapnie und Atrophie der Skelettmuskulatur.

1.3.2.3 Komplikationen der invasiven Beatmung

In Zusammenhang mit der invasiven Beatmung werden im Wesentlichen folgende Komplikationen beobachtet:

- die Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP engl.: Ventilator Associated Pneumonia)
- der Ventilator-induzierte Lungenschaden (VILI engl.: Ventilator Induced Lung Injury)
- die Ventilator-induzierte Zwerchfelldysfunktion (VIDD engl.: Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction)

- Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP)

Eine neu aufgetretene Pneumonie frühestens 48 Stunden nach Intubation oder Tracheotomie wird als Ventilator-assoziierte Pneumonie (VAP) bezeichnet. Das Risiko für eine VAP steigt ab dem 3.-4. Beatmungstag (Westhoff et al. 2015). Ursächlich spielen neben Kontamination, Aspiration, bakteriellem Biofilm im Beatmungstubus auch die eingeschränkte mukoziliäre Clearance und Regurgitationen aus dem oberen Gastrointestinaltrakt eine Rolle (Bickenbach und Marx 2013).

Die S3-Leitlinie „Epidemiologie, Diagnose und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie“ beschreibt ausführlich Diagnosestellung und Therapie der VAP (Dalhoff et al. 2012). So ist eine VAP wahrscheinlich, wenn neben einem neu aufgetretenen oder progredienten Infiltrat in der Röntgen-Thoraxaufnahme zwei von drei weiteren Kriterien erfüllt sind: Fieber $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$, purulentes Sekret und Leukozyten $\geq 10.000/\mu\text{l}$ oder $< 4000/\mu\text{l}$.

2010 betrug die VAP-Rate unter invasiver mechanischer Beatmung 5.4 pro 1000 Beatmungstage gegenüber 1.6 pro 1000 Beatmungstage unter nichtinvasiver Beatmung (Daten des Krankenhaus-Infektions-Surveillance-Systems (KISS) deutscher Intensivstationen 2010). Die Verweildauer auf der Intensivstation verlängerte sich durch eine VAP um 4-6 Tage. In internationalen Studien lag die attributive Mortalität bei Vorliegen einer VAP im Mittel bei 13.5% (Dalhoff et al. 2012). Melsen et al. (2009) betonten die Wichtigkeit einer adäquaten antiinfektiven Initialtherapie. Händehygiene, Sekretmanagement und Verkürzung der invasiven Beatmung sowie Einsatz einer subglottischen Absaugung wurden als sinnvolle Maßnahmen einer VAP-Prävention beschrieben (Rosseau et al. 2013). Inwieweit die Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis (VAT) ein Risikofaktor für eine VAP darstellt, ist noch nicht sicher geklärt (Dalhoff et al. 2012).

- Ventilator-induzierter Lungenschaden (VILI)

Unabhängig von der zugrundeliegenden Lungenerkrankung kann die maschinelle Beatmung selbst zu einer Lungenschädigung führen. Der Schädigungsmechanismus durch „stress and strain“ im Sinne einer Belastung der Alveolarwand durch steigende druckbedingte *Wandspannung* (engl.: „stress“) und volumenbedingte *Wanddehnung* (engl.: „strain“ durch ein hohes Tidalvolumen, $\Delta V/V$) ist Grundlage für die Entwicklung protektiver Beatmungsstrategien (Karsten und Heinze 2016, Protti et al. 2015).

Barotrauma, Volutrauma, Atelektrauma, das sekundär mechanisch ausgelöste Bio-trauma und die Auswirkungen von hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen werden als negative Beatmungsfolgen unterschieden (Karsten und Heinze 2016, Tremblay und Slutsky 2006):

- Als **Barotrauma** wird ein durch hohe Beatmungsdrücke verursachter Schaden der Alveolarwand mit Übertritt von Luft entlang der bronchiovaskulären Strukturen oder eine Alveolarwandruptur mit Folge eines Pneumomediastinums, Hautemphysems, Pneumothorax oder Pneumoperitoneums bezeichnet.

- Ein **Volutrauma** entsteht proportional zum transmuralen Druckgradienten über der Alveolarwand durch hohe Tidalvolumina und einen hohen endinspiratorischen Druck mit Ausbildung eines alveolären und interstitiellen Ödems, Hämorrhagien und einer erhöhten alveolokapillären Permeabilität.

- Das **Atelektrauma** ist durch die alveolären Scherkräfte bei Öffnen und Schließen der distalen Alveolen aufgrund von einem zu niedrigen endinspiratorischen Volumen verursacht.

- Erhöhte Cytokine in der bronchoalveolären Lavage (BAL) weisen auf eine pulmonale Inflammation im Rahmen des mechanisch ausgelösten **Biotraumas** hin (Plötz et al. 2004). In diesem Rahmen kann es zu einer systemischen Inflammationsreaktion mit negativer Beeinflussung auch extrapulmonaler Organe kommen.

Bakterielle Translokation, systemische Inflammation und Auswirkung erhöhter Beatmungsdrücke auf weitere Organsysteme erhöhten das Risiko eines Multiorgan-

versagens (Karsten und Heinze 2016). Protti et al. (2015) zeigten an gesunden Schweinelungen, dass in ihrer Studie die untere Grenze der inspiratorischen Lungenskapazität (ILC engl.: Inspiratory Lung Capacity) die Schwellengröße für VILI darstellte. Unterhalb dieser Schwelle waren TV (dynamische Komponente) und PEEP (statische Komponente) protektiv. Die ILC ist die Differenz zwischen totaler Lungenskapazität (TLC) und dem Lungenvolumen, das nach einer normalen Ausatmung übrig bleibt, der funktionellen Residualkapazität (FRC engl.: Functional Residual Capacity).

Andrews et al. (2015) wiesen auf das Risiko eines okkulten VILI hin, da selbst bei normwertigem PaO_2 unter steigendem PEEP ein Atelektrauma mit alveolärer Instabilität elektronenmikroskopisch an beatmeten Rattenlungen nachgewiesen werden konnte. In diesem Zusammenhang ist die Rolle der Spontanatmung noch nicht sicher geklärt. Bei schwerem ARDS mit ultraprotektiver Beatmung und ECCO₂R im Schweinemodel verbesserten sich Oxygenierung und intrapulmonales Shuntvolumen unter Spontanatmung; trotzdem waren histologisch ein zunehmender Lungenschaden sowie erhöhte Inflamationszeichen intraalveolär nachweisbar (Güldner et al. 2015). Messungen des ösophagealen Druckes zeigen in kleinen Fallserien erhebliche in- und expiratorische transpulmonale Druckschwankungen, die potentiell VILI verursachen können (Brochard et al. 2012).

- Ventilator induzierter Zwerchfellschaden (VIDD)

Das Zwerchfell stellt den zentralen Anteil der Atemmuskulatur dar. Bei intensivpflichtigen Patienten kann eine beidseitige Zwerchfelldysfunktion durch die zugrundeliegende Erkrankung (Hyperinflation im Rahmen von COPD und Asthma bronchiale, infektiöse Paralyse bei Sepsis, Zwerchfellparese bei neurologischen Erkrankungen) oder im Verlauf durch IMV, Critical-Illness-Polyneuropathie und -myopathie, Elektrolytstörungen, Unterernährung, Medikamente (u.a. Steroide und Sedativa) entstehen oder zunehmen (Kabitz et al. 2013). Dies ist mit einer 30-50%-igen Reduktion der totalen Lungenskapazität (TLC) und Vitalkapazität (VC) verbunden und verschlechtert sich in Rückenlage durch kraniale Verlagerung der abdominellen Organe und Ineffektivität der Atemhilfsmuskulatur (McCool und Tzelepis 2012).

VIDD ist eine der Hauptgründe für ein Weaning-Versagen, verbunden mit einer erhöhten Mortalität (Petrof und Hussain 2016). Ergebnisse aus Tiermodellen zeigten

unter maschineller Beatmung nach wenigen Stunden eine reduzierte Muskelkraft und in der Biopsie eine einsetzende Muskelatrophie aufgrund von reduzierter Proteinsynthese, erhöhter Proteolyse und Proteinoxidation. In Muskelbiopsien von beatmeten Organspendern fanden sich vergleichbare Ergebnisse mit Zunahme der Muskelatrophie in Abhängigkeit von der Beatmungsdauer unter IMV mit 24-249 versus 2-3 Stunden (Jaber et al. 2011) und im Vergleich mit einer nur perioperativ beatmeten Kontrollgruppe (Levine et al. 2008). Durch tägliche Messung der Zwerchfelldicke mittels Ultraschall konnten Schepens et al. (2015) bei 53 neu intubierten Patienten nachweisen, dass die Zwerchfelldicke um 9% innerhalb der ersten 24 Beatmungsstunden abnahm und nach 72 Stunden bereits um 26% verringert war (siehe Abb.1).

Abbildung 1: Messung der Zwerchfelldicke im Ultraschall



Abb.1: Sonographische Darstellung der endexpiratorischen Zwerchfelldicke (0.20 cm) eines gesunden Probanden in sitzender Position, Anlotung mittlere Axillarlinie auf Höhe der Zwerchfellaposition im Längsschnitt, rechter Hemithorax (D-Bild). * costodiaphragmaler Winkel (aus Kabitz HJ et al. 2013)

Neben Beatmungs-assoziierten Komplikationen können auch Tubus-assoziierte Komplikationen den weiteren Krankheitsverlauf beeinflussen. Bereits nach einer invasiven Beatmungsdauer von 48 Stunden trat bei 50% der postoperativ extubierten Patienten eine Tubus-bedingte Beeinträchtigung der laryngealen Funktion auf, die nach Ex-

tubation zu einer relevanten Dysphagie mit Risiko einer Aspirationspneumonie führte (Ajemian et al. 2001). Das Dysphagierisiko erhöhte sich pro zusätzlichem Beatmungstag um 14% (Zieske und Bohné 2014).

Das höhere Lebensalter allein ist kein eindeutiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose unter IMV (Esteban et al. 2004). Zusätzliche Organversagen, wie ein akutes Nierenversagen und Schock, schränkten bei älteren beatmungspflichtigen Patienten die Prognose aber deutlich ein (Esteban et al. 2004), insbesondere auch eine reduzierte körperliche Aktivität vor Krankenhauseinweisung (Menzies et al. 1989).

1.3.2.4 Tracheotomie

Zur Minimierung der Risiken einer Langzeitbeatmung oder bei einem erwarteten prolongierten Weaning wird häufig eine perkutane Dilatationstracheotomie (PDT) oder eine chirurgische Tracheotomie durchgeführt (Kluge 2008). Bis jetzt liegen heterogene Studienergebnisse hinsichtlich des optimalen Tracheotomiezeitpunktes vor (Braune und Kluge 2012, Young et al. 2013). Die Metaanalysen von Andriolo et al. (2015) und Hosokawa et al. (2015) mit 8 respektive 12 untersuchten kontrolliert randomisierten Studien wiesen auf ein verbessertes Langzeitüberleben in der Frühtracheotomie-Gruppe hin, wobei der Zeitrahmen der Frühtracheotomie nicht einheitlich definiert war und die eingeschlossenen Patientengruppen sehr heterogen waren (Kluge 2016). Vorteile dieses Beatmungszuganges bestehen in einem verminderten Totraum und Atemwegswiderstand, reduzierter bis fehlender Sedierung und besserem Patientenkomfort (Angus 2013, Schönhofer et al. 2014).

Braune et al. (2013) führten eine retrospektive Beobachtungsstudie an 128 Patienten durch. Sie konnten zeigen, dass eine PDT durch ein erfahrenes Intensivteam auch unter einer laufenden extrakorporalen kardiopulmonalen Unterstützungstherapie mit schweren Tracheotomie-assoziierten Komplikationen <5% und ohne Auftreten von fatalen Komplikationen ein relativ sicheres Verfahren darstellte.

Im Vergleich dazu lag die Rate an Frühkomplikationen bei PDT ohne extrakorporales Verfahren bei etwa 3% (Braune und Kluge 2012). Simon et al. (2013) verglichen eigene Daten (1873 Patienten) mit Daten aus 45 analysierten Studien (24307 Patienten) und fanden eine PDT-assoziierte Mortalität von 0.16 respektive 0.17%.

Das Tracheostoma gehört bei Intensivpatienten neben neurologischen Symptomen und allgemeiner körperlicher Schwäche zu den 3 Hauptursachen einer relevanten Dysphagie mit dem Risiko einer Aspirationspneumonie (Zieske und Böhne 2014). Langzeitschluckstörungen des Intensivpatienten sind mit einer erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden (Michels et al. 2015).

1.3.2.5 Weaning

Bei etwa 40% aller mehr als 24 Stunden beatmeten Patienten resultiert ein schwieriges oder prolongiertes Weaning mit erfolgreicher Entwöhnung innerhalb von 7 Tagen nach dem ersten Spontanattemptsversuch, respektive nach diesem Zeitraum (Schönhofer 2015). Das prolongierte Weaning schließt immer auch die Möglichkeit einer Weiterführung der NIV als außerklinische Beatmung ein (Schönhofer et al. 2014). Nach der aktuellen Leitlinie „Prolongiertes Weaning“ haben insbesondere COPD Patienten mit hyperkapnischem respiratorischen Versagen durch vorbestehende chronische ventilatorische Insuffizienz ein hohes Risiko, einen prolongierten Weaning-Verlauf zu entwickeln, verbunden mit einer erhöhten Mortalität (Funk et al. 2010, Schönhofer et al. 2014). Letzteres auch bedingt durch die Zunahme der Patienten mit multiplen Komorbiditäten und höherem Lebensalter (Schönhofer et al. 2014).

1.3.2.6 Heimbeatmung

Nach einem prolongierten Weaning weisen bis zu 30% der Patienten eine chronische ventilatorische Insuffizienz mit persistierender Hyperkapnie auf (Schönhofer 2015). Neben Patienten mit COPD profitieren auch Patienten mit neurologischen, thorakorestriktiven Erkrankungen oder Obesitas-Hypoventilationssyndrom von der nicht-invasiven Heimbeatmung (Schönhofer et al. 2014). Bei stabiler hyperkapnischer ARI infolge einer COPD kam es bei NIV-Respondern unter einer außerklinischen „high intensity“ NIV in kontrolliertem Beatmungsmodus mit inspiratorischen Druckwerten um 28-30 cm H₂O zu einem Rückgang der Hyperkapnie und Besserung von Dyspnoe und Lebensqualität (Köhnlein et al. 2009, Schönhofer 2015). In der kürzlich publizierten

Studie von Köhnlein et al. konnte sogar ein Mortalitätsbenefit für definierte COPD-Patienten mit optimierter Heim-NIV-Einstellung gezeigt werden (Köhnlein et al. 2014).

1.4 Extrakorporale Verfahren der Lungenunterstützung

Bei Patienten mit schwerer hypoxischer und hyperkapnischer respiratorischer Insuffizienz sind unterschiedliche extrakorporale Verfahren als Unterstützung der invasiven mechanischen Beatmung oder deren Ersatz Gegenstand der Forschung (Abrams und Brodie 2013, Schmidt et al. 2015). Die extrakorporalen Verfahren zur Lungenunterstützung unterscheiden sich hinsichtlich Blutfluss (High-, Mid-, Low-Flow Verfahren), Größen der Gasaustauschmembranen und Kanülen sowie nach dem Gefäßzugang: veno-arteriell (va), arterio-venös (av), venö-venös (vv) und entsprechender Kombinationen bei Bedarf.

1.4.1 Entwicklung

Der französische Physiologe Legallois beschrieb 1812 in „Expériences sur le principe de la vie“ die Idee einer extrakorporalen Zirkulation in Form einer Injektion unter Verwendung natürlichen oder künstlichen Blutes (Böttcher et al. 2000). Ende des 19. Jahrhunderts versuchten Ludwig und Schmidt (1868) Blut durch ein extrakorporales Verfahren zu oxygenieren, indem sie defibriertes Blut mit Luft in einem Ballon schüttelten und durch kanülierte Gefäße eines Säugetiermuskels leiteten.

1879 erfolgte die Perfusion einer Einzelniere mittels eines „bubble-oxygenators“ (Sangalli et al. 2014). 1890 entwickelte Jacoby einen geschlossenen extrakorporalen Kreislauf mit pulsatilem Fluss als „Hämatizador“ (Böttcher et al. 2000) (siehe Abb.2).

Diese ersten extrakorporalen Kreisläufe waren funktionell limitiert durch Gerinnselbildungen und Hämolyse. Haycraft isolierte 1884 das Hirudin, wodurch erstmals die Blutgerinnung beeinflusst werden konnte (Böttcher et al. 2000). Durch die Erfindung des Heparins 1916 durch McLean wurden die führenden Gerinnungsprobleme Thrombose und Hämolyse weiter maßgeblich reduziert. Der erste extrakorporale Kreislauf in vivo konnte 1929 von Brukhonenko und Tchetchuline an einem Hund untersucht wer-

den. Verschiedene Modelle von Oxygenatoren wurden zwischen 1930 und 1953 eingesetzt: ein Film-Oxygenator von Gibbon 1937-1953, ein rotierender Scheiben-Oxygenator von Bjork 1948, ein Bubble-Oxygenator mit verschiedenen Bläschengrößen von Clarke, Gollan und Gupta 1952 und der „sequentielle Bubble Oxygenator“ von DeWall, der die Bestandteile Bläschengenerator, Entschäumer, Reservoir und Pumpe linear angeordnet enthielt (Sangalli et al. 2014).

Abbildung 2: Geschlossener extrakorporaler Kreislauf nach Jacoby 1890

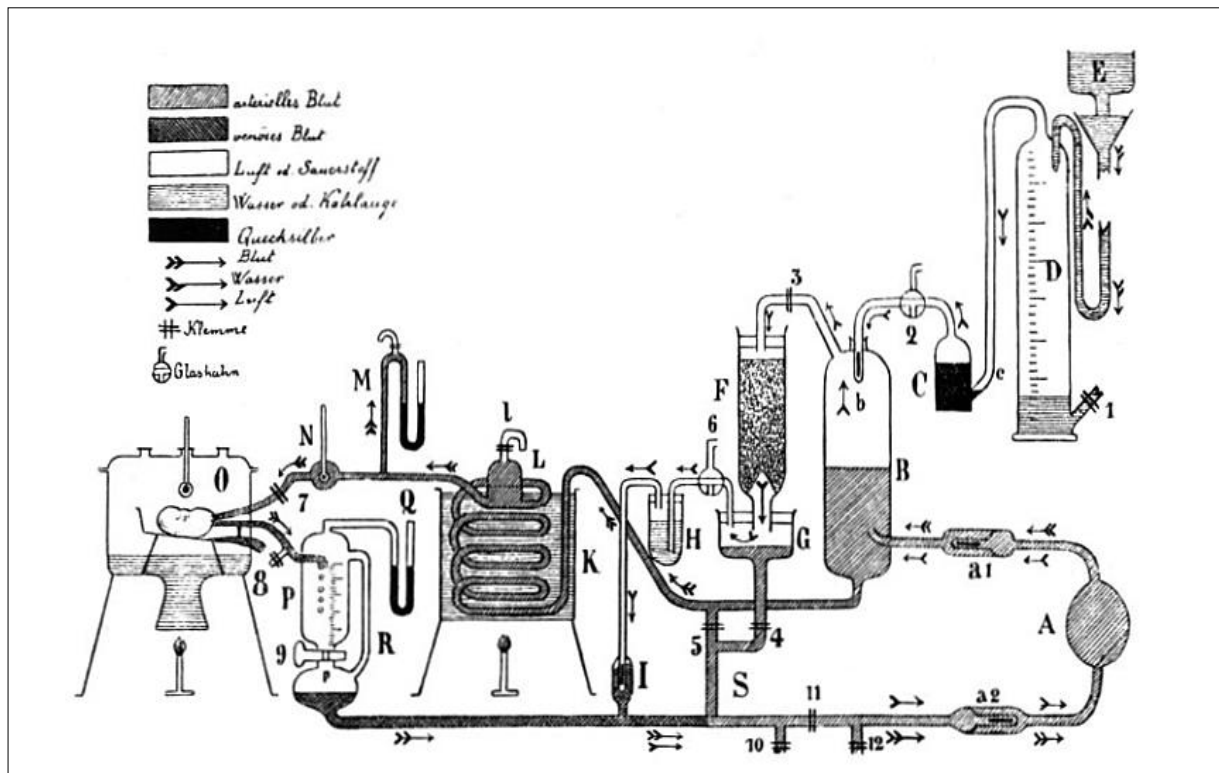


Abb.2: Der von Jacoby 1890 entwickelte extrakorporale Kreislauf: Venöses Blut wurde durch einen Gummiballon (A) geleitet, der mit einer motorbetriebenen Federwippe rhythmisch komprimiert wurde und einen pulsatilen Blutfluss verursachte. Die Ventile a1 und a2 regulierten die Blutstromrichtung. Das Blut wurde durch direkten Blut-Luft Kontakt oxygeniert (B), über eine in warmes Wasser getauchte Glasspirale (K) erwärmt und über einen Luftblasenfänger (L), ein Manometer (M) zur Druckmessung und ein Thermometer (N) dem arteriell kanülierten Organ (O) zugeführt. Eine venöse Kanüle drainierte das Blut in den extrakorporalen Kreislauf zurück. (aus Böttcher et al. 2000)

Gibbon et al. wendeten 1953 den ersten kardiopulmonalen Bypass an. Limitierend für den intraoperativen Einsatz dieser ersten Herz-Lungenmaschine war die zeitlich begrenzte Nutzungsmöglichkeit von maximal 6 Stunden, hauptsächlich bedingt durch den Zellschaden bei direktem Kontakt zwischen Blutbestandteilen und Gas (Sangalli et al. 2014). Mit Zwischenschaltung einer permeablen Membran für den Gasaustausch

wurde die zeitliche Nutzung der Herz-Lungenmaschine deutlich erweitert. Hill et al. setzten das extrakorporale Verfahren 1971 erstmalig für 3 Tage bei einem 24-jährigen Patienten mit posttraumatischem ARDS ein. Mit Schwerpunkt auf die Oxygenierung des Blutkreislaufes wurde das Verfahren als extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bezeichnet. 1975 wendeten Bartlett et al. die va-ECMO das erste Mal bei einem Neugeborenen an (Sangalli et al. 2014).

Kolobow und Gattinoni et al. entwickelten ein veno-venöses Verfahren zur CO₂-Elimination (vv-ECCO₂R) zu einem Zeitpunkt, als die Multicenter-Studie des National Health Institute (NHI) Überlebensraten von 10% in den Gruppen mit IMV und va-ECMO zeigte (Zapol et al. 1979). Durch Reduktion der atemabhängigen Lungenbewegung („pulmonary rest“) sollte eine weitere beatmungsinduzierte Schädigung der erkrankten Lunge vermieden werden (Gattinoni et al. 1986). Kolobow et al. (1977) bewiesen zuvor im Tiermodell, dass eine kontrollierte CO₂-Elimination über eine Kohlendioxidmembran unabhängig von der Oxygenierung möglich ist. Ein Jahr später wendeten Gattinoni und Kolobow (1978) bei Schafen einen veno-venösen Kreislauf mit einem Blutfluß von 1.4 L/min in Verbindung mit einer niedrigen Atemfrequenz von 0.66, 1, 2 und 4 Atemzüge pro Minute und Tidalvolumina von 3, 10 und 15 ml/kgKG an. Sie konnten zeigen, dass selbst unter diesen Bedingungen eine ausreichende CO₂-Clearance möglich war, obwohl die Beatmungsdrücke auf ein Minimum reduziert wurden. Studien mit 11 Patienten und 43 Patienten im akuten respiratorischen Versagen unter vv-ECCO₂R und Low Frequency Positive Pressure Ventilation (LFPPV) zeigten Überlebensraten von 67% respektive 48.8% (Gattinoni et al. 1981 und Gattinoni et al. 1986).

Wesentlich für die Verbesserung der Technologie waren die Weiterentwicklung der Membranoxygenatoren, die Entwicklung zentrifugaler Pumpenköpfe und Heparinbeschichteter Schlauchsysteme (Schmidt et al. 2013). Die weltweite H1N1 Epidemie und die Ergebnisse des im gleichen Jahr publizierten prospektiv randomisiert durchgeführten CESAR Trials führten 2009 zu einem deutlichen Anstieg des vv-ECMO Einsatzes (Braune und Kluge 2013).

Patienten mit hyperkapnischem Atemversagen aufgrund einer ventilatorischen Erschöpfung oder mit Hyperkapnie unter protektiver Beatmung sind Zielgruppe der extrakorporalen CO₂-Elimination mit Blutflüssen von 0.2-2.0 L/min (Low-Flow bis Mid-Flow Bereich). Cove et al. (2012) geben eine Übersicht über die unterschiedlichen Ver-

fahren, die bis jetzt für die CO₂-Elimination entwickelt wurden: av-ECCO₂R Systeme, vv-ECCO₂R Systeme, intravasale Gasaustauschkatheter und die respiratorische Dialyse:

- Seit 2001 werden pumpenlose av-ECCO₂R Systeme eingesetzt, die durch den körpereigenen Druckgradienten zwischen arteriellem und venösem Kreislauf einen Blutfluss bis 1.5 L/min nutzen können.

- 2006 wurde erstmals ein vv-ECCO₂R System klinisch verwendet, das in einen Dialysekreislauf mit Hämofilter integriert ist. Das Ultrafiltrat wird mit dem Ziel der Prädilution und einer höheren CO₂-Elimination in den Kreislauf vor die Gasaustauschmembran zurückgeführt. Das Verfahren kann auch unabhängig von einer Nierenersatztherapie eingesetzt werden (Gramaticopolo et al. 2010).

In den letzten 10 Jahren wurden verschiedene pumpengetriebene vv-ECCO₂R Systeme mit den Komponenten Blutpumpe, Gasaustauschmembran und Konsole entwickelt. Doppellumenkatheter bis 24 Fr und die Größe der Gasaustauschmembran erlauben Blutflüsse bis 2 L/min und haben damit auch eine relative Oxygenierungskapazität. Ein weiteres Verfahren zur reinen CO₂-Elimination integriert eine kleinere Filtereinheit mit einer zentrifugalen Blutpumpe (Blutfluss <0.5 L/min) und nutzt Doppellumenkanülen ähnlich einem Dialysekatheter mit der Größe <16 Fr (Cove et al. 2012). Die Nachschaltung der vv-ECCO₂R an ein Nierenersatzverfahren mit Blutflüssen von 0.2-0.45 L/min unter Nutzung der Rollerpumpe des Dialysegerätes, kleinen Membran- und Kanülengrößen ist aktuell in klinischer Erprobung, um bei Patienten im akuten respiratorischen Versagen/ARDS und Nierenversagen eine protektive Beatmung zu ermöglichen (Lebiedz et al. 2016).

- Intravasale venöse Gasaustauschkatheter mit aktivem Blutfluss durch eine Serie von integrierten kleinsten Mikroaxialpumpen, Ballon-Pulsation, rotierender Gasaustauschmembran oder Bindung von Carboanhydrase an die Membranoberfläche zur schnelleren CO₂-Dissoziation aus der Bicarbonatbindung wurden entwickelt, sind aber aufgrund von Komplikationen wie Blutungen und Thrombosen sowie fehlendem Wirksamkeitsnachweis bisher nicht im klinischen Einsatz (Cove et al. 2012).

- Die respiratorische Dialyse mit Elimination von CO₂ in Form von Bicarbonat konnte im Tiermodell eine ausreichende CO₂-Elimination zeigen, sie war aber durch eine nicht kompensierbare Elektrolyt- und pH-Verschiebung unter Bicarbonatelimination gekennzeichnet. Ein Bicarbonatersatz mittels Natriumhydroxid, Tromethamin und organischen Anionen wird geprüft (Cove et al. 2012). Zanella et al. (2015) entwickelten an einem Schweinmodell die respiratorische Elektrodialyse (R-ED), die im Vergleich mit konventioneller ECCO₂R unter gleichem Blutfluss zu einer Verdoppelung der CO₂-Extraktion führte.

Technische Optimierung und Minimalisierung der Verfahren führen zu einer stetigen Weiterentwicklung der extrakorporalen Systeme. Dies könnte eines Tages bis zur technologischen Entwicklung einer „künstlichen Lunge“ (engl.: „artificial lung“) führen, ähnlich einem mobilen kardialen Unterstützungssystem (Agerstrand et al. 2014).

1989 wurde in New Orleans die „Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO)“ gegründet, die den klinischen Einsatz der extrakorporalen Verfahren zur Herz- und Lungenunterstützung durch aktuelle Leitlinien, Publikationen, eine zentrale Datenbank und inzwischen weltweite Kongresse unterstützt. 2012 formierte sich der europäische Arm „Euro-ELSO“.

1.4.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die Indikationen für ein extrakorporales Verfahren zur Lungenunterstützung unterscheiden sich nach zugrundeliegender Erkrankung sowie dem gewählten Verfahren (Lebiedz et al. 2016):

1. „Rescue“- Verfahren bei therapierefraktärer schwerer Hypoxämie und/oder Hyperkapnie (ECMO/ECCO₂R)
2. Ermöglichung einer lungenprotektiven Beatmung (ECCO₂R)
3. Erleichterung des Weanings unter IMV (ECCO₂R)
4. Intubationsvermeidung bei NIV-Versagen (ECCO₂R)

Der Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens ist in jedem Falle eine überbrückende Maßnahme, die dem Patienten mit schwerer Lungenerkrankung Zeit für die klinische

Besserung („bridging to recovery“), im Notfall Zeit für eine therapeutische Entscheidung („bridging to decision“) oder bei fehlender Heilungsoption Zeit bis zu einer Organtransplantation („bridging to transplantation“) bieten kann. Bei respiratorischer Insuffizienz sollte die Anwendung eines extrakorporalen Verfahrens kritisch erwogen werden, wenn die Lebenserwartung durch Komorbiditäten limitiert ist oder eine zugrundeliegende chronische Lungenerkrankung eine Ausheilung mit ausreichender respiratorischer Kapazität fraglich macht (Braune und Kluge 2013). Desweiteren, wenn keine Transplantationsoption besteht oder aufgrund von Gefäßanomalien die Kanülierung risikoreich ist oder Kontraindikationen für eine Antikoagulation vorliegen (Braune und Kluge 2013). In Bezug auf chronische Organschädigungen und Lebensalter empfehlen die ELSO-Leitlinien individuelle Therapieabwägungen („ELSO-Adult respiratory failure supplement to the ELSO general guidelines“, 2013).

Indikationen für die vv-ECMO sind ein schweres, refraktäres ARDS mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Index <80 mmHg ohne klinische Besserung unter Bauchlage, eine nicht kompensierbare Hyperkapnie mit $\text{pH} < 7.15$, hohe Beatmungsdrücke mit $\text{P}_{\text{PLAT}} > 35\text{-}45$ cmH₂O (Abrams und Brodie 2013), eine bronchopleurale Fistel nach Lungenresektion oder der Einsatz als Wach-ECMO im Bridging zur Lungentransplantation.

Zu den Indikationen der vv-ECCO₂R gehören die Entlastung der Atemmuskelpumpe bei Patienten mit akut auf chronischer ventilatorischer Insuffizienz und respiratorischer Azidose, wie etwa mit dem Ziel der Intubationsvermeidung unter NIV oder der Möglichkeit einer frühzeitigen Extubation unter IMV im Rahmen einer AECOPD (Braune und Kluge 2013, Del Sorbo et al. 2015). Burki et al. (2013) zeigten, dass invasiv mechanisch beatmete COPD Patienten im Weaning-Versagen unter vv-ECCO₂R erfolgreich früh-extubiert werden konnten. Die Möglichkeit einer frühen Mobilisation wacher Patienten unter vv-ECCO₂R wurde in einer Pilotstudie an 5 Patienten untersucht (Abrams et al. 2013). Auch die dynamische Hyperinflation unter IMV bei AECOPD sowie die refraktäre Hyperkapnie im Status asthmaticus oder die idiopathische interstitielle Pneumonie können Indikationen für ein extrakorporales Verfahren im Mid- und High-Flow Bereich sein (Brenner et al. 2014, Petzold et al 2012). Mit dem Ziel einer protektiven Beatmung mit einem Tidalvolumen (TV) < 6 ml/kg Idealgewicht (PBW engl.: Predicted Body Weight) unter IMV wurden vv- und av-ECCO₂R (Blutflüsse 0.2 L/min respektive bis 1.5 L/min) bei Patienten mit ARDS und

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mmHg erfolgreich eingesetzt (Terragni et al. 2009, Nierhaus et al. 2011). Bein et al. (2013) zeigten in der Xtravent-Studie, dass eine *ultraprotektive* Beatmung unter av-ECCO₂R in Kombination mit IMV bei Patienten mit schwerem ARDS unter einem TV 3 ml/kgPBW im Vergleich zu TV 6 ml/kgPBW ohne prognostische Einschränkung möglich war. In der Subgruppe mit moderatem bis schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$ mmHg) führte die *ultraprotektive* Beatmung zu einer Verkürzung des Weanings, eine Prognoseverbesserung war jedoch nicht nachzuweisen. Aktuelle Studien zeigten, dass durch Reduktion des „driving pressure“ ($\Delta P = P_{\text{Plat}} - \text{PEEP}$) unter Low-Flow ECCO₂R bei moderatem ARDS eine *ultraprotektive* Beatmung mit TV 4 ml/kgPBW und $P_{\text{Plat}} < 25$ cmH₂O ermöglicht wurde (Fanelli et al. 2016, Pesenti et al. 2010). Auch unter Berücksichtigung von 2 randomisiert kontrollierten Studien und 12 Observationsstudien zum Einsatz von ECCO₂R bei ARDS konnte ein systematisches Review bisher keinen Effekt auf die Mortalität der Patienten nachweisen (Fitzgerald et al. 2014, Kluge 2016). Die derzeit laufende SUPERNOVA-Studie (clinicaltrials.gov NCT 02282657) untersucht bei 100 Patienten mit moderatem bis schwerem ARDS, ob durch den Einsatz extrakorporaler Verfahren zur CO₂-Elimination und einer *ultraprotektiven* Beatmung mit einem TV 3.5-5.5 ml/kg/KG die Mortalität reduziert werden kann.

Im Rahmen des „bridging to transplantation“ wird die av-ECCO₂R erfolgreich mit aktuell leicht rückläufiger Tendenz in Deutschland eingesetzt (Fischer et al. 2006, Karragianidis et al. 2016, Schellongowski et al. 2014).

Forster et al. (2013) kombinierten bei 10 invasiv beatmeten Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und akutem Nierenversagen ein Nierenersatzverfahren mit einer nachgeschalteten vv-ECCO₂R Membran. Über einen Dialysekatheter <16 Fr erreichten sie eine Decarboxilierungsrate von 28% mit Stabilisierung von pH und Hämodynamik. Hierunter konnten protektive Beatmungsdrücke implementiert werden.

Ob die Indikation für ein extrakorporales Verfahren im Einzelfall richtig ist, entscheidet oft erst der Verlauf (Bein et al. 2015). Abrams et al. 2014 weisen auf die potentiellen ethisch-psychologischen Konflikte bei wachen und orientierten Patienten hin, die im Rahmen eines Therapierückzuges auftreten können, wenn keine Heilungs- oder Transplantationsoptionen zu erwarten sind.

1.4.3 Verfahren

Ein extrakorporaler Kreislauf zur Lungenunterstützung besteht aus den Komponenten Membranoxygenator, Pumpenkopf (mit Ausnahme av-ECCO₂R), Schlauchsystem, Flusssensor, Steuerungskonsole und Heizeinheit je nach Verfahren (siehe Abb.3 und Abb.4). Eine systemische Antikoagulation, zumeist mit unfractioniertem Heparin, soll das Risiko thrombembolischer Komplikationen und Clotting des extrakorporalen Kreislaufes vermindern (Küstermann et al. 2012). Der Gastransfer über die Membran des Oxygenators hängt wesentlich von den Partialdruckdifferenzen von PaO₂ und PaCO₂ zwischen dem Membrangasfluss innerhalb der feinen, gitterförmig angeordneten Hohlfasern und dem umspülenden Blutfluss sowie der Membranbeschaffenheit ab.

Kohlendioxid ist zu 70% als Bicarbonat-Ion (HCO₃⁻) im Blut mit einer Gesamtmenge von ca. 50 ml/100 ml Blut enthalten und hat eine 20-fach höhere Diffusionskapazität als der an das Hämoglobin gebundene Sauerstoff. Somit reicht ein Blutfluss von 500 ml aus, um den durch den Metabolismus anfallenden physiologischen CO₂-Gehalt von 250 ml/100 ml Blut eines ruhenden Menschen über passive Diffusion in das Hohlfasersystem abzugeben (Scaravilli et al. 2014). Durch steigenden Membrangasfluss bis 10-14 L/min kann die Partialdruckdifferenz und somit die Menge des eliminierten CO₂ weiter erhöht werden. Die Oxygenierungskapazität hingegen ist maßgeblich abhängig von Blutfluss sowie Hämoglobinkonzentration, Membranbeschaffenheit und Transitzeit. Der Sauerstoffgehalt des Membrangasflusses ist durch die Höhe der „Fraction of inspired Oxygen“ (FiO₂%) definiert und trägt erst ab einem Blutfluss von >1.5 L/min zu einer relevanten Oxygenierung bei (Scaravilli et al. 2014, Schmidt et al. 2013).

Bei Anwendung von Blutflüssen von 0.2 bis 0.5 L/min steht die CO₂-Elimination im Vordergrund. Blutflüsse von 0.5 bis 1.5 L/min ermöglichen die CO₂-Elimination bei akutem ventilatorischen Versagen. Blutflüsse von 2 bis 5 L/min sichern Oxygenierung und CO₂-Elimination bei einem hypoxämischen und/oder einem hyperkapnischen respiratorischen Versagen (Karragianidis und Philip 2013).

Unter Berücksichtigung der Mid-flow Verfahren mit Blutflüssen von 1.0 bis 2.0 L/min, wie iLA Active® (Novalung, Heilbronn, Deutschland) und PALP® („Pump Assisted Lung Protection“ von Maquet, Rastatt, Deutschland), kann man folgende Einteilung

der extrakorporalen Verfahren zur Lungenunterstützung nach durchschnittlichem Blutfluss und Oberfläche der Gasaustauschmembranen vornehmen (siehe Abb.5):

- High-Flow: Decarboxilierung- und Oxygenierungskapazität bis zum Lungenersatz, Blutfluss 2.0-7.0 L/min, Membranoberfläche 1.8-1.9 m²
- Mid-Flow: vollständige Decarboxilierung, begrenzte Oxygenierungskapazität, Blutfluss 1.0-2.0 L/min, Membranoberfläche 1.3 m²
- Low-Flow: partielle bis vollständige Decarboxilierung, keine Oxygenierung, Blutfluss <1.0 L/min, Membranoberfläche 0.32-0.65 m²

1.4.3.1 High-Flow

Im High-Flow Bereich mit einem Blutfluß von 2.0-7.0 L/min (mindestens 50-60% des Herzzeitvolumens) kann man die va-ECMO als nebengeschaltetes Bypass-Verfahren zur kardialen und pulmonalen Unterstützung von der in Reihe geschalteten vv-ECMO zur Lungenunterstützung unterscheiden, siehe Abb.3. Beide Verfahren haben die Kapazität des vollen temporären Organersatzes. Entsprechend große Kanülen (Ausleitung ≥20 Fr, Rückleitung 15-19 Fr), abhängig von Patienten- und Gefäßgröße sowie hämodynamischer Situation, kommen zum Einsatz. Die Kanülierung erfolgt perkutan in Seldinger-Technik, selten offen chirurgisch. Bei Einsatz der vv-ECMO wird zumeist femoro-jugulär/femoral oder als Doppellumenkanüle jugulär kanüliert.

In der Klinik für Intensivmedizin am UKE erfolgt die Anlage der vv-ECMO klinikintern in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie und den Kardiotechnikern (Firma Life System, Mönchengladbach, Deutschland).

Im Einsatz ist zumeist das Rotaflow®-System (Maquet, Rastatt, Deutschland) oder die iLA Active®/XLung® (Novalung, Heilbronn, Deutschland).

Wenn erforderlich werden Patienten in zuweisenden Krankenhäusern durch Anlage einer va- oder vv-ECMO (CARDIOHELP® von Maquet, Rastatt, Deutschland) für den Transport in das UKE stabilisiert.

1.4.3.1 Mid-Flow

Mid-Flow Verfahren leisten eine Lungenunterstützung mit partieller Oxygenierungskapazität neben der weitgehend vollständigen CO_2 -Elimination (ECCO_2R) bei Blutflüssen von 1.0-2.0 L/min. Durch den niedrigen Blutfluss ist die Kanülierung mit kleineren Kanülen möglich, hierdurch reduziert sich das Risiko der Gefäßverletzung bei Kanülenanlage. Die in der vorliegenden Studie eingesetzte pumpengetriebene iLA Activve® (Novalung, Heilbronn, Deutschland) und die PALP® (CARDIOHELP® Maquet, Rastatt, Deutschland) können nach Einzelkanülierung und mit einem größeren Membranoxygenator (Oberfläche 1.9/1.3 m^2) auch als vv-ECMO genutzt werden (siehe Abb.3 und Abb.5).

Abbildung 3: Schematischer Kreislauf einer veno-venösen ECMO und eines veno-venösen ECCO_2R -Systems

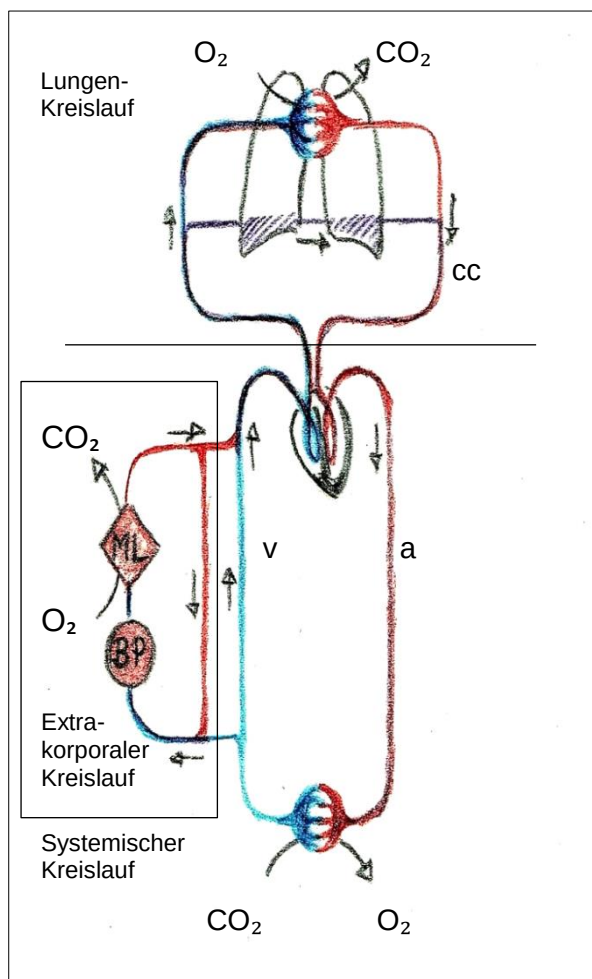


Abb.3: vv-ECMO und vv- ECCO_2R : Pumpenelement (BP) und Gasaustauschmembran (ML) sind in Reihe geschaltet. Je nach Höhe der Blutflussrate wird venöses Blut über die Gasaustauschmembran oxygeniert und über die V.cava inf. oder sup. rückgeführt. Ein Teil des oxygenierten Blutes wird durch die ausleitende Kanüle wieder angesogen (Rezirkulation). Das oxygenierte Blut erhält durch Rückführung in den venösen Kreislaufabschnitt immer eine unterschiedlich hohe venöse Beimischung. Bei einer Pumpenleistung >1.5 L/min Blutfluss steigert sich die Oxygenierungskapazität in Abhängigkeit vom Herzzeitvolumen bis zum kompletten Lungenersatz (vv-ECMO). Unter einem Blutfluss <1.5 L/min ist keine relevante Oxygenierung möglich, hier steht die ansteigende Decarboxilierungskapazität ab Blutfluss 0.2-0.5 L/min im Vordergrund (Low-Mid Flow ECCO_2R). a = arteriell, BP = engl.: Blood Pump/Pumpenelement, cc = pulmonales Shuntvolumen ML = engl.: Membrane Lung oder Gasaustauschmembran, v = venös (modifiziert nach Scaravilli et al. (2014) Basic Aspects of Physiology During ECMO Support. In: „ECMO-Extra-corporeal Life Support in Adults“, Springer Verlag).

Abbildung 4: Schematischer Kreislauf eines arterio-venösen ECCO₂R-Systems

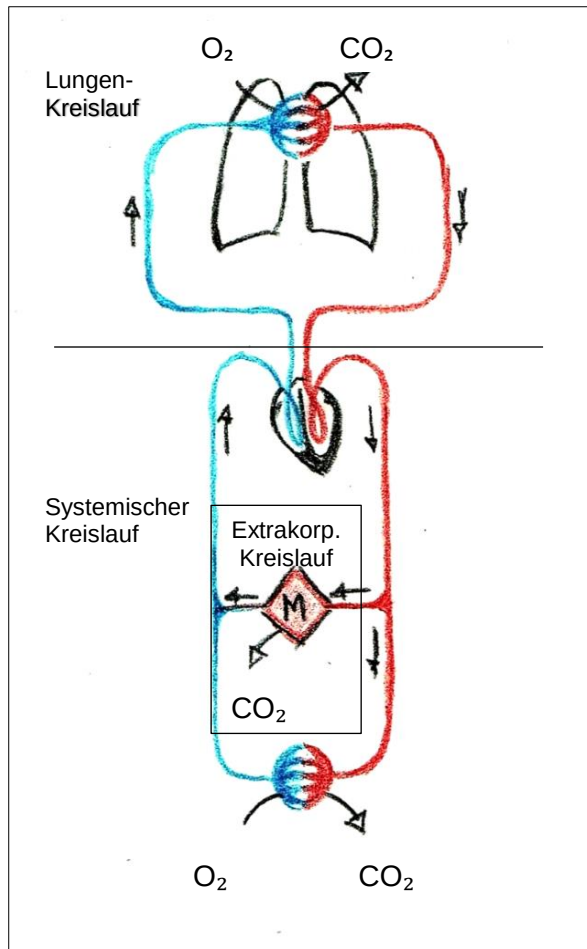


Abb.4: av-ECCO₂R: Durch die körpereigene Druckdifferenz über einen funktionellen Shunt bei getrennter arterio-venöser Kanülierung zumeist der A. femoralis sup. als Ausleitung und Rückführung über die V. femoralis kontralateral wird die Blutzirkulation über die Gasaustauschmembran (M) aufrechterhalten (Blutfluss bis 1.5 L/min, Kanülengrößen 13-17 Fr). Die Kanülengröße sollte 70% des mittels Ultraschall ausgemessenen arteriellen Gefäßdurchmessers nicht überschreiten, um das Risiko einer Beinischämie zu reduzieren (Cove et al. 2012). Das pumpenlose arterio-venöse System, pECLA (engl.: pumpless Extracorporeal Lung Assist) oder iLA® (engl.: Interventional Lung Assist, Novalung, Heilbronn, Deutschland) erfordert eine stabile Hämodynamik, das Fehlen von einer hochgradigen Herzinsuffizienz und einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. a = arteriell, M = Gasaustauschmembran, v = venös (modifiziert nach Scaravilli et al. (2014) Basic Aspects of Physiology During ECMO Support. In: „ECMO-Extracorporeal Life Support in Adults“, Springer Verlag).

1.4.3.3 Low-Flow

Im Low-Flow Bereich mit Blutflüssen bis zu 1 L/min sind das pumpengetriebene Decap®-System (Hemodec, Salerno, Italien) und Decapsmart®-System (Medica, Medolla, Italien) sowie das HEMOLUNG®-System (Alung Technologies, Pittsburgh, USA) im Einsatz.

Die Nachschaltung hinter ein kontinuierliches Dialyseverfahren (engl.: CRRT-Continuous Renal Replacement Therapy) unter Nutzung eines High-Flow Dialyseskatheters mit einer kleinen Gasaustauschmembran bei Patienten mit hyperkapnischem respiratorischem Versagen und Nierenversagen wird derzeit evaluiert („Low-Flow CO₂ Removal on RRT (Prismalung®), clinicaltrials.gov NCT 02590575).

Eine partielle CO₂-Elimination unter einem Blutfluss von 0.5 L/min ermöglichte bereits eine Reduktion der Beatmungsdrücke (Forster et al. 2013). Godet et al. (2015) zeigten,

dass ohne Hämofilter über ein PrismaFlex CRRT-Gerät (Prisma-Flex, Hospal, France) mit einer Membranoxygenatoroberfläche von 0.32 m² unter Blutflüssen von 0.2-0.4 L/min eine CO₂-Clearance von 35-75 ml/min erreicht werden konnte. Eine ausführliche Übersicht über die Entwicklung der Mid- und Low-Flow Verfahren geben Cove et al. (2012). Gramaticopolo et al. (2010) beschreiben Verfahren und Einsatz des Decap-Systems.

Abbildung 5: Extrakorporale Lungenunterstützungssysteme im Mid- und Low-Flow Bereich

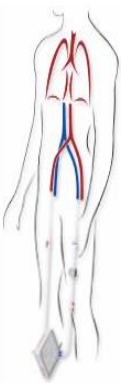
av-ECCO ₂ R	vv-ECCO ₂ R mit CRRT-Option		vv-ECCO ₂ R	vv-ECCO ₂ R mit ECMO-Option	
1	2	3	4	5	6
iLA®	Decap®	Prismalung®	HEMOLUNG®	iLA Active®	PALP®
BF > 1L/min	BF < 0.5 L/min	BF bis 0.45 L/min	BF 0.3-0.55 L/min	BF 0.5-4.5 L/min * 2-7 L/min	BF 0.2-2.8 L/min ** 0.5-5.0 L/min
MO 1.3 m ²	MO 0.3 m ²	MO 0.32 m ²	MO 0.59 m ²	MO 1.3 m ² * 1.9 m ²	MO 0.98 m ² ** 1.3 m ²
					

Abb.5: Extrakorporale Lungenunterstützungssysteme Mid- und Low-Flow Bereich: 1 iLA® („Interventional Lung Assist“, Novalung, Heilbronn, Deutschland), 2 Decap® (Hemdec, Salerno, Italien), 3 Prismalung® (Gambro/Baxter, Unterschleißheim, Deutschland), 4 HEMOLUNG® RAS (Alung Technologies, Pittsburgh, USA), 5 iLA Active® (Novalung, Heilbronn, Deutschland), 6 PALP® („Pump Assisted Lung Protection“, Maquet, Rastatt, Deutschland), av = arterio-venös, BF = Blutflussrate, CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy, ECCO₂R = Extracorporeal CO₂ Removal, ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation, GF = Gasflussrate, MO = Oberfläche der Gasaustauschmembran, RAS = Respiratory Assist System, vv = veno-venös, * XLung® (vv-ECMO, Novalung, Heilbronn, Deutschland), ** CARDIOHELP® (vv-ECMO, Maquet, Rastatt, Deutschland)

1.4.4 Komplikationen

Je nach zugrundeliegender Ursache können die Komplikationen als Device-bedingte Komplikationen direkt mit dem Gerät und den zugehörigen Systemabschnitten zusammenhängen oder als Patienten-bezogene Komplikationen eingeordnet werden (ELSO Guidelines Version 1.3 2013):

Device-bezogene Komplikationen:

- Versagen der Gasaustauschmembran
- Gerinselformungen (Clotting) im extrakorporalen Kreislauf
- Schlauchrupturen
- Pumpenfehlfunktion
- Kanülenprobleme, z.B. Kanülendislokation, Kanüleninfektion mit Sepsis
- Hämolyse durch Zellschädigung im extrakorporalen Kreislauf

Patienten-bezogene Komplikationen:

- Blutungskomplikationen
- Thrombosen/Thrombembolien
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)
- Aktivierung einer systemischen Inflammationsreaktion mit Risiko eines Multiorganversagens

- Komplikationen High-Flow Verfahren

Registerdaten der Extracorporeal Life Support Organisation 2012 führten Komplikationsraten unter veno-arterieller und veno-venöser ECMO an (Paden et al. 2013). Die Überlebensraten bezogen sich auf die Zeitspanne bis zur Verlegung oder bis zur Krankenhausentlassung. Die Komplikationsraten mit Überlebensraten in Klammern wurden in Prozent angegeben:

Komplikationen (Überlebensraten) 2012 unter vv-ECMO und va-ECMO

Device-bezogen (%)	va-ECMO	vv-ECMO
Oxygenatorversagen	15.1 (36)	16.1 (45)
Schlauchruptur	0.2 (0)	0.3 (30)
Pumpenmalfunktion	0.7 (28)	2.1 (38)
Kanülenprobleme	4.4 (27)	7.7 (43)

Patienten-bezogen (%)

Hirnblutung (ICB)	1.7 (7)	3,9 (17)
Blutung Kanüleninsertion	20.9 (39)	17.2 (52)
OP-Nachblutungen	25.5 (34)	16.7 (42)
Perikardtamponade	5.7 (27)	2.6 (44)
Zerebraler Krampfanfall	2.1 (15)	1.1 (45)

Hinsichtlich der Device-bedingten Komplikationen birgt der Lufteintritt in Membran-oxygenator und Pumpenkopf das Risiko einer Luftembolie. Ursächlich kann eine Undichtigkeit im Schlauchsystem oder ein Lufteintritt über die Infusionsleitungen sein. Luft im extrakorporalen Kreislauf kann aber auch physikalisch durch eine Membran-oxygenatorlage oberhalb des Patientenniveaus oder durch eine zu hohe Druckdifferenz zwischen Gas- und Blutflussseite des Oxygenators (hoher Membrangasfluss) auftreten. Clottingereignisse im extrakorporalen Kreislauf betreffen Schlauchsystem, Membran und Pumpenkopf und können ebenfalls je nach Ausmaß der thrombotischen Auflagerungen zu einem schleichenden oder akuten Systemausfall führen.

Blutungen wurden überwiegend im Bereich der Kanüleneinstichstellen und als Nachblutung nach chirurgischem Eingriff beschrieben. Als mögliche Ursachen wurden die systemische Antikoagulation, eine häufig vorhandene Thrombozytopenie oder Thrombozytopathie (ELSO Guidelines Version 1.3 2013) genannt. Auch Gerinnungsstörungen durch Fremdoberflächenkontakte wie z.B. bei einem erworbenen Von-Willebrand-Syndrom oder einem Faktor XIII Mangel konnten nachgewiesen werden (Kalbhenn et al. 2015). Neurologische Komplikationen (7.5% zerebrale Blutungen, 2% ischämische Schlaganfälle und 2% Mikroblutungen) wurden bei 13% der Patienten unter vv-ECMO beschrieben. Die intrazerebralen Blutungen waren mit einer hohen Mortalität assoziiert und ließen sich nicht auf pathologische Gerinnungsparameter

zurückführen, vielmehr war eine Assoziation mit einem schnellen CO₂-Abfall nach ECMO-Anlage sowie dem Auftreten eines akuten Nierenversagens bei Intensivaufnahme zu finden (Kluge 2016, Luyt et al. 2016).

- Komplikationsrate in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der ECLA-Anlage

Lee et al. (2016) beschreiben, dass die Komplikationsrate durch ECLS-Anlage (ECLS engl.: Extracorporeal Life Support) an Wochenenden gegenüber Werktagen anstieg und Auswirkungen auf das Überleben der Patienten hatte (Fehlkanülierungsrate 7.7 versus 1.7%, Blutungen im Bereich der Kanüleneinstichstellen 10.8 versus 3.0%, Extremitätenischämie 15.6 versus 5.9%, prozedurbedingte Infektion 9.2 versus 0.7%, Survival 21.5 versus 35.8%).

- Komplikationen Mid-Flow Verfahren

Fischer et al. (2008) fassten die Komplikationen von 90 Patienten zusammen: 24% der Patienten erlitten Komplikationen unter av-ECCO₂R. Führend war die Extremitätenischämie mit Beinischämie in 7.7% (davon 1 Amputation), Blutungen an der Kanüleneintrittsstelle in 4.4%, Kompartmentsyndrom in 5.5%, Blutung nach nicht chirurgischer Kanülenentfernung in 4.4%, ICB in 1.1% und Hämolyse in 1.1% der Patienten. Eine Analyse des „Ontario Ministry of Health and Long-Term Care“ fasste 2010 insgesamt 7 Studien zur Fragestellung „Bridge to Recovery“ respektive „Bridge to Lung Transplantation“ mit 355 Patienten unter av-ECCO₂R zusammen und beschrieb eine Extremitätenischämie bei 7.8%, Amputationen in 0.9%, Kompartmentsyndrom bei 2.3% und Thromben im Bereich der Kanülen bei 1.3% der Patienten. Nierhaus et al. (2011) wiesen in ihrer Studie zur Ermöglichung einer protektiven Beatmung unter av-ECCO₂R bei zwei stattgehabten Kanülendislokationen auf die Wichtigkeit einer sicheren Kanülenfixierung hin. Baker et al. verglichen 2012 die Komplikationen zwischen av-ECCO₂R (Patienten n=51) mit Extremitätenischämien (5.9%), Kompartmentsyndrom, Blutung bei Kanülenanlage, Thrombose des kanülierten Gefäßes (jeweils 1.9%) mit zwei unterschiedlichen vv-ECCO₂R Systemen (18 Patienten mit iLA Activve® oder Decap®-Verfahren). Hier standen Thrombosen im Bereich der Kanülen und des Membranoxygenators bei jeweils 16.7%, sowie Pumpenmalfunktion bei 5.6%

der Patienten im Vordergrund. Mehrere Fallberichte und kleine Studien zu unterschiedlichen Indikationen mit maximal 20 Patienten untersuchten vv-ECCO₂R Verfahren im Mid-Flow Bereich (iLA Activve®, CARDIOHELP®) mit Blutflüssen 1.0-2.5 L/min, Doppellumenkanülen 20-23 Fr und berichteten über 2 Minor-Blutungen (Patienten n=5, Abrams et al. 2013), keine Komplikationen (Patienten n=2, Brenner et al. 2014), 1 retroperitoneales Hämatom und Systemwechsel (Patienten n=12, Hermann et al. 2014), 2 Membranclotting und eine tiefe Venenthrombose nach Dekanülierung (Patienten n=10, Hermann et al. 2015). Schellongowski et al. (2014) setzten av-ECCO₂R und iLA Activve® als Bridging zur Lungentransplantation bei 20 Patienten ein mit Auftreten von 3 asymptomatischen Thrombosen nach Dekanülierung, 2 Blutungen an den Kanüleneinstichstellen und 3 geplanten Membranwechseln.

Die ischämische Komplikationsrate unter av-ECCO₂R wurde bei diesem Verfahren durch genaue Ultraschallkontrolle des Gefäßdurchmessers und kleinere, dem Gefäßdurchmesser angepasste Kanülen gesenkt (Cove et al. 2012).

- Komplikationen Low-Flow Verfahren

Sklar et al. untersuchten in ihrem 2015 publizierten Review 10 Studien mit unterschiedlichen extrakorporalen Verfahren aus dem Mid- und Low-Flow Bereich mit insgesamt 87 Patienten. Aus 8 Studien konnten die Komplikationen ausgewertet werden. Die Hälfte aller Patienten 41/87 (47.1%) erlitten Device-assoziierte Komplikationen, davon waren 51.2 % Blutungskomplikationen. 11 Patienten (12.6%) hatten schwere Komplikationen mit 8 Major-Blutungen (72.7%) und 3 Gefäßverletzungen (28.3%). 30 Minor-Komplikationen mit 13 Minor-Blutungen und 9 Device-bedingten Komplikationen (6 Clottingereignissen des ECCO₂R Kreislaufes, 2 Pumpenmal-funktionen und ein Membranoxygenatorversagen), zusätzlich traten 4 transiente Thrombozytopenien, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, eine tiefe Venenthrombose, ein femorales arterielles Pseudonaurysma und eine passagere systemische Hypotonie auf. Insbesondere im Low-Flow Bereich standen Clotting Ereignisse im Vordergrund mit Gerätemalfunktionen bei 36% der Patienten, die Komplikationsrate durch Anlage der Doppellumenkatheter war vergleichbar mit Dialysekathetern, unterschied sich aber in der Komplikationsverteilung (Camporota und Barrett 2016, Del Sorbo et al. 2015).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und beteiligte Zentren

Die initial als prospektiv einarmig geplante Beobachtungsstudie wurde im Rahmen des Reviewverfahrens sekundär auf eine Fallkontrollstudie erweitert. Die anfangs 30 Patienten der Studiengruppe wurden prospektiv an 5 Kliniken unter Einschluss von 4 Universitätskliniken in die Studie aufgenommen. Beteiligt waren:

- Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) (primäres Studienzentrum), Deutschland
- Abteilung für Intensivmedizin, Krankenhaus Barmherzige Brüder, München, Deutschland
- Department of Intensive Care, St Franciscus Gasthuis, Erasmus Universität Rotterdam, Niederlande
- Intensivstation der Medizinischen Klinik I, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich
- Intensivstation der Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, Österreich

Das Studienprotokoll wurde von den Ethikkommissionen der beteiligten Kliniken genehmigt. Von allen eingeschlossenen Patienten oder ihren gesetzlichen Vertretern lag eine Einwilligungserklärung vor. Diese wurde bei Aufnahme auf die Intensivstation für den Fall eines NIV-Versagens nach ausführlicher Erklärung des Studienprotokolls eingeholt.

Die Daten der Kontrollgruppe wurden aus der umfangreichen Datenbank des primären Studienzentrums, Klinik für Intensivmedizin, UKE, für den Zeitraum 2010-2015 retrospektiv und anonymisiert erhoben. Jedem Studienpatient wurde unter Anwendung der Matching-Kriterien ein historischer Kontrollpatient aus einer Datenbank des UKE zugeordnet. Ein Studienpatient wurde retrospektiv ausgeschlossen, da ihm kein passender Kontrollpatient zugeordnet werden konnte. 29 Studienpatienten wurden mit

29 Kontrollpatienten hinsichtlich Komplikationsrate, ICU- und Krankenhausliegedauer sowie Mortalität verglichen.

Zusätzlich erfasste eine Subgruppenanalyse 25 Patienten mit AECOPD als homogene diagnostische Untergruppe mit entsprechender Kontrollgruppe. Die Studie ist unter clinicaltrials.gov (NCT 01784367) registriert.

2.2 Ethikvotum und Datenschutz

Ein Ethikantrag auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki (Weltärztebund 1983) wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg und den Ethikkommissionen aller teilnehmenden Zentren eingereicht und genehmigt. Alle Daten wurden zunächst von den einzelnen Studienzentren schriftlich und pseudonymisiert erhoben und nachfolgend im primären Studienzentrum am Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf anonymisiert digitalisiert und ausgewertet.

2.3 Untersuchungszeitraum

Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 29 Monate von 01. Dezember 2012 bis 30. April 2015. Die Datenerhebung für die Kontrollgruppe bezog sich auf einen Zeitraum zwischen 01. Januar 2010 und 30. April 2015.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

In diesem Zeitraum wurden in die prospektiv erhobene Interventionsgruppe konsekutiv alle Patienten mit einem akuten hyperkapnischen Atemversagen und respiratorischer Azidose ($\text{pH} \leq 7.35$ und $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) eingeschlossen, wenn

- Patienten älter als 18 Jahre waren
- ein NIV-Versagen trotz optimierter Anwendung der NIV bestand
- die Indikation zu einer invasiven Beatmung gegeben war *und*
- die folgenden Intubationskriterien erfüllt waren:

1. Fehlende Verbesserung oder Verschlechterung der respiratorischen Azidose mit $\text{pH} \leq 7.35$ und $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$
2. Zunehmende Atemfrequenz mit $\text{AF} \geq 30/\text{min}$
3. Klinische Zeichen der muskulären Erschöpfung und erhöhten Atemarbeit wie Einsatz der Atemhilfsmuskulatur und/oder ein paradoxes Atemmuster

oder:

4. Fehlende Toleranz gegenüber der nichtinvasiven Beatmung oder Beatmungsmaske
5. Entwicklung einer Bewußtseinsstörung (Glasgow Coma Skale < 9)

sowie eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme durch den Patienten oder seinem gesetzlichen Vertreter vorlag.

Zwei behandelnde Intensivmediziner aus den jeweiligen Studienzentren stellten unabhängig voneinander das Vorliegen eines NIV-Versagens fest. Die Indikation zur Weiterführung der nichtinvasiven Beatmung unter ECCO₂R oblag ebenfalls der Entscheidung der behandelnden Intensivmediziner.

Ausschlusskriterien waren:

- Schriftliche Einverständniserklärung wurde nicht erteilt oder konnte nicht eingeholt werden
- Therapiebegrenzung oder eine infauste Prognose aufgrund von Begleiterkrankungen
- Kontraindikation für eine therapeutische Antikoagulation
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)
- Heimdauerbeatmung
- Schwere Hypoxämie mit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Teilnahme an anderen interventionellen Studien

2.5 Erhebungsmethodik

Die Studienpatienten der prospektiven Interventionsgruppe wurden konsekutiv in die Studie eingeschlossen. Die Daten der Kontrollgruppe wurden retrospektiv erhoben.

2.5.1 Dokumentation und Erhebungsinstrumente

Das Dokumentationsformular (CRF engl.: Case Report Form, siehe Anhang, Seite 125) erfasste demographische Daten, führende Diagnose und Komorbiditäten wie auch pulmonale Zusatzinformationen. Vital- und Beatmungsparameter, Labor und Scores wurden bei ICU-Aufnahme, unter NIV, direkt vor und nach ECCO₂R-Anlage erfasst. Der Studientag begann um 00:00 Uhr und endete um 23:59 Uhr, Studientag 1 begann um Mitternacht nach Beginn der ECCO₂R-Therapie. Bei allen Patienten wurden vor Kanülierung eine sonographische Darstellung der zu punktierenden Gefäße und eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Täglich wurden ab Beginn der extrakorporalen CO₂-Elimination zu definierten Zeitpunkten Device-spezifisch Blutfluss, Gasfluss und Pumpenumdrehungszahl dokumentiert, sowie wichtige Befunde und Prozeduren (Pleuraerguss, Thoraxdrainage, Bronchoskopie). Neben der antiinfektiven Therapie wurden ECCO₂R-Therapiedauer, Intubationszeitpunkt und -grund, Tracheotomiezeitpunkt, Beatmungsform und -dauer unter ECCO₂R sowie die Notwendigkeit einer Sedierung erfasst. Unerwünschte Ereignisse wurden protokolliert, desweiteren die ICU- und Krankenhausverweildauer und die Mortalität mit der Krankenhaus-, der 28-Tage und der 90-Tagesterblichkeit sowie der Todeszeitpunkt und die Todesursache. Die Nachbeobachtungsdaten wurden schriftlich oder telefonisch durch die jeweiligen Studienzentren eingeholt und im Protokoll fixiert oder dem primären Studienzentrum schriftlich mitgeteilt.

2.5.2 Kontrollgruppe und Matching-Verfahren

Für die retrospektiv erhobene Kontrollgruppe wurden Patienten mit akutem hyperkapnischem Atemversagen aus einer Datenbank der Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf im Zeitraum Januar 2010 bis April 2015 aus-

gewertet. Alle Patienten waren aufgrund eines NIV-Versagens intubiert und invasiv beatmet worden. Jeder Studienpatient wurde einem Kontroll-Fall 1:1 nach folgenden vier Kriterien zugeordnet:

1. Zugrundeliegende Diagnose
2. Lebensalter ± 10 Jahre
3. Simplified Akute Physiology Score (SAPS) II ± 6 Punkte
4. pH vor ECCO₂R oder IMV ± 0.06

Ergaben sich mehr als ein passender Kontroll-Patient, erfolgte eine randomisierte Zuordnung. Alle Kontrollpatienten waren nach Intubation mit assistierter Spontanatmung (CPAP/ASB) oder biphasisch kontrollierter Positivdruckbeatmung (BiPAP-BiLEVEL) invasiv beatmet worden und erhielten nach Klinik-internem Weaning-Protokoll einen täglichen Aufwach- und Spontanatmungsversuch. Die Analgosedierung wurde mit Propofol und Sufentanil durchgeführt. Dokumentiert wurden zusätzlich Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Komorbiditäten, verlegende Einheit (Notaufnahme, Normalstation oder zuweisendes Krankenhaus), Dauer und Modus der NIV vor Intubation, Beatmungsparameter, PaCO₂, pH, Atemfrequenz, PaO₂/FiO₂ direkt vor IMV, Dauer der IMV, Tracheotomieerfordernis und -zeitpunkt, Liegedauer im Krankenhaus und auf ICU, Krankenhausmortalität sowie die Mortalität an Tag 28 und Tag 90. Hier erfolgte die Nachverfolgung über telefonische Kontaktierung des Hausarztes oder Nachweis späterer Krankenhausaufenthalte.

2.5.3 Veno-venöser ECCO₂R Kreislauf

Die extrakorporale Kohlendioxid-Elimination wurde mit dem pumpengetriebenen veno-venösen iLA Active®-System (Novalung, Heilbronn, Deutschland) durchgeführt. Das System besteht aus einer Gasaustauschmembran, einer Blutpumpe, dem aus- und rückführenden Schlauchsystem und der Steuerungskonsole mit Monitor (siehe Abb.6). Alle Oberflächen mit Blutkontakt unter Ausnahme des Pumpenkopfes sind mit hochmolekularem ionisch und kovalent gebundenem Heparin und Albumin beschichtet. Das zirkulierende extrakorporale Blutvolumen in diesem System beträgt ca. 450 ml.

Der Rotor des Pumpenkopfes (DP3) wird mittels einer magnetischen Koppelung angetrieben.

Abbildung 6: Das iLA Active®-System

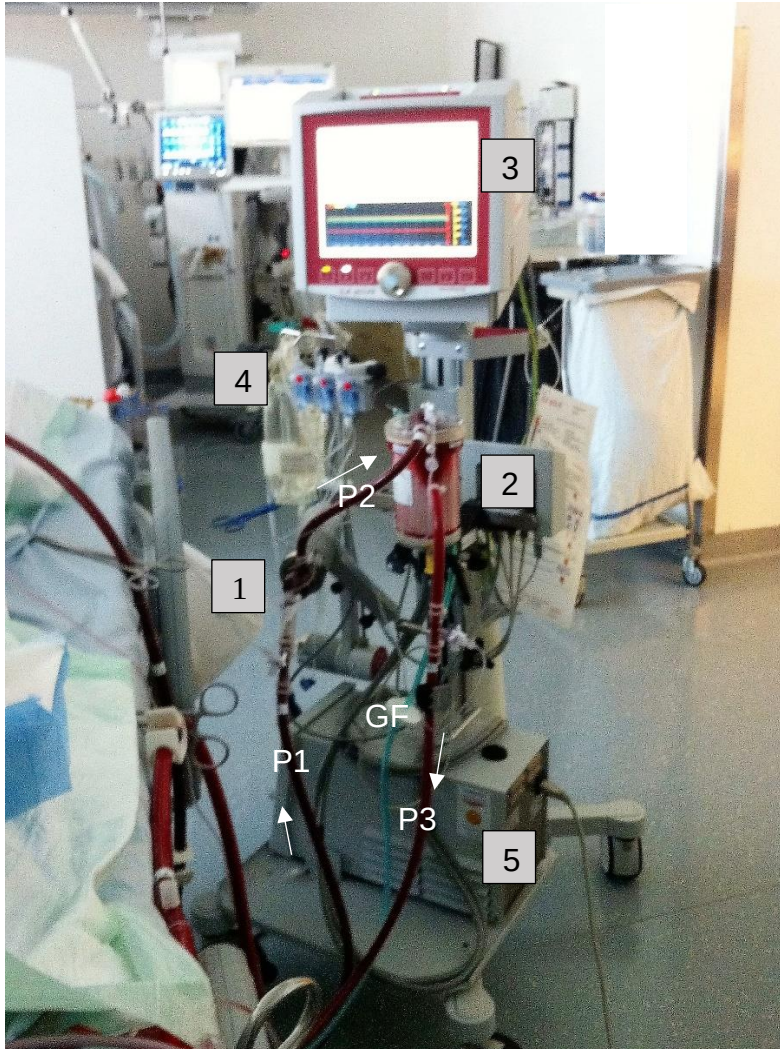


Abb.6: iLA Active®-System: Das ausleitende Schlauchsystem mit Druckabnehmer P1 führt venöses Blut über das Pumpenelement (1) zur Gasaustauschmembran (2), hier XLung Gasaustauschmembran. Der Druckabnehmer P2 ist zwischen Pumpenelement und Gasaustauschmembran geschaltet. Der rückführende Schlauchabschnitt führt das oxygenierte und decarboxilierte Blut über den Druckabnehmer P3 zurück zum Patienten. GF markiert den Gaszufluss. Regulierung der Druckabnehmer (4), Monitor (3) und Heizeinheit (5).

Der iLA® Membranventilator besteht aus einer dichten Gasaustauschmembran aus Polymethylenpenten mit einer Gasaustauschfläche von 1.3 m² für Blutflüsse von 0.5 bis 4.5 L/min. Die Membran setzt sich aus vielen, zu Matten angeordneten Hohlfasern zusammen, die im 90° Winkel zueinander angeordnet sind. Das Membrangas strömt durch die Hohlfasern, deren Wände semipermeabel für Gas sind und von der anderen

Seite der Membran von Blut umspült werden. Der Gasaustausch findet durch Diffusion statt. Das 3/8 Zoll Blutschlauchsystem teilt sich in einen ersten abführenden Schenkel mit der integrierten nichttokklusiven Blutpumpe, einen zweiten Schlauchabschnitt zwischen Blutpumpe und Gasaustauschmembran und einen dem Patienten wieder zuführenden Schenkel mit Flusssensor. Alle drei Schlauchabschnitte sind mit Druckabnehmern versehen (P1, P2, P3), die eine kontinuierliche Drucküberwachung auf dem Monitor möglich machen. Durch festgelegte Alarmgrenzen werden Widerstandserhöhungen als Hinweis auf eine Schlauchabknickung oder eine zunehmende Thrombosierung im Bereich des Pumpenkopfes, der Gasaustauschmembran oder des Schlauchsystems sowie Druckabfälle in den Systemabschnitten zeitnah visuell und akustisch angezeigt. Abhängig von anatomischen Voraussetzungen wurden Kanülenart und Kanülierungsort gewählt. Zur Auswahl standen Einzel- oder Doppellumenkanülen (siehe Abb.7).

Abbildung 7: Einzel- und Doppellumenkanülen

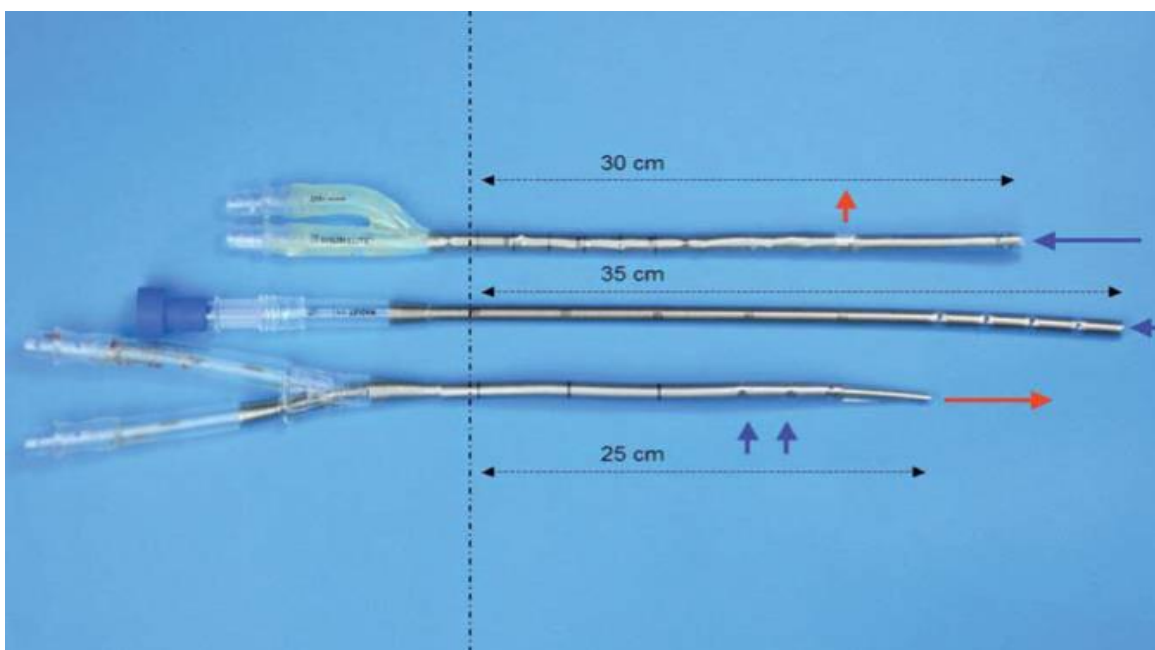


Abb.7: Oben: Avalon-Elite® Doppellumenkanüle für ECMO-Kanülierung, Mitte: Single-Lumen Kanüle und unten: Doppellumenkanüle NovaPort Twin® für Mid-Flow Verfahren (aus Karragianidis et al. 2013)

2.5.4 Kanülierung und Anschluss des vv-ECCO₂R Kreislaufes

Die perkutane Kanülierung wurde durch erfahrene Intensivmediziner in Seldinger Technik auf der Intensivstation durchgeführt. Das venöse Gefäß wurde unter sterilen Bedingungen nach Hautdesinfektion, Lokalanästhesie und breiter steriler Abdeckung sonographisch kontrolliert punktiert, ein Führungsdraht ausreichend weit vorgeschoben und die Nadel zurückgezogen. Nach Erweiterung der Punktionsstelle durch einen Hautschnitt (ca. 0.5-1cm) erfolgte die schrittweise Erweiterung des Punktionskanales mittels einzelner Dilatatoren unter besonderer Beachtung der Beweglichkeit des Führungsdrahtes.

Nach Verschieben der Kanüle und spontanem Blutrückfluss wurde die Kanüle im Konusbereich ohne Drahtverstärkung geklemmt und mit einer Kochsalzlösung (NaCl 0.9%) durchgespült und wieder geklemmt. Bei Anlage einer Einzellumenkanüle erfolgte die Kanülierung des zweiten venösen Gefäßes in gleicher Weise. Nach erfolgreicher Kanülenanlage wurde die therapeutische Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin über Perfusor mit einer Bolusgabe von 1000-5000 Internationalen Einheiten (IE) in Abhängigkeit von Körpergewicht und vorbestehender aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) begonnen. Die Konnektion mit dem Schlauchsystem (befüllt mit heparinisierte Kochsalzlösung: NaCl 0.9% 500 ml plus Heparin 5000 IE) und der betriebsfertigen Konsole konnte nun durchgeführt werden. Als letztes wurden die Kanülen durch Annaht fixiert und durch Verband und Fixierungsvorrichtung zusätzlich gesichert. Nach Anlaufen des iLA Active®-Kreislaufes waren abschließende Einstellungen am Konsolenmonitor vorzunehmen, wie Einstellung des gewünschten Blutflusses, Nullung der Druckabnehmer und Festlegung der Alarmgrenzen sowie Einstellung des Gasflusses. Die juguläre Kanülenlage wurde mittels einer Röntgen-Thorax Aufnahme kontrolliert.

Die weitere Überwachung und Regulation des extrakorporalen Verfahrens wurde durch ein Intensivteam aus erfahrenen Intensivmediziner und einem geschulten Pflorgeteam gewährleistet. Ziel war es, den maximal tolerierten Blutfluss durch Regelung über die Pumpenumdrehungszahl einzustellen, wobei der Ansaugdruck (P1) im ausführenden Schenkel den Wert -70 mmHg nicht überschreiten sollte. Der Anteil des fraktionierten Sauerstoffs (FiO₂) im Membrangas wurde mit 1.0 (100%) festgelegt. Der Membrangasfluss wurde zwischen 1-10 L/min eingestellt, um einen pH von 7.35-7.45 zu erreichen. Hinsichtlich der therapeutischen Antikoagulation, die eine Thrombo-

sierung des iLA-Kreislaufes verhindern sollte, lag der Zielwert bei einer aPTT von 50-60 sec.

Stabilisierte sich der Patient hinsichtlich Krankheitsverlauf und Atemkapazität, wurde der Membrangasfluss bei ausgeglichenem pH schrittweise reduziert. Die Weaning-Strategie sah vor, bei einem Membrangasfluss von <1L/min über 12 Stunden mit stabiler Atemfrequenz von <25/min, einem pH >7.35 und fehlenden klinischen Zeichen eines Atemversagens den Gasfluss kurzfristig zu pausieren. Wenn auch hierunter keine klinischen Zeichen der respiratorischen Insuffizienz auftraten und der pH nicht abfiel, wurde der extrakorporale Kreislauf gestoppt und nach Heparinpause die Dekanülierung mit anschließender Kompression der Punktionsstellen durchgeführt.

2.6 Demographische und klinische Parameter

Die genauen Zeitpunkte der Datenerhebungen sind der Case Report Form (CRF) im Anhang (Seite 125) zu entnehmen. Beatmungs-, Labor- und Gerätedaten sowie Prozeduren an den Studientagen sind bei ICU-Aufnahme, zu Beginn und unter der NIV-Therapie, sowie nach Beginn der extrakorporalen CO₂-Eliminierung an Studientag 0 Stunde 0, 0.5, 1-12, 14, 16, 18, 20, 22 und 24 sowie an den Studientagen 1-7, 10, 14, 21 und am letzten Studientag alle 4 Stunden erhoben worden.

2.6.1 Demographische Parameter

Die demographischen Daten wurden tabellarisch jeweils für Studien- und Kontrollgruppe und die Subgruppe der COPD-Patienten dargestellt und die Komorbiditäten in größere übergeordnete Erkrankungsgruppen eingeordnet. Aufgezeichnet wurden:

- Lebensalter (Jahre)
- Geschlecht (m/w) - n (%)
- BMI (engl: Body Mass Index)

- Ethnische Zugehörigkeit
 - Kaukasisch (ja/nein)
 - Asiatisch (ja/nein)

- Hispanisch (ja/nein)
 - Afroamerikanisch/ afrikanisch (ja/nein)
 - Andere
- Aufnahmedatum/Uhrzeit ◦ Klinikum (Studienzentrum)/ Intensivstation
 - Aufnahme über ◦ Notaufnahme (ja/nein)
 - Normalstation (ja/nein)
 - Anderes Krankenhaus (ja/nein)
 - Andere
 - Diagnosen ◦ Hauptdiagnose
 - Relevante Nebendiagnosen
 - Neurologisch (n)
 - Kardiovaskulär (n)
 - Metabolisch (n)
 - Gastrointestinal (n)
 - Tumorerkrankungen (n)
 - Sonstige (n)
 - Pneumologische Anamnese ◦ COPD (ja/nein)
 - GOLD Stadium (I-IV)
 - Infektexazerbierte COPD (ja/nein)
 - Pneumonie bei Aufnahme (ja/nein)
 - Trachealsekret klinisch problematisch (ja/nein)
 - Heimsauerstofftherapie (ja/nein)
 - Respiratorische Erschöpfung vor NIV (ja/nein)

2.6.2 Physiologische Parameter

- Respiratorische Parameter

Die Atemfrequenz wurde an den oben genannten Zeitpunkten als ein indirekter Parameter für die Atemarbeit erhoben. Bei Atemfrequenzen $\geq 30/\text{min}$ war eines der

Intubationskriterien erfüllt. Eine stabile AF <25/min über 12 Stunden bei einem reduzierten bzw. pausierten Gasfluss war Teil der Weaning-Strategie.

- Atemfrequenz (AF) - Atemzug/min

- Blutgasanalyse (BGA) - arteriell

- Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) - mmHg
- Arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) - mmHg
- pH arteriell
- Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) - %
- Bicarbonat (HCO_3^-) - mmol/l
- Basenabweichung/ engl.: Base Excess (BE)
- Oxygenierungsindex ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) - mmHg

- Hämodynamische Parameter und Temperatur

Bei Krankenhausaufnahme, ICU-Aufnahme, vor/unter NIV, vor iLA Activve® wurde der maximale Katecholaminbedarf aufgeführt, wenn die Therapiedauer >1 Stunde erforderlich war. Erhoben wurden folgende Parameter:

- Katecholamine (Dobutamin, Noradrenalin, Adrenalin) in $\mu\text{g/kg/min}$
- Herzfrequenz (HF) - Herzschlag/min
- Systolischer Blutdruck (RRsyst) - mmHg
- Mittlerer arterieller Blutdruck (MAP) - mmHg
- Temperatur (Temp) - °C

- Bilanz

Einmal pro Studientag wurden dokumentiert:

- Flüssigkeitsbilanz - L/24 Stunden

- Vigilanz

- Glasgow-Coma-Skale (GCS)
- Sedierung (ja/nein)

2.6.3 Laborparameter

Blutbild und Gerinnungsparameter wurden als Ausgangsparameter und nach obigem Zeitschema an den Studientagen bestimmt, Entzündungszeichen und Nierenretentionswerte dagegen nur bei Studieneinschluss.

- Hämoglobin (Hb) - g/dl
- Thrombozyten (TZ) - $10^3/\text{mm}^3$
- Leukozyten (LZ) - $10^3/\text{mm}^3$
- Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) - sec
- International Normalized Ratio (INR)

Einmalig bei ICU-Aufnahme:

- Kreatinin - mg/dl
- C-reaktives Protein (CRP) - mg/l
- Procalcitonin (PCT) - ng/l

2.6.4 NIV-Beatmungsmodus und Beatmungsparameter

Die Beatmungsparameter wurden bei ICU-Aufnahme, zu Beginn und unter NIV sowie an den genannten Zeitpunkten (siehe Kapitel 2.6: *Demographische und klinische Parameter*, Seite 46) überprüft. Spontanatmung wurde in Tagen gezählt und lag vor, wenn sich der Patient mehr als 24 Stunden mittels Sauerstoffinsufflation über Nasen-sonde/O₂-Maske oder HFNOT (engl.: High Flow Nasal Oxygen Therapy, Optiflow®, Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Neuseeland) stabilisieren ließ.

Die Atemunterstützung mittels nichtinvasiver Beatmung wurde ebenfalls in Tagen gezählt und differenziert hinsichtlich kontinuierlicher oder intermittierender Anwendung. Sie erfolgte über individuell an den einzelnen Patienten angepasste Maskentypen

(Full-Face Maske, Mund-Nasen Maske verschiedener Hersteller), sowie über unterschiedliche Beatmungsgeräte. Der Beatmungsmodus wurde dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst und erfolgte als druckunterstützte Spontanatmung (CPAP/ASB) oder druckkontrollierte Beatmung (BIPAP/ASB).

- Beatmungsmodus und Spontanatmung

- NIV vor ECCO₂R - Beginn (Datum) und Dauer (Stunden) (n)
- NIV-Dauer unter ECCO₂R - (Tage) (n)
- NIV kontinuierlich - n (%)
- NIV intermittierend - n (%)
- Art des Beatmungsgerätes

- Dauer Spontanatmung >24 Stunden unter ECCO₂R - (Tage) (n)
- Dauer HFNOT - (Tage) (n)
- Dauer O₂-Insufflation - (Tage) (n)

- Beatmungsparameter für die nichtinvasive und invasive Beatmung

- Inspirationsdruck (P_{insp}) - mbar
- Positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) - mbar
- Assistierte Spontanatmung/Druckunterstützung (ASB) - mbar
- Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO₂) - %
- Tidalvolumen (TV) - ml
- Tidalvolumen pro kg PBW (TV/PBW) - ml/kg
PBW = engl.: Predicted Body Weight - Idealgewicht
- Minutenvolumen (MV) - ml/min

- HFNOT - %O₂/L
- O₂-Insufflation - L/min

2.6.5 ECCO₂R-Parameter

Die extrakorporale CO₂-Elimination wurde mit dem veno-venösen pumpengetriebenen ECCO₂R System iLA Active® (Novalung, Heilbronn, Deutschland) durchgeführt (Abb.5 und Abb.6). Der jeweilige Blutfluss war abhängig von der gewählten Pumpenumdrehungszahl, dem intravasalen Volumenstatus, der medikamentösen Kreislaufunterstützung, der Herzleistung, den Kanülengrößen und der Patientenlagerung. Die Einstellung der Parameter Gasfluss (Spannweite im Studienverlauf 0-13 L/min) und Pumpenumdrehungszahl (0-7000 rpm) mit resultierendem Blutfluss oblag den behandelnden Intensivmedizinerinnen und orientierte sich an den klinischen Erfordernissen.

- Gasfluss (GF) - L/min
- Blutfluss (BF) - L/min
- Pumpenumdrehungszahl - rpm (engl.: rounds per minutes)

2.6.5.1 Kanülierung

Es wurden Einzellumenkanülen in den Größen 15 und 22 Fr mit einer Längen von 140 und 150 mm (NovaPort® one Kanüle, Novalung, Heilbronn, Deutschland respektive HLS® Kanüle, Maquet, Rastatt, Deutschland) oder Doppellumenkanülen in den Größen 22 Fr mit einer Länge von 170 mm für die venöse juguläre Punktion und 24 Fr mit einer Länge von 270 mm für die venöse femorale Punktion (NovaPort® twin Kanülen, Novalung, Heilbronn, Deutschland) verwendet (siehe Abb.7). Die gewählte Kanülengröße richtete sich nach dem erforderlichen Blutfluss und dem Gefäßdurchmesser.

Dokumentiert wurden:

- Einzellumenkanüle Größe (Fr) - (n)
- Doppellumenkanüle Größe (Fr) - (n)
- Kanülierung
 - jugulär rechts/ links (n)
 - femoral rechts/ links (n)

2.6.5.2 Beginn und Dauer der vv-ECCO₂R

Bei allen 29 Studienpatienten wurden Tageszeitpunkt und Wochentag der ECCO₂R-Anlage erhoben. Eine Anlage im Tagdienst Montag bis Donnerstag von 07:30 bis 21:00 Uhr, Freitag 07:30 bis 18:00 Uhr wurde von einer ECCO₂R-Anlage im Nachtdienst ab 21:00 bis 07:30 Uhr und an Wochenenden ab Freitag 18:00 Uhr sowie an Feiertagen unterschieden. Im Hinblick auf die Machbarkeit und Alltagstauglichkeit wurden die Anlagenzeitpunkte außerhalb der Regeldienstzeit festgehalten:

- Beginn vv-ECCO₂R ◦ Datum und Uhrzeit
- vv-ECCO₂R Anlage ◦ Montag bis Freitag 21:00 - 07:30 Uhr (n)
 - Freitag ab 18:00 Uhr, Wochenende und Feiertage (n)
- Dauer extrakorporale CO₂-Elimination (ECCO₂R) - (Tage) (n)
- Anzahl verwendeter iLA-Membranen - (n)
- Beginn der Gasflussreduktion nach ECCO₂R-Beginn - (Tage) (n)

2.6.6 Prozeduren und klinische Befunde

Folgende Befunde/Prozeduren wurden erhoben:

- Pleuraerguss (ja/nein)
- Thoraxdrainage (ja/nein)
- Bronchoskopie (ja/nein)

2.6.7 Outcome Parameter

Erhoben wurden Intubationsrate und Intubationsursache, Tracheotomierate, Komplikationen, Krankenhaus- und ICU Liegedauer sowie Mortalitätsdaten. Letztere wurden nach Entlassung/Verlegung der Patienten durch die Studienzentren erfragt und an das primäre Studienzentrum UKE übermittelt. Die historische Kontrollgruppe wurde durch das Studienzentrum UKE nachverfolgt.

2.6.7.1 Intubation und Tracheotomie

Im Studienverlauf wurde die Intubationindikation, siehe 2.4 *Ein- und Ausschlusskriterien, Intubationskriterien* (Seite 39) unter ECCO₂R durch folgende klinische Parameter erweitert:

- Delir und/oder Agitation mit dem Risiko der Selbstgefährdung des Patienten durch Dislokation der ECCO₂R-Kanülen
- Zunehmende Bewußtseinsstörung mit Wegfall der Atemschutzreflexe (GCS <9)
- Durch konservative Therapie einschließlich Bronchoskopie und Physiotherapie nicht beherrschbare Sekretproblematik
- Blutgasanalysen im Verlauf
- Hämodynamische Instabilität mit steigendem Katecholaminbedarf

Die Beatmungsparameter der invasiven Beatmung sind unter 2.6.4 *NIV-Beatmungsmodus und Beatmungsparameter* (Seite 49) aufgeführt.

Dokumentiert wurden folgende Daten:

- Intubation - (ja/nein), Zeitpunkt: Tage/Stunden nach ECCO₂R-Beginn (n) und Datum/Uhrzeit
- Dauer invasive Beatmung (IMV) - Dauer: Tage (n)
- Tracheotomie - (ja/nein), Zeitpunkt: Tage nach Intubation (n) und ECCO₂R-Beginn (n) und Datum/Uhrzeit
- Extubation - Zeitpunkt: Datum/Uhrzeit

Für die Auswertung wurde zusammengefasst:

- Intubationsursachen
 - Hypoxämie (n)
 - Ventilatorische Erschöpfung/respiratorische Azidose (n)
 - Andere Ursache (n)

2.6.7.2 ECCO₂R-assoziierte Komplikationen

Alle Komplikationen unter ECCO₂R wurden als unerwünschte Ereignisse (AE engl.: Adverse Events) dokumentiert. Dies beinhaltete Angaben zu Zeitpunkt, Dauer, Art und Outcome der Komplikation und deren Management. Abgefragt wurde im Rahmen des Resumé (siehe CRF im Anhang, Seite 125), ob Blutungen, Gerinnungsprobleme, Infektionen der Kanülen, mechanische Probleme mit den Kanülen, Geräteprobleme, im Krankenhaus erworbene Pneumonien (HAP) oder andere Komplikationen aufgetreten sind. Für die Auswertung wurden bei den ECCO₂R-assoziierten Ereignissen Patienten-bezogene Komplikationen (Blutungen, Thrombosen sowie Infektionen) und Device-bedingte Komplikationen (Geräteprobleme, System-Stopp durch Clotting des ECCO₂R-Kreislaufes oder Luft im System) unterschieden.

Desweiteren wurden auch die nicht ECCO₂R-assoziierten Komplikationen wie Pneumothorax, Tubusdislokation und zerebrale Krampfanfälle erhoben.

Alle Komplikationen wurden in schwere (vital bedrohliche) und leichte Komplikationen unterteilt. Neben der Anzahl und Art der Komplikationen wurde auch die Anzahl der Patienten festgehalten, bei denen Komplikationen auftraten sowie der Zeitpunkt nach Beginn der ECCO₂R-Therapie. In der Kontrollgruppe wurden ebenfalls die Patienten-bezogenen Komplikationen erhoben.

- Patienten-bezogene Komplikationen

Blutungen wurden nach Blutungsort und –schwere unterschieden und tabellarisch zusammengestellt. Der Schweregrad wurde nach Schulman et al. (2005) eingeteilt. Eine Major-Blutung lag vor bei:

1. Fataler Blutung
2. Blutung in einem kritischen Bereich oder Organ
3. Akuter Blutung mit Hb-Abfall von ≥ 2 g/dL und/oder
4. Blutung mit Transfusion von ≥ 2 EK

Blutungen, die eine Transfusion von < 2 EK erforderten, wurden als Minor-Blutungen gezählt.

Thrombembolische Ereignisse wurden mittels Gefäßultraschall dedektiert und dokumentiert.

- Schwere Ereignisse
 - Major-Blutung (n)
 - Gefäßverletzungen im Rahme der Kanülierung (n)
- Leichte Ereignisse
 - Minor-Blutung (n)
 - Thrombosen/Thrombembolien (n)
- Blutungslokalisation
- Patienten mit Major-/Minorblutung (n)
- Zeitpunkt der Blutung nach ECCO₂R-Beginn - (Tage) (n)

- Device-bezogene Komplikationen

Akute Unterbrechung des ECCO₂R-Kreislaufes durch Gerinselnbildungen/Clotting im System, Schlauchruptur oder Nachweis von Luft im System wurden als schwere Komplikationen gewertet. Eine Diskonnektion des Membrangasschlauches wurde als leichte Komplikation eingestuft.

- Schwere Komplikationen
 - Clotting Ereignisse (n)
 - Luft im System (n)
 - Schlauchruptur (n)
- Leichte Komplikationen
 - Diskonnektion des Membrangasschlauches (n)
- Patienten mit Device- bezogenen Komplikationen (n)
- Zeitpunkt der Device- bezogenen Komplikation nach ECCO₂R-Beginn (Tage) (n)

2.6.7.3 Nicht ECCO₂R-assoziierte Komplikationen

- Schwere Komplikationen
 - Pneumothorax (n)
 - Hämodynamische Instabilität mit zunehmendem Katecholaminbedarf (n)
 - Myokardischämie (n)
 - Mesenterialischämie (n)
 - Relevante Herzrhythmusstörungen (n)
- Leichte Komplikationen
 - Larynxödem (n)
 - Dislokation Endotrachealtubus (n)
 - Faciale Druckläsionen (n)
 - Zerebraler Krampfanfall (n)
 - Renale Komplikationen (n)
 - Kulturell nachgewiesene Infektionen (n)

2.6.7.4 Behandlungsdauer und Mortalität

- Krankenhausliegedauer (Tage) (n)
- ICU-Liegedauer (Tage) (n)
- 28-Tage Mortalität (ja/nein)
- 90-Tage Mortalität (ja/nein)
- Krankenhausmortalität (ja/nein)
- Survival (Tage nach ICU Aufnahme) (n)
- Todesursachen
 - Sepsis/ Multiorganversagen (MOV) (n)
 - Schock/CPR (n)
 - Therapiezieländerung (n)
 - Andere Ursache (n)
- Todeszeitpunkt (Datum/Uhrzeit)

2.6.8 Weitere Parameter im Studienverlauf

2.6.8.1 Verwendete Scores

Zur Dokumentation der Krankheitsschwere wurde aus den ersten 24 Stunden des Intensivaufenthaltes der SAPS II Score errechnet (Krüger et al. 2013), siehe Anhang (Seite 121-122). Bei Aufnahme, unter NIV und Studientag 0-7, 10, 14, 21 und am letzten Tag wurde der CPIS Score erhoben, der einen Hinweis auf eine im Krankenhaus erworbene Pneumonie geben soll (Bickenbach und Marx 2013), siehe Anhang (Seite 123). Vor Beginn der extrakorporalen CO₂-Elimination wurde der SOFA Score zur Erfassung von Organversagen mit Prognoseabschätzung verwendet (Krüger et al. 2013), siehe Anhang (Seite 124).

- Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)
- Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)
- Sepsis Related Organ Failure Assessment (SOFA Score)

2.6.8.2 Bronchiale Sekretmenge

Ein relevantes bronchopulmonales Sekretproblem wurde dokumentiert, wenn an mehr als 4 Tagen von 8 dokumentierten Studientagen Bronchoskopien, siehe 2.6.6 *Prozeduren* (Seite 52) oder viel/eitriges Sekret im CPIS Score angegeben wurden, siehe Anhang (Seite 123).

- Sekretnachweis an xTagen/8 Tagen (%)

2.6.8.3 Transfusionsbedarf

In Zusammenhang mit Blutungsereignissen wurde der Transfusionsbedarf von Blutprodukten ermittelt.

- **Blutprodukte**
 - **Erythrozytenkonzentrate (EK) (n)**
 - **Thrombozytenkonzentrate (TK) (n)**
 - **Fresh Frozen Plasma (FFP) (n)**
 - **Fibrinogen (Fib) (g)**

2.7 Statistische Analyse

Für die Datenanalyse wurde die Software SPSS 21.0 (IBM, SPSS Statistics) und STATA 14.1 (StataCorp, College Station) eingesetzt.

Als metrische Variable wurde der Mittelwert mit Range (Spannweite) in Klammern, als kategoriale Variable die Häufigkeit in absoluten Zahlen mit Prozentangabe in Klammern erhoben. Der gepaarte t-Test wurde für die parametrische Analyse der zeitabhängigen Veränderungen innerhalb der Gruppen verwendet. Die Gruppenvergleiche der gematchten Zuordnungen wurden mittels Student's t-Test für die parametrischen Analysen durchgeführt, die kategorialen Variablen wurden anhand des Fisher-exact Testes verglichen. In Anbetracht der begrenzten Auswahl an zur Verfügung stehender Fälle und Kontrollen musste davon ausgegangen werden, dass trotz sorgfältiger Pärchenbildung relevante Unterschiede in den Ausgangswerten zwischen den Partnern übrig blieben (Residual Confounding). Um diese Unterschiede statistisch zu kontrollieren und die Trennschärfe (Power) der Analyse zu erhöhen, wurden gemischte Modelle eingesetzt, wo immer es möglich war. Zum einen kamen Gemischte Logistische Regressionsmodelle zur Anwendung, in denen die Kovariaten als feste und die Pärchen als zusätzliche zufällige Effekte modelliert wurden. Zum zweiten wurden Cox-Modelle mit den Kovariaten als Regressoren und mit shared frailties der Pärchenpartner verwendet. Die Ergebnispräsentation beschränkt sich hier auf die Gruppenunterschiede.

Zweiseitige p-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant gewertet. Die Analysen wurden für die Subgruppe der Fall-Kontroll Paare mit zugrundeliegender Diagnose COPD wiederholt.

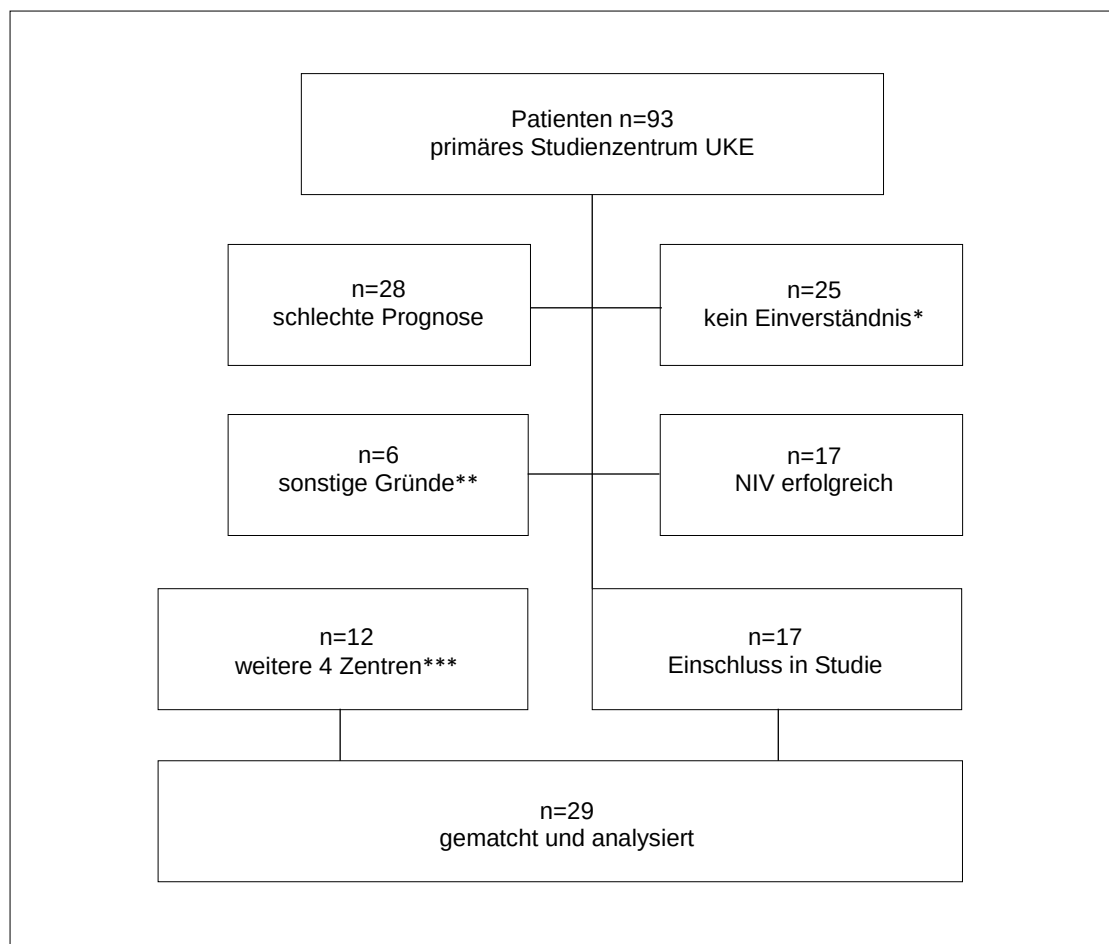
Die statistische Analyse wurde von Prof. Dr. rer. pol. Karl Wegscheider, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakterisierung

Insgesamt wurden durch die fünf teilnehmenden Studienzentren 29 Patienten eingeschlossen. Grafik 1 zeigt das Flow-Chart der gescreeenten Patienten im UKE, dem primären Studienzentrum und Zentrum mit den meisten Studienpatienten.

Grafik 1: Screening und Einschluss der Studienpatienten (n=29)



Grafik 1: Screening und Einschluss der Studienpatienten. Zwischen Dezember 2012 und April 2015 wurden im primären Studienzentrum UKE 93 Patienten für einen Studieneinschluss gescreeent. * bei 23 Pat. konnte kein Einverständnis eingeholt werden und 2 Patienten lehnten eine Studienteilnahme ab. ** 5 Pat. wurden aufgrund logistischer Probleme ausgeschlossen, 1 Pat. konnte keinem Kontrollpatienten zugeordnet werden.

*** KH Barmherzige Brüder, München; Med. Klinik I, Medizinische Universität Innsbruck;

Klinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, St Franciscus Gasthuis, Erasmus Universität Rotterdam.

Im primären Studienzentrum am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf wurden über den gesamten Studienverlauf 93 Patienten gescreent und 17 Patienten (18.2%) in die Studie eingeschlossen. 76 Patienten wurden aus folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Einverständniserklärung durch den Patienten oder seinen gesetzlichen Vertreter konnte nicht eingeholt werden (n=25)
- Therapielimitierung bei schlechter Gesamtprognose (n=28)
- Studienpatient konnte keinem Kontrollpatienten zuordnet werden (n=1)
- Logistische Gründe, z.B. kein Studieneinschluss am Wochenende möglich (n=5)
- NIV war erfolgreich und keine Intubation erforderlich (n=17)

Die vier übrigen teilnehmenden Studienzentren schlossen insgesamt 12 Patienten ein, sodass das Gesamtkollektiv 29 Patienten (52.0% männlich) mit entsprechender Kontrollgruppe umfasste.

Das mittlere Alter lag bei 67.6 Jahren (Spannweite 51.0-83.0). Hauptursache für ein akutes hyperkapnisches Atemversagen war die akute Exazerbation einer chronisch obstruktiven pulmonalen Erkrankung (COPD) bei 25 Patienten (86.2%). 3 Patienten (10.3%) hatten ein ventilatorisches Atemversagen durch muskuläre Erschöpfung bei Pneumonie, ein Patient (3.4%) entwickelte eine ventilatorische Erschöpfung bei exazerbierter Lungenfibrose. Ein Patient wurde mit einer ventilatorischen Erschöpfung durch bronchialen Infekt und Thoraxwandbeteiligung einer Sklerodermie retrospektiv ausgeschlossen, da kein passender Kontrollpatient gefunden werden konnte.

In der ECCO₂R-Gruppe wurden 69.0% der Patienten und 58.6% der Kontrollpatienten über die Notaufnahme, 13.8 versus 31.0% der Patienten von Normalstation und 17.2 versus 10.3% der Patienten aus verlegenden Krankenhäusern auf die Intensivstation übernommen. Tabelle 1 zeigt die demographischen Daten und Beatmungsparameter der Patienten der ECCO₂R- und Kontrollgruppe vor Beginn der extrakorporalen Therapie. Tabelle 9 (Anhang, Seite 113) führt entsprechende Parameter für die COPD-Subgruppe an.

Tabelle 1: Klinische Daten und Beatmungsparameter vor ECCO₂R (n=29)

Patientencharakteristika	ECCO ₂ R Gruppe (n=29)	Kontroll Gruppe (n=29)	p-Wert
Demographische Daten, BMI und SAPS-II Score			
- Alter (Jahre)	67.6 (51.0-83.0)	68.2 (55.0-82.0)	0.58
- Geschlecht (männlich) n (%)	15.0 (52.0)	17.0 (58.6)	0.59
- BMI	27.2 (17.0-53.4)	24.9 (17.7-34.2)	0.26
- SAPS II	40.3 (24.0-63.0)	41.3 (26.0-63.0)	0.18
Hauptdiagnose			
- AECOPD n (%)	25.0 (86.0)	25.0 (86.0)	1
- Pneumonie n (%)	3.0 (10.3)	3.0 (10.3)	1
- Lungenfibrose n (%)	1.0 (3.4)	1.0 (3.4)	1
Arterielle Blutgasanalyse vor ECCO₂R und IMV			
- pH	7.23 (7.06-7.34)	7.22 (7.04-7.37)	0.12
- PaCO ₂ (mmHg)	82.8 (53.8-126.0)	77.2 (41.6-117.0)	0.21
- PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	208.0 (106.2-476.0)	188.8 (58.0-466.0)	0.46
Nicht-invasive Beatmungsparameter vor ECCO₂R und IMV			
- Inspirationsdruck (mbar)	20.9 (8.0-30.0)	19.5 (10.0-30.0)	0.53
- PEEP (mbar)	5.4 (3.0-12.0)	5.9 (3.0-12.0)	0.34
- Tidalvolumen (ml)	490.0 (218.0-850.0)	449.6 (50.0-1034.0)	0.46
- Tidalvolumen/ PBW (ml/Kg)	7.6 (3.1-12.6)	7.1 (2.7-17.2)	0.36
- Minutenvolumen (L/min)	12.3 (4.1-19.3)	10.7 (3.2-23.5)	0.31
- Atemfrequenz (/min)	26.7 (10.0-48.0)	26.0 (17.0-38.0)	0.70
- NIV-Dauer (Stunden)	19.2 (0.5-67.8)	28.5 (1.0-216.0)	0.62

Tab.1: Alle Werte wurden als Mittelwerte (Spannweite) oder Anzahl n (%) angegeben. AECOPD = engl.: Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease - akut exazerbierte chronisch obstruktive Bronchitis, BMI = engl.: Body Mass Index, ECCO₂R = engl.: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal - extrakorporale Kohlendioxidelimination, IMV = engl.: Invasive Mechanical Ventilation - invasive mechanische Beatmung, NIV = engl.: Non-Invasive Ventilation - nichtinvasive Beatmung, PBW = engl.: Predicted Body Weight - Idealgewicht, PEEP = engl.: Positive End Expiratory Pressure - positiver endexpiratorischer Druck, SAPS II = engl.: Simplified Acute Physiology Score II

Bezüglich der Komorbiditäten waren in beiden Gruppen kardiovaskuläre Begleiterkrankungen (koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern) bei ca. zwei Drittel der Patienten (68.8 respektive 82,7% in der Kontrollgruppe) vorhanden. 17.2 versus 20.7% der Patienten wiesen einen Diabetes mellitus Typ 2 und 27.8% in beiden Gruppen ein akutes und/oder chronisches Nierenversagen auf.

Neurologische Erkrankungen (Enzephalopathie, chronisches Schmerzsyndrom, Sinusvenenthrombose, Zustand nach Schlaganfall) lagen bei 17.2% der ECCO₂R-Patienten und bei 31% der Kontrollpatienten vor. 3 Patienten (10.3%) in beiden Gruppen waren immunsupprimiert, 4 Patienten respektive 3 Patienten (13.8 versus 10.3%) litten an einer zum Studienzeitpunkt stabilen Tumorerkrankung, bei einem Patienten wurde ein metastasiertes Tumorleiden erst unter extrakorporaler Lungenunterstützung neu diagnostiziert. 3 Patienten (10.3%) in beiden Gruppen wurden nach abdominalchirurgischen Eingriffen übernommen, 2 respektive 3 Patienten (6.8 versus 10.3%) hatten gastrointestinale Begleiterkrankungen, siehe Tabelle 2, sowie Tabelle 10 (Anhang, Seite 114) für die COPD-Subgruppe.

Tabelle 2: Begleiterkrankungen der Patienten (n=29)

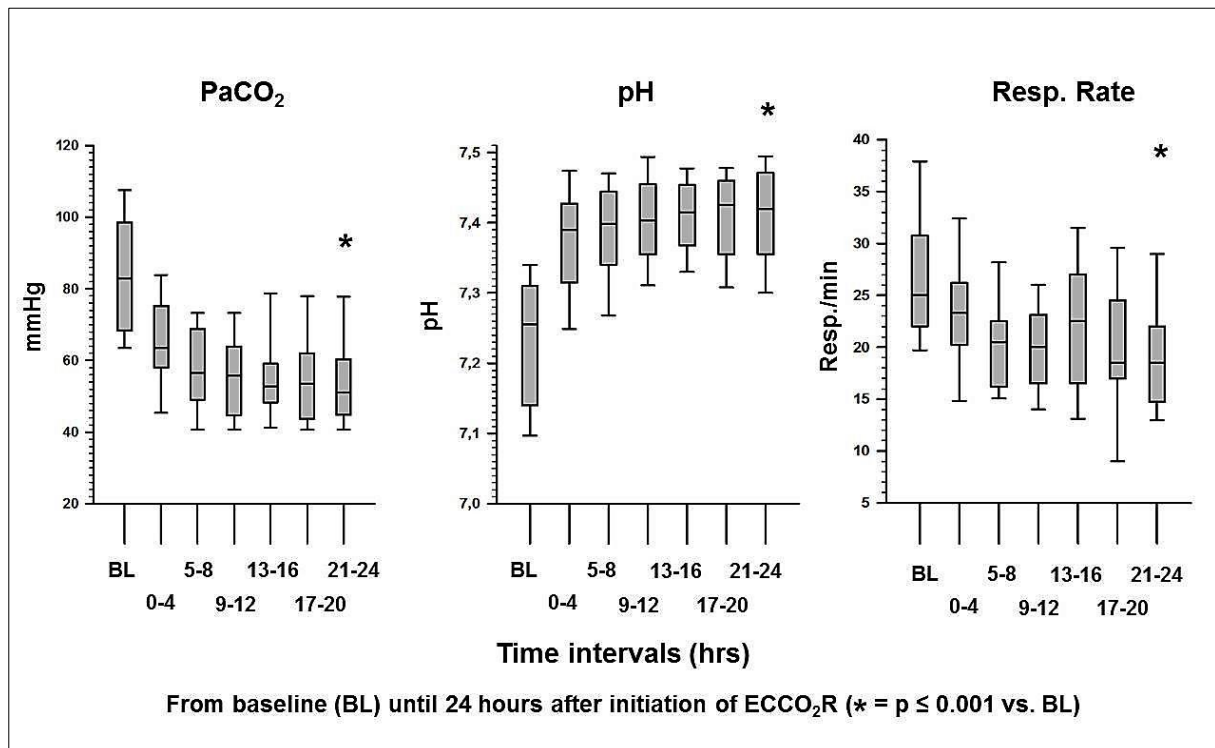
Begleiterkrankung n (%)	ECCO ₂ R Gruppe (n=29)	Kontroll Gruppe (n=29)	p-Wert
- Kardiovaskulär	20 (68.8)	24 (82.7)	0.23
- Diabetes mellitus	5 (17.2)	6 (20.7)	0.74
- Renal	8 (27.5)	8 (27.5)	1.0
- Neurologisch	5 (17.2)	9 (31.0)	0.22
- Immunsuppression	3 (10.3)	3 (10.3)	1.0
- Onkologisch	4 (13.8)	3 (10.3)	0.69
- Abdominelle Chirurgie	3 (10.3)	3 (10.3)	1.0
- Gastrointestinal	2 (6.8)	3 (10.3)	0.64

3.2 Verlauf der physiologischen Parameter unter ECCO₂R

Vor Beginn der extrakorporalen CO₂-Elimination (Werte als Mittelwerte mit Spannweiten) betrug der PaCO₂ 82.8 mmHg (53.8-126.0), der pH 7.23 (7.06-7.34), die Atemfrequenz 26.7/min (10.0-48.0) und der Oxygenierungsindex PaO₂/FiO₂ 208.0 mmHg (106.2-476.0). Diese Parameter veränderten sich unter 24 Stunden extrakorporaler Therapie wie folgt: der PaCO₂ fiel auf 54.1 mmHg (40.0-83.3; p<0.001), der pH stieg auf 7.42 (7.28-7.50; p<0.001), die AF betrug 19.4/min (9.0-33; p=0.001), der Oxygenierungsindex fiel auf 144.9 mmHg (70.7-258.0; p=0.14) unter einem Blutfluss von 1.2 L/min (0.6-1.7) und einem Membrangasfluss von 6.7 L/min (1.2-12.0) in den

ersten 24 Stunden, siehe Grafik 2, sowie Grafik 3 (Anhang, Seite 112) für die COPD-Subgruppe.

Grafik 2: Physiologische respiratorische Parameter der Interventionsgruppe vor und unter 24 Stunden ECCO₂R (n=29)



Grafik 2: Veränderungen des arteriellen Kohlenstoffdioxid Partialdruckes (PaCO₂), des pH-Wertes und der Atemfrequenz (engl.: Resp. Rate), ausgehend vom Basiswert (engl.: base line (BL)) über die ersten 24 Stunden in 4 und 3 Stunden Intervallen. Zeitintervalle in Stunden (engl.: Time intervals (hrs))

Die Boxplots geben die Werte als median, 10^{te}, 25^{te}, 75^{te} und 90^{te} Percentile wieder, *=p < 0.001 BL vs. 21-24 Stunden.

3.3 Klinischer Verlauf und Outcome

3.3.1 ECCO₂R-Konfiguration und Therapiedauer

Die Werte werden als Anzahl (%) und Mittelwerte mit Spannweiten angegeben. Die Therapiedauer unter vv-ECCO₂R betrug 8.3 Tage (1-27) mit einem extrakorporalen Blutfluss von 1.3 L/min (0.7-2.0) über die gesamte Behandlungszeit. Die erste Reduktion des Membrangasflusses konnte nach 2.7 Tagen (0-6) durchgeführt werden.

Die Kanülierung erfolgte bei 96.5% der Patienten mit Doppellumenkanülen (22 oder 24 Fr) jugulär oder femoral. Tabelle 3 zeigt Details der Kanülenkonfiguration und Anzahl der Membranwechsel, Tabelle 11 (Anhang, Seite 114) zeigt die Ergebnisse für die COPD-Subgruppe.

Der zeitliche Beginn der vv-ECCO₂R lag bei 43.2% unserer Studienpatienten nach 21:00 Uhr oder an Wochenenden.

Tabelle 3: Kanülenkonfiguration und Membranwechsel (n=29)

Kanülen ECCO ₂ R-Gruppe (n=29)	n (%)
- 22 Fr DL rechte Vena jugularis interna	13 (51.7)
- 24 Fr DL Vena femoralis rechts/ links	9/6 (44.8)
- 22/15 Fr Single-Lumen Kanüle V juq int/fem re	1 (3.5)
Membranwechsel	n (%)
- Kein Membranwechsel	27 (93.1)
- 1 Wechsel	1 (3.5)
- 2 Wechsel	1 (3.5)

Tab.3: DL=Doppellumenkanüle, fem=femoral, Fr=French, int=interna, jug=jugularis, re=rechts, V=Vena

3.3.2 Bewußtseinszustand und Sedierung

Die Werte werden als Anzahl (%) und Mittelwerte mit Spannweiten angegeben. Bei Krankenhausaufnahme erhielten 5 Patienten (17.2%) sedierende Medikamente. Der GCS lag bei 14.2 (Spannweite 3-15). Bei ICU-Aufnahme erhielten 7 Patienten (24%) eine Sedierung, der GCS lag bei 13.3 (3-15), vor NIV-Beginn waren 7 Patienten (24%) sediert, der GCS betrug 13.8 (7-15). Direkt vor ECCO₂R-Beginn lag der GCS bei 13.1 (3-15), 8 Patienten (27.6%) waren sediert. Zu diesem Zeitpunkt hatten 4 Patienten Hyperkapnie-bedingt GCS-Werte ≤9:

- Patient 5: GCS 4 mit PaCO₂ 98.5, PaO₂ 73.9 und pH 7.10
- Patient 10: GCS 9 mit PaCO₂ 66, PaO₂ 143 und pH 7.29
- Patient 22: GCS 7 mit PaCO₂ 88.1, PaO₂ 90.6 und pH 7.21
- Patient 25: GCS 3 mit PaCO₂ 114, PaO₂ 111 und pH 7.14

In den ersten 24 Stunden unter ECCO₂R konnten 83% der Patienten hinsichtlich Sedierung ausgewertet werden: 79% der Patienten erhielten keine Sedierung bei einem mittleren GCS 14.9 (14-15). Im letzten Zeitintervall Stunde 21-24 waren 91% der Patienten ohne Sedierung. Im Verlauf (Tag 1-21 und letzter Tag unter ECCO₂R) lagen Daten von 94% der Patienten vor, der GCS veränderte sich in diesem Zeitraum nicht wesentlich (im Mittel 14.8 respektive 14.9), 60% der Patienten und 67% am letzten Studientag erhielten keine Sedierung.

3.3.3 Spontanatmung und Beatmung unter ECCO₂R

Die Werte werden als Anzahl (%) und als Mittelwerte mit Spannweiten angegeben. Spontanatmung ohne NIV >24 Stunden nach vv-ECCO₂R Beginn konnte bei 20 Patienten (69%) nach 2.9 Tagen (0-10) erreicht werden. Unter ECCO₂R wurde eine NIV-Unterstützung >24 Stunden bei 15 Patienten (51.7%) mit einer Dauer von 7.6 Tagen (2-22) durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer der invasiven Beatmung betrug in der ECCO₂R-Gruppe 7 Tage (0-60) und in der Kontrollgruppe 13 Tage (1-52, p=0.027).

In der ECCO₂R-Gruppe wurde die nichtinvasive Beatmung bei 41.4% der Patienten mit der Carina® (Fa. Dräger, Lübeck, Deutschland) durchgeführt. 10.3 % der Patienten wurden mit der Evita Infinity® 500, 20.7% der Patienten mit der Evita® 400 (beide Fa. Dräger, Lübeck, Deutschland) beatmet. Bei 10% der Patienten wurde die Servo i® (Fa. Maquet, Rastatt, Deutschland) und bei 3.4% der Patienten die Engström Carestation® S5 (Fa. GE Healthcare, Frankfurt, Deutschland) eingesetzt.

3.3.4 Hämodynamik

Die Werte werden als Anzahl (%) und als Mittelwerte mit Spannweiten angegeben. In den ersten 24 Stunden auf der Intensivstation betrug der systolische Blutdruck in der ECCO₂R-Gruppe 138.8 mmHg (76-203). Der mittlere arterielle Druck (MAP) lag in der ECCO₂R-Gruppe bei 89.9 mmHg (40-144).

Direkt vor iLA Activve®-Anlage betrug der systolische Blutdruck in der ECCO₂R-Gruppe 132.2 mmHg (90-238). Der MAP lag in der ECCO₂R-Gruppe bei 85.8 mmHg (58-167).

In den ersten 24 ICU-Stunden waren 9 Patienten (31%) katecholaminpflichtig mit einem mittleren Noradrenalinbedarf von 0.18 µg/kg/min (0.08-0.74). Vor iLA Activve® Anlage erhielten noch 7 Patienten (24%) eine medikamentöse Kreislaufunterstützung.

3.3.5 Intubationsrate

Bei 18 von 29 Patienten (62%) und 14 Patienten der COPD-Subgruppe (56%) konnte eine Intubation vermieden werden. Von den 11 intubierten Patienten war bei 7 Patienten (24.1%) nach ECCO₂R-Beginn eine zunehmende Hypoxämie, bei 4 Patienten (13.8%) ein ventilatorisches Atemversagen trotz NIV und ECCO₂R ein klinisches Problem. Einen klinischen Zusammenhang zwischen erschwertem Sekretmanagement und nachfolgender Intubation fand sich bei 5 Patienten, hiervon hatten 2 Patienten ein relevantes Larynxödem nach wiederholten Wach-Bronchoskopien entwickelt. Bei 6 Patienten mit Hypoxämie waren im Verlauf radiologisch neue pulmonale Infiltrate nachweisbar, ein Patient wurde aufgrund einer alveolären Hämorrhagie intubiert. Zwei Patienten mussten nach Weaning des extrakorporalen Verfahrens intubiert werden (ein Patient am Folgetag bei erneutem respiratorischem Versagen, ein Patient aufgrund einer Hypoxämie bei Sekretverlegung durch Pneumonie 12 Tage nach Beendigung der extrakorporalen Therapie). Die mittlere Zeit ab Beginn ECCO₂R bis zur Intubation lag bei 7.3 Tagen (Spannweite 1-19). Tabelle 4 (Seite 67) sowie Tabelle 12 (Anhang, Seite 115) für die COPD-Subgruppe zeigen Umstände und Indikationen, die zur Intubation der Patienten unter ECCO₂R geführt hatten. Es fanden sich in Studiengruppe (n=29) und COPD-Subgruppe keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen PaCO₂, pH und PaO₂/FiO₂ vor ECCO₂R und der Intubationsnotwendigkeit (p=0.23/0.29, p=0.52/0.61 und p=0.69/0.79).

Auch ein Studienzentrumsseffekt (Hamburg versus andere Zentren) war statistisch nicht nachweisbar (p=0.34).

Tabelle 4: Individuelle Intubationsursachen in der ECCO₂R-Gruppe (n=29)

	Vor ECCO ₂ R	Vor Intubation				Klinische Indikation			
Pat	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	AF (/min)	Ventilat. Versagen	Zähes Sekret	Neuro- logisch	Hämod. Instabil.
1	142	189	144	7.06	25	ja	ja	ja	
3	108	60	43.2	7.43	28		ja		
4	299	105	66.6	7.34	24		ja		
7	264	96	64.3	7.33	28		ja		ja
8	192	60	63.7	7.26	26		ja	ja	
14	188	71	88	7.29	43	ja		ja	
19	138	*	*	*	*			ja	ja
21	180	*	*	*	*	ja			
22	151	112	57.5	7.34	23				ja
26	106	70	47	7.47					ja
28	300	130	72	7.08		ja			ja

Tab.4: * Patient wurde post-ECCO₂R intubiert: Pat.19 an Tag 12, Pat.21 an Tag 1 nach Explantation, AF = Atemfrequenz, ECCO₂R = engl.: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, PaCO₂ = arterieller Kohlendioxid Partialdruck, PaO₂/FiO₂ = Oxygenierungsindex, Pat = Patient

3.3.6 Tracheotomierate

Insgesamt wurden 9 Patienten (31%) in der ECCO₂R-Gruppe und 16 Patienten (55.2%, p=0.032) in der Kontrollgruppe tracheotomiert (siehe Tabelle 6 zu klinischem Verlauf und Outcome (Seite 71) und Tabelle 14 (Anhang, Seite 117) für die COPD-Subgruppe). Die Tracheotomie erfolgte im Mittel 7.7 Tage (Spannweite 1-24) nach Intubation und 13.3 Tage (2-34) nach ECCO₂R-Beginn.

3.3.7 Komplikationen

Im Studienverlauf traten bei 14 Patienten (48.3%) Komplikationen auf, davon hatten 13 Patienten (44.8%) mindestens ein ECCO₂R-assoziiertes Ereignis. 11 Patienten (37.9%) erlitten insgesamt 14 schwere ECCO₂R-assoziierte Komplikationen, davon 9

Patienten (31%) 11 Major Blutungen, die im Mittel 5.3 Tage (Spannweite 1-10) nach Beginn der ECCO₂R begannen. In der Kontrollgruppe war die Anzahl der Major-Blutungen mit 2 Ereignissen bei 2 Patienten (6.9%) signifikant geringer.

Bei 3 Patienten (10.3%) traten Geräte-bedingte Komplikationen an Tag 5, 10 und 17 auf, die zu einer akuten Unterbrechung des ECCO₂R-Kreislaufes führten:

Bei 2 Patienten kam es zu einem System-Stopp durch Gerinselbildung/Clotting im extrakorporalen Kreislauf, bei einem Patienten durch Luftnachweis im System. Alle drei Patienten wurden durch NIV stabilisiert und mussten nicht intubiert werden.

22 Minor-Ereignisse wurden dokumentiert, davon waren 13 Komplikationen ECCO₂R-assoziiert: 5 Patienten hatten 11 Minor-Blutungsereignisse, ein Patient wies eine Thrombose im Kanülenbereich der V. jugularis interna und ein Patient eine sofort korrigierte Diskonnektion des Membrangasschlauches auf. Tabelle 5 zeigt die Komplikationen unter ECCO₂R, insbesondere die Blutungskomplikationen im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Von 11 Patienten mit schweren ECCO₂R-bezogenen Komplikationen erlitten 2 Patienten zwei Major-Blutungsepisoden und 1 Patient eine Major-Blutung sowie eine Device-bezogene Komplikation, zum Vergleich siehe Tabelle 13 (Anhang, Seite 116) für die COPD-Subgruppe.

Geräte-unabhängige Komplikationen traten wie folgt auf: akzidenteller Verlust des Endotracheal-Tubus mit erforderlicher Reintubation (n=1), Pneumothorax (n=2), Larynxödem (n=3), davon 2 durch sekretbedingtes, häufiges Bronchoskopieren, selbstlimitierende ventrikuläre Tachykardie (n=1), hämorrhagische Hautläsionen unter NIV-Maske (n=1) und zerebraler Krampfanfall (n=1). Tabelle 7 (Seite 73) und Tabelle 15 (Anhang, Seite 118) zeigen die individuellen Patientenverläufe mit Intubationserfordernis und den Komplikationen im Detail für die ECCO₂R-Gruppe mit 29 Studienpatienten und die COPD-Subgruppe.

Tabelle 5: Komplikationen unter ECCO₂R und in der Kontrollgruppe (n=29)

Komplikationen	ECCO ₂ R-Gruppe (n=29)	Kontroll-Gruppe (n=29)
Schwere ECCO₂R-assoziierte Komplikationen (n)	14	-
Patienten-bezogen: Major-Blutungen	11	2
- Pulmonale Hämorrhagie	2	
- Blutung aus Tracheostoma	2	1
- Hämatothorax	2	
- Blutung aus Ulkus ventrikuli	1	
- Blutung aus Rektum Ulkus	1	
- Blutung aus Ösophagusvarizen		1
- Retroperitoneales Hämatom	1	
- Dislozierte Verschlusskappe Doppellumenkanüle	1	
- Kanüleneinstichstelle	1	
Device-bezogen	3	-
- Luftnachweis im ECCO ₂ R-Kreislauf	1	
- Clotting im extrakorporalen Kreislauf	2	
Leichte ECCO₂R-assoziierte Komplikationen (n)	13	-
Patienten-bezogen: Minor-Blutungen/Thrombosen	12	10
- Kanüleneinstichstelle	2	
- Zerebrale Mikroeinblutungen		1
- Hämaturie	3	1
- Epistaxis	2	
- Hämorrhagischer Pleuraerguss	1	
- Tracheobronchiale Blutung	1	3
- Blutung aus Ileostoma	1	
- Leistenhämatom	1	1
- Intramuskuläre Unterschenkeleinblutung		1
- Postoperative Nachblutung		1
- Blutung aus Tracheostoma		1
- Vena jug. int. Thrombose im Bereich der Kanüle	1	
- Teilthrombose der V. cava inf./ Niereninfarkt		1
Device-bezogen	1	-
- Diskonnektion des Membrangasschlauches	1	

In der retrospektiv erhobenen Kontrollgruppe waren 10 Patienten (34.4%) aufgrund zugrundeliegender Erkrankungen therapeutisch antikoaguliert. Bei 60% der Patienten lag Vorhofflimmern vor, je ein Patient wurde aufgrund einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie, Z.n. Herztransplantation, Z.n. Sinusvenenthrombose und postoperativ nach Anlage eines femoro-poplitealen Bypasses antikoaguliert. Hier wurden 2 Major-Blutungen und 9 Minor-Blutungen, sowie eine Thrombose der V. cava inf. mit Nierenteilinfarkten gefunden, siehe Tabelle 5 (Seite 69). Weitere Komplikationen waren Pneumothorax (n=3), selbstlimitierende VT (n=1), akzidenteller Tubus- oder Trachealkanülenverlust (n=2), zerebraler Krampfanfall (n=1), siehe Tabelle 7 (Seite 73).

Hinsichtlich der Komplikationsrate konnte statistisch kein Studienzentrumsseffekt (Hamburg versus andere Studienzentren) nachgewiesen werden ($p=0.29$). Die Major-Komplikationen zeigten keine statistisch signifikante Assoziation mit der Mortalität ($p=0.18$).

3.3.8 Gerinnung und Transfusionsbedarf

Die Werte werden als Mittelwerte mit Spannweiten angegeben. In der ECCO₂R-Gruppe waren weder Blutungen noch Clotting-Ereignisse eindeutig auf Gerinnungsentgleisungen zurückzuführen. Innerhalb der vorangegangenen 24 Stunden lag bei Major-Blutungen die aPTT bei 60.2 sec (33-96.1), der INR bei 1.07 (0.94-1.29), die TZ bei $150.8 \times 10^9/L$ (45-467) und das Fibrinogen bei 5.6 g/L (2.4-7.5)

Bei Clotting-Ereignissen lag die aPTT bei 50.1 sec (Spannweite 41.2-59), der INR bei 1.12 (1.05-1.18), die TZ bei $122 \times 10^9/L$ (74-170) und das Fibrinogen bei 4.1 g/L (3.7-5)

Insgesamt wurden in der Interventionsgruppe 43 Erythrozytenkonzentrate (EK), 9 Thrombozytenkonzentrate (TK), 11 Fresh Frozen Plasma (FFP), 3 g Fibrinogen im Behandlungsverlauf verabreicht. Einschränkend ist zu erwähnen, dass bei zwei Blutungskomplikationen die genaue Transfusionsmenge nicht dokumentiert wurde.

Für die Kontrollgruppe waren vergleichbare Gerinnungsparameter in der retrospektiven Erhebung und bei unterschiedlichen Antikoagulanzen nicht ausreichend valide dokumentiert. Es wurden im Rahmen der Blutungsereignisse 11 EK, 4 FFP transfundiert und 1800 IE Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB) verabreicht.

3.3.9 Krankenhausliegedauer und Mortalität

Hinsichtlich der Krankenhausverweildauer gab es bezüglich der ICU-Liegedauer und Krankenhausliegedauer der ECCO₂R-Gruppe und Kontrollgruppe mit 26.7 respektive 22.8 Tagen (p=0.11) und 35.0 versus 35.3 Tagen (p=0.38) keine signifikanten Unterschiede.

Die 28-Tage Mortalität betrug 13.8 versus 20.7% (p=0.49), die Krankenhausmortalität in beiden Gruppen 20.7% (p=1.0), die 90-Tage Mortalität 24.1 versus 34.5% (p=0.39) und differierte in beiden Gruppen nicht signifikant, siehe Tabelle 6 und Tabelle 14 (Anhang, Seite 117) für die COPD-Subgruppe.

Tabelle 6: Klinischer Verlauf und Outcome der Patienten (n=29)

Klinischer Verlauf	ECCO ₂ R Gruppe (n=29)	Kontroll Gruppe (n=29)	p-Wert
Beatmung			
- Intubation n (%)	11 (37.9)	29.0 (100)	n/e
- ECCO ₂ R (Tage)	8.3 (1.0-27.0)	n/e	n/e
- IMV (Tage)	7.0 (0.0-60.0)	13.0 (1.0-52.0)	0.027*
- Tracheotomie n (%)	9.0 (31.0)	16.0 (55.2)	0.032*
- NIV unter ECCO ₂ R (Tage)	4.0 (0-22)	n/e	n/e
- NIV-Modus unter ECCO ₂ R (%)	A-NIV 17.2 C-NIV 13.8 Mix-NIV 69.0	n/e	n/e
Liegezeit			
- ICU (Tage)	26.7 (8.0-100.0)	22.8 (2.0-66.0)	0.11*
- Krankenhaus (Tage)	35.0 (9.0-100.0)	35.3 (7.0-248.0)	0.38*
Mortalität n (%)			
- 28-Tage Mortalität n (%)	4 (13.8)	6 (20.7)	0.49
- Krankenhaus-Mortalität n (%)	6 (20.7)	6 (20.7)	1.0
- 90-Tage Mortalität n (%)	7 (24.1)	10 (34.5)	0.39

Tab.6: Die Werte sind als Mittelwerte (Spannweite) oder Anzahl n (%) angegeben. * = adjustierter p-Wert, ECCO₂R = Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, ICU = Intensive Care Unit, IMV = Invasive Mechanical Ventilation, n/e = nicht zu erheben, NIV = Non-Invasive Ventilation, A-NIV = pressure support NIV - Druck-unterstützte NIV, C-NIV = pressure controlled NIV – Druck-kontrollierte NIV, Mix-NIV = Druck-unterstützte und Druck-kontrollierte NIV im Wechsel

- Todeszeitpunkt und Todesursache

Der Todeszeitpunkt nach Beginn der extrakorporalen CO₂-Elimination lag im Mittel bei Tag 29 (Spannweite 13-46).

Drei Patienten verstarben im Multiorganversagen:

- nach septischem Schock,
- nach kardiogenem Schock postoperativ und
- nach alveolärer Hämorrhagie im Langzeitverlauf.

Zwei Patienten verstarben im Rahmen einer Therapiezieländerung mit palliativem Schwerpunkt:

- ein Patient bei neu diagnostizierter fortgeschrittener Tumorerkrankung,
- ein Patient nach initial erfolgreichem Weaning von der ECCO₂R an Tag 46.

Zwei Patienten verstarben im Rahmen von Reanimationsereignissen nach Beendigung des ECCO₂R-Verfahren:

- ein Patient durch Herzstillstand an Tag 24,
- ein Patient durch Hypoxämie infolge einer Sekretverlegung mit konsekutivem hypoxischen Hirnschaden an Tag 20.

Tabelle 8 (Seite 75) und Tabelle 16 (Anhang, Seite 120) zeigen die individuellen Patientenverläufe mit Outcome für das Gesamtkollektiv und die COPD-Subgruppe.

3.4 Übersichtstabellen der individuellen Patientenverläufe

Tabelle 7 (Seite 73) zeigt Diagnosen, Begleiterkrankungen, Intubation und Komplikationen der ECCO₂R Gruppe, Tabelle 8 (Seite 75) den individuellen Verlauf und Outcome als Übersicht. Für die Patienten der COPD-Subgruppe siehe Tabelle 15 (Anhang, Seite 118) und Tabelle 16 (Anhang, Seite 120).

Tabelle 7: Diagnosen, Intubation und Komplikationen unter ECCO₂R (n=29)

ECCO ₂ R Gruppe – Diagnosen, Intubation und Komplikationen (n=29)							
Pat	Alter (J)	Sex (m/w)	Haupt-Diagnose	Begleiterkrankungen	ET	Komplikationen	
						Major	Minor
1	75	m	AE COPD	aHTN, DM, Mal	ja	LIK	3x MIB, DMS, PT
2	62	w	AE COPD				
3	74	w	AE COPD	aHTN, Anaemie, RA, aCH	ja	1x MAB: PH	3x MIB, LO, PT
4	54	w	AE COPD	aHTN, KHK	ja	1x MAB: TS	3x MIB, FDL
5	68	m	AE COPD	KHK, KMT, CMML, PT		ECK	ZK
6	72	m	AE COPD	cSS, aNI		2x MAB: RU, RPH	LO
7	65	m	AE COPD	Enz, aHTN, KMT, PT	ja	2x MAB: KES, HT	1x MIB, LO
8	60	w	AE COPD	aHTN	ja	1x MAB: TS	DET
9	53	m	AE COPD	aHTN			
10	69	w	AE COPD	DM, aNI			
11	69	w	AE COPD			1x MAB: HT	
12	59	m	AE COPD			1x MAB: DLK, ECK	
13	72	m	AE COPD	aHTN, cHI, aNI			
14	65	w	AE COPD		ja	1x MAB: UV	
15	67	m	CAP	VHF, Sarkoidose, Mal			1x MIB
16	76	m	AE COPD	cSS, GERD			
17	83	m	AE COPD	aHTN, KHK, DM, aNI			
18	62	w	AE COPD				
19	63	m	AE COPD	cSS, aCH, Mal	ja		
20	73	w	CAP	aHTN, VHF, DM, aNI			
21	79	m	AE COPD	cHI, Mal	ja		
22	66	w	AE COPD	aHTN, DM, Anaemie	ja	1x MAB: PH	
23	69	w	AE COPD	Leberfibrose, KMP			
24	67	m	LF	KHK, VHF, TVT, SVT			TVJI
25	72	m	CAP				
26	75	m	AE COPD	aHTN, VHF, cHI, aNI, OSAS	ja		
27	74	w	AE COPD	aHTN, KHK, aCH, aNI			
28	68	w	AE COPD	aHTN, cHI, aNI	ja		
29	51	w	AE COPD	aHTN, PT, PP, Depression			VT

Tab.7: AECOPD = engl.: Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, aCH = abdominelle Chirurgie, aHTN = arterielle Hypertension, aNI = akute Niereninsuffizienz, CAP = engl.: Community Acquired Pneumonia - ambulant erworbene Pneumonie, cHI = chronische Herzinsuffizienz, CMML = Chronisch Myelomonocytäre Leukämie, cSS = chronisches Schmerz Syndrom, DET = Dislokation des Endotrachealtubus,

DMS = Diskonnektion des Membrangas Schlauches, DLK = Doppellumenkanüle, DM = Diabetes mellitus Type II, ECK = Extrakorporales Clotting des ECCO₂R-Kreislaufes, ECCO₂R = engl.: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, Enz = Enzephalopathie, ETT = Endotrachealer Tubus, FDL = Faciale Druck Läsionen, GERD = engl.: Gastroesophageal Reflux Disease - gastroösophageale Refluxkrankheit, HT = Hämatothorax, J = Jahre, KES = Kanüleneinstichstelle, KHK = Koronare Herzkrankheit, KMP = Kardiomyopathie, KMT = Knochenmarks-transplantation, LF = Lungenfibrose, LIK = Luft im extrakorporalen Kreislauf, LO = Larynx Oedem, Mal = maligne Erkrankung, MAB = Major Blutung, MIB = Minor Blutung, OSAS = Obstruktives Schlaf-Apnoe Syndrom, PH = Pulmonale Hämorrhagie, PT = Pneumothorax, PP = Partielle Pneumektomie, RA = Rheumatoide Arthritis, RPH = Retroperitoneales Hämatom, RU = Rektumulkus, SVT = Sinusvenen Thrombose, TVJI = Thrombose der Vena jugularis interna, TS = Tracheostoma, TVT = Tiefe Venenthrombose, UV = Ulkus ventrikuli, VHF = Vorhofflimmern, VT = Ventrikuläre Tachykardie, ZK = zerebraler Krampfanfall

Tabelle 8: Individueller Verlauf und Outcome der ECCO₂R-Gruppe (n=29)

ECCO ₂ R, NIV, SB nach ECCO ₂ R Start Tage (n)				Intubation, PDT nach ECCO ₂ R Start Tage (n)		LOS Tage (n)		90-Tage Überleben	Tod nach ECCO ₂ R Start Tage (n) Todesursache	
Pat	ECCO ₂ R	NIV	SB	Intubation	PDT	ICU	KH	ja/nein	Tod	Ursache
1	10	10	0	12	26	32	32	nein	30	PC
2	6	7	6			12	20	ja		
3	27	11	1	13	23	36	46	ja		
4	9	3	0	3	5	20	20	ja		
5	6	1	5			39	60	ja		
6	11	10	10			37	58	ja		
7	14	9	0	9		13	18	nein	13	MOV
8	10	6	0	1	2	25	25	ja		
9	6	0	6			14	16	ja		
10	8	0	7			16	16	ja		
11	4	0	4			8	46	nein	46	PC
12	22	22	5			53	58	ja		
13	2	0	2			10	10	ja		
14	4	2	0	3	5	21	26	nein	24	CPR
15	9	1	7			15	22	ja		
16	1	1	0			28	44	nein	27	MOV
17	4	2	1			11	13	ja		
18	4	1	4			9	13	ja		
19	7	0	7	19		8	9	nein	20	CPR,HBD
20	8	7	0			8	21	ja		
21	6	4	2	7	10	25	27	ja		
22	12	11	1	10	34	44	44	nein	44	MOV
23	4	1	3			8	25	ja		
24	7	1	6			20	33	ja		
25	5	3	2			9	17	ja		
26	6	0	0	1	5	71	90	ja		
27	5	3	4			49	49	ja		
28	11	1	0	1	10	100	100	ja		
29	15	12	4			35	59	ja		

Tab.8: CPR = Kardiopulmonale Wiederbelebnungsmaßnahme, HBD = engl.: Hypoxic Brain Damage - hypoxischer Hirnschaden, ICU = Intensive Care Unit, KH = Krankenhaus, LOS = engl.: Length Of Stay - Aufenthaltsdauer, MOV = Multiorgan-versagen, NIV = engl.: Non-Invasive Ventilation, Pat = Patient, PC = engl.: Palliative Care - Palliativtherapie, PDT = Perkutane Dilatationstracheotomie, SB = engl.: Spontaneous Breathing – Spontanatmung

4 Diskussion

4.1 Pathophysiologische Veränderungen unter ECCO₂R

Die vorliegende Studie ist die erste prospektive Untersuchung, die das iLA Active®-System als vv-ECCO₂R Verfahren einsetzte. Unter einem mittleren Blutfluss von 1.2 L/min und einem mittleren Membrangasfluss von 6.7 L/min konnten eine effektive Reduktion des PaCO₂, ein Anstieg des pH und ein Abfall der Atemfrequenz in den ersten 24 Stunden nachgewiesen werden. Dies bestätigte die Ergebnisse von Spinelli et al. (2013), die bei 6 Patienten mit einer akuten hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz und erhaltener Spontanatmung eine effiziente extrakorporale CO₂-Clearance unter vv-ECMO mit einem Abfall der Atemfrequenz korrelieren konnten.

Der initiale Abfall des mittleren PaO₂ von 99 mmHg (Spannweite 43.2-352) vor ECCO₂R um 29% auf im Mittel 71 mmHg (44.7-136.5) nach 24 Stunden ECCO₂R lässt sich nicht eindeutig erklären.

Kollobow et al. wiesen bereits 1977 einen Zusammenhang zwischen CO₂-Elimination und proportionalem Abfall der alveolären Ventilation mit nachfolgender Hypoxämie nach und kompensierten dies mit einer Erhöhung der FiO₂ im Atemgas der beatmeten Schafe. Auch Hermann et al. (2015) fanden trotz nachgewiesener Steigerung des Sauerstofftransfers über die Gasaustauschmembran unter Zunahme des Membrangasflusses ab 10 L/min einen Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes.

Del Sorbo et al. (2016) diskutierten eine Zunahme des Shuntvolumens durch vermehrte Atelektasenbildung bei niedrigem Tidalvolumen und/oder eine Verschiebung innerhalb des respiratorischen Quotienten (RQ) durch die extrakorporale CO₂-Elimination mit resultierender Hypoxämie.

RQ = pro Zeiteinheit abgeatmetes CO₂/eingeatmetes O₂ in L/min
= VCO₂/VO₂ = 0.82 bei einem in Ruhe atmenden Erwachsenen

(Reichenberger et al. 2010)

4.2 Klinischer Verlauf und Outcome

4.2.1 Intubationsvermeidung und Tracheotomierate

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden 62% der Patienten der Interventionsgruppe und 56% der COPD-Patienten unter Anwendung der iLA® Active nicht intubiert. Die Intubationsvermeidung bei Patienten, die ohne extrakorporales Verfahren aufgrund eines NIV-Versagens mit großer Wahrscheinlichkeit intubiert worden wären, lässt sich pathophysiologisch durch die Entlastung der Atemmuskelpumpe mit Abfall des PaCO_2 und Anhebung des pH erklären. Die zu beobachtende Reduktion der Atemfrequenz kann als ein indirektes Zeichen dieser Entlastung der Atemmuskelpumpe unter ECCO₂R gedeutet werden.

Bisherige Fallberichte und Fallserien, die ein extrakorporales Verfahren zur CO₂-Elimination mit dem Ziel einer Intubationsvermeidung anwendeten, zeigten deutlich höhere Erfolgsraten. Sklar et al. (2015) beschrieben in ihrem systematischen Review die Daten von 70 Patienten, von denen 93% unter ECCO₂R nicht intubiert werden mussten, davon waren allerdings nur 30 Patienten prospektiv untersucht worden. Auch Kluge et al. (2012) konnten unter Einsatz einer pumpenlosen av-ECCO₂R eine Intubationsvermeidung von 90% erreichen. Burki et al. (2013) und Del Sorbo et al. (2015) untersuchten prospektiv 9, respektive 25 COPD-Patienten mittels zweier unterschiedlicher vv-ECCO₂R Verfahren mit maximalen Blutflüssen <0.5 L/min sowie entsprechend geringeren Kanülen- und Membrangrößen. Sie konnten ebenfalls deutlich niedrigere Intubationsraten (0% respektive 12%) zeigen. Del Sorbo et al. schlossen Patienten mit dem *Risiko* eines NIV-Versagens ein und verglichen diese mit einer historischen Kontrollgruppe, die nur knapp zur Hälfte wegen eines NIV-Versagens intubiert wurde. Im Unterschied zur letztgenannten Studie wiesen die Studienpatienten der vorliegenden Untersuchung bei Einschluss *bereits ein manifestes NIV-Versagen auf* und wären ohne extrakorporales Verfahren mit großer Wahrscheinlichkeit intubiert worden.

Unterschiede im Studiendesign, der Patientencharakteristika, der verwendeten extrakorporalen Verfahren, die kleinen Fallzahlen und ein Selektionsbias durch zumeist retrospektiven Studieneinschluss erschweren die Interpretation der unterschiedlichen Intubationsraten in den untersuchten Studien.

In der vorliegenden Studienpopulation wurden 7 Patienten (24%) nach Beginn der extrakorporalen CO₂-Elimination aufgrund eines im Verlauf progredienten hypoxämischen respiratorischen Versagens intubiert. Vier Patienten wurden infolge von zähem Sekret intubiert, hiervon hatten zwei Patienten ein relevantes Larynxödem nach mehrfachen Bronchoskopien. Ein Patient wurde aufgrund einer alveolären Blutung notfallmäßig intubiert, ein Patient bei respiratorischer und hämodynamischer Instabilität im Rahmen einer akuten oberen gastrointestinalen Blutung und ein Patient bei akutem respiratorischen Versagen und hämodynamischer Instabilität. Für diese Patienten mit progredienter Hypoxämie reichte die Oxygenierungskapazität der vv-ECCO₂R nicht aus. Eine Intubation oder ein Wechsel auf größere Kanülen mit ausreichender Oxygenierungskapazität durch eine vv-ECMO, eventuell als Wach-ECMO ohne Intubation, wäre retrospektiv in diesen Fällen adäquater gewesen.

Eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Oxygenierungsindex vor ECCO₂R und der Intubationsrate war nicht nachweisbar (p=0.69).

Karagiannidis et al. (2014) konnten zeigen, dass vv-ECCO₂R Systeme mit Blutflüssen zwischen 1-2 L/min in Abhängigkeit von der Kanülengröße eine effektivere CO₂-Elimination leisteten als Systeme mit Blutflüssen <0.5 L/min. In der vorliegenden Studie lagen in der Gruppe der 4 Patienten, die trotz ECCO₂R aufgrund einer zunehmenden Hyperkapnie intubiert werden mussten, möglicherweise zusätzliche Faktoren wie etwa eine nicht optimierte NIV oder eine progrediente Membrandysfunktion vor. Ein Patient wurde im Rahmen einer Sekretproblematik durch muskuläre Erschöpfung intubiert, ein Patient bei Low-Flow Phänomen und fehlender Steigerungsmöglichkeit des Blutflusses nach iLA Active®-Anlage.

Bemerkenswert war, dass alle drei Patienten, die aufgrund einer ventilatorischen Insuffizienz infolge einer ambulant erworbenen Pneumonie mit mittelschwerer Hypoxämie (PaO₂/FiO₂ von 219, 140 und 237 mmHg) eingeschlossen wurden, sehr stabile klinische Verläufe zeigten und nicht intubiert werden mussten.

Der Patient mit akutem hyperkapnischem Versagen im Rahmen einer Lungenfibrose konnte unter Erhalt der Spontanatmung durch extrakorporale CO₂-Elimination nach 7 Tagen erfolgreich einer Lungentransplantation zugeführt werden. Neben vv-ECMO und av-ECCO₂R wurden auch vv-ECCO₂R Verfahren als Bridging für eine Lungentransplantation eingesetzt (Chiumello et al. 2015, Del Sorbo et al. 2012).

Schellongowski et al. (2014) erreichten bei 20 Patienten mit End-Stage Lungenerkrankung und akutem Atemversagen unter av- und vv-ECCO₂R eine Transplantationsrate von 95% sowie ein Krankenhaus- und Einjahresüberleben von 75, respektive 72%.

Mit einer Tracheotomierate von 31% in der ECCO₂R-Gruppe versus 55.2% in der Kontrollgruppe ($p=0.032$) konnte ein statistisch relevanter, aber nicht Prognoseverbessernder Unterschied nachgewiesen werden. Auch die Dauer der invasiven Beatmung war in der ECCO₂R-Gruppe kürzer mit im Mittel 7 Tagen versus 13 Tagen ($p=0.027$). Diese Ergebnisse hatten keine Auswirkungen auf Krankenhausliegedauer und Mortalität, möglicherweise auch bedingt durch die kleine Fallzahl der Studie.

4.2.2 Komplikationen

Die vorliegende Studie zeigt eine ECCO₂R-Device assoziierte Rate an schweren Komplikationen von 37.9% (COPD-Subgruppe 44%) und entspricht damit den Komplikationsraten anderer Studien zur Intubationsvermeidung unter ECCO₂R. Als Hauptkomplikationen unter ECCO₂R fanden Sklar et al. (2015) in ihrem systematischen Review insbesondere Blutungskomplikationen aufgrund der Antikoagulation oder aber Gefäßverletzungen im Rahmen der Kanülierung.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen ebenfalls hauptsächlich Blutungskomplikationen ohne Hinweise auf entgleiste Gerinnungsparameter. Möglicherweise spielen spezielle Gerinnungsstörungen, wie das erworbene Von-Willebrand-Syndrom (Heilmann et al. 2012, Kalbhenn et al. 2015), eine Thrombozytendysfunktion, eine Hyperfibrinolyse oder auch eine erworbene Faktor XIII-Defizienz eine ursächliche Rolle (Görlinger et al. 2012, Kalbhenn et al. 2015). Im Vergleich mit den Blutungskomplikationen unter vv-ECMO mit Inzidenzen einer intrazerebralen Blutung von 3.9-7.5% bei erwachsenen Patienten (Luyt et al. 2016, Paden et al. 2013) konnten in der vorliegenden Studie bei relativ kleiner Fallzahl keine intrazerebralen Blutungen unter iLA Active® nachgewiesen werden. Die Blutungsrate in der ECCO₂R-Gruppe lag signifikant höher als in der Kontrollgruppe (31.0 versus 6.9%). Der Anteil von Minor-Blutungen unterschied sich in Interventions- und Kontrollgruppe nicht wesentlich, möglicherweise bedingt durch einen hohen Anteil von antikoagulierten Patienten in der Kontrollgruppe (34.5%).

Thrombembolische Komplikationen waren selten (je ein Patient in Studien- und Kontrollgruppe), wie auch Clotting des iLA-Kreislaufes bei zwei Patienten (6.8%). Del Sorbo et al. (2015) beschrieben in ihrer Studie Clotting-Ereignisse des extrakorporalen Kreislaufes mit einer Rate von 24% und insgesamt 36% Geräte-assoziierte Komplikationen bei einem deutlich niedrigeren Blutfluss (255 ml/min) und kleineren Kathetern im Vergleich zur vorliegenden Studie. Die höhere Clotting-Rate unter Low-Flow Systemen kann pathophysiologisch mit dem Prinzip der Virchowschen Trias (Gefäßwandveränderungen, Verlangsamung des Blutstromes und Zunahme der Blutviskosität als Thromboseursache) erklärt werden.

Sharma et al. (2016) zeigten an einem Schweinemodell, dass bei Einsatz eines Low-Flow Device die regionale Citratantikoagulation der systemischen Antikoagulation mit unfraktioniertem Heparin über einen Zeitraum von 12 Stunden gleichwertig war. Diese vorläufige, tierexperimentelle Studie erfordert weitere klinische Studien, um den Stellenwert der Citratantikoagulation bei vv-ECCO₂R im Low-Flow Bereich in Hinblick auf Komplikationsrate und Outcome beurteilen zu können.

Möglicherweise kann auch ein besseres Monitoring der Gerinnung und eine differenzierte und individualisierte Antikoagulation Blutungs- und Clottingkomplikationen senken (Hartmann et al. 2015, Muntean 1999).

Der dokumentierte Transfusionsbedarf lag in der vorliegenden Studie bei 1.48 EK pro Patient und ECCO₂R-Verlauf gegenüber 0.38 EK pro Patient und Verlauf in der Kontrollgruppe. Agerstrand et al. (2015) setzten in einer retrospektiven Studie bei 38 ARDS Patienten mit ECMO ein Protokoll zur Transfusionsminimierung („Blood Conservation Protokoll“) mit Transfusionstrigger Hb 7g/dl, Ziel pTT 40-60s und Blutrückführung vor Dekanülierung ein. Sie beschrieben eine Blutungsrate von 26% mit 5% schweren Blutungen. Neben einer Transfusionsrate von im Median 1EK pro Patient und ECMO-Verlauf überlebten 74% der Patienten den ICU- und Krankenhausaufenthalt. Insgesamt wurden in ihrer Studie 24% der Patienten im Vergleich zu 37.9% in der ECCO₂R-Gruppe der vorliegenden Studie transfundiert. Mehrere Publikationen wiesen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Blutungskomplikationen, hoher Transfusionsrate und erhöhter Mortalität hin (ELSO Anticoagulation Guidelines 2014, Kim et al. 2015, Schmidt et al. 2013). Eine Assoziation der Blutungskomplikationen mit der Mortalität konnte in der vorliegenden Studie unter ECCO₂R nicht nachgewiesen werden (p=0.18), allerdings ist auch hier die geringe Fallzahl zu berücksichtigen.

Kanülierungs-assoziierte Gefäßverletzungen traten in der vorliegenden Studie bei Kanülengrößen von 22 und 24 Fr mit Nachweis eines retroperitonealen Hämatoms im Vergleich mit den Ergebnissen von Del Sorbo et al. (2015) selten auf. Sklar et al. (2015) führten in ihrem Review für die Low-Flow Verfahren eine Katheter-assoziierte Komplikationsrate an, die in manchen Studien vergleichbar mit der Anlage von Dialysekathetern war.

Der Clinic Pulmonary Infection Score (CPIS) veränderte sich in der vorliegenden Studie bei den Patienten in der Interventionsgruppe nicht wesentlich (vor ECCO₂R im Mittel 3.9 (Streuweite 0-11) im Vergleich zu 3.7 (0-7.6) für den gesamten Verlauf). Auch bei den 5 Patienten mit ventilatorischer Erschöpfung und Sekretnachweis lag der CPIS-Score im Mittel bei 5.6 Punkten unter ECCO₂R. Bickenbach et al. (2013) führten an, dass der CPIS Score > 6 Punkte als Verlaufsmonitoring nur in Kombination mit einem Erregernachweis im Atemwegsmaterial und erhöhten Biomarkern (PCT, CRP) aussagekräftig war und einen Hinweis auf Vorliegen einer Beatmungs-assoziierten Pneumonie geben kann.

4.2.3 Krankenhausliegedauer und Mortalität

Zwischen der ECCO₂R-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten sich keine Unterschiede in ICU- und Krankenhausliegedauer (im Mittel 26.7 versus 22.8 Tage und 35 versus 35.3 Tage), sowie Krankenhaus-, 28-Tage und 90-Tage Mortalität (20.7% in beiden Gruppen, 13.8 versus 20.7% und 24.1 versus 34.5%). Sklar et al. (2015) fanden in 3 Studien Angaben zu Krankenhausliegedauer und Mortalität: Del Sorbo et al. (2015) berichteten über eine signifikant reduzierte Krankenhausmortalität in der vv-ECCO₂R Gruppe versus der NIV-only Gruppe (8 respektive 35%). Abrams et al. (2013) beschrieben in ihrer Fallserie bei allen 5 Patienten ein ICU- und Krankenhausüberleben von 100%. Kluge et al. (2012) fanden keine relevanten Differenzen in der 28-Tage Mortalität und der 6-Monats Mortalität zwischen der av-ECCO₂R Gruppe und der IMV-Gruppe (19 versus 24% und 33 versus 33%). Im Vergleich mit Daten des Statistischen Bundesamtes Wiesbaden lag die Krankenhausmortalität der ECCO₂R-Gruppe in der vorliegenden Studie mit 20.7% (COPD-Subgruppe 24%) in einem niedrigen Bereich. Für das Jahr 2014 wurden diesbezüglich für veno-venöse extra-

korporale Verfahren unabhängig von Blutflusshöhe und Indikation altersabhängig eine Krankenhaussterblichkeit von 20% (jünger als 40 Jahre), 33% (40-60 Jahre) und 47% (älter als 60 Jahre) beobachtet (Karragianidis et al. 2016). Hinsichtlich der ICU- und Krankenhausliegedauer zeigten sich keine Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppen in den Studien von Kluge et al. (2012) und Del Sorbo et al. (2015). Auch hier erschweren unterschiedliche extrakorporale Verfahren und ein unterschiedliches Studiendesign den Vergleich.

Abbildung 8: Mobilisation eines Studienpatienten unter iLA Active®



Abb.8: Mobilisation eines Studienpatienten unter NIV-Beatmung und ECCO₂R (Veröffentlichung mit Zustimmung des Patienten)

Im Studienverlauf wurden zwei Drittel der Patienten unter ECCO₂R nicht sediert. Dies ermöglichte eine intensive Physiotherapie und Mobilisierung der Patienten (siehe Abb.8). In einer Fallserie mit 5 Patienten mit infektexazerbierter COPD konnten alle invasiv beatmeten Patienten innerhalb von 72 Stunden extubiert und unter ECCO₂R komplikationslos mobilisiert werden (Abrams et al. 2013).

Um hier die richtige Patientenauswahl zu treffen und Auswirkungen auf Liegezeiten, Mortalität und Kosten erfassen zu können, bedarf es zukünftig großer randomisierter Studien.

Hinsichtlich der Krankheitsschwere lag der mittlere SAPS II Score vor ECCO₂R bei 40.3, respektive 41.3 in der Kontrollgruppe. Kim et al. (2015) beschrieben in einer retrospektiven Single Center Studie mit Einschluß von 65 Patienten mit kardiopulmonaler Reanimation (CPR) unter va-ECMO/ECLS (54% der Patienten), va-ECMO (31%) und vv-ECMO (15%) den pre-ECMO SAPS II Score mit einem cut off von 80 Scorepunkten als einen weiteren Prognosefaktor für die 28- und die 90-Tage Mortalität. Er lag damit fast doppelt so hoch wie der mittlere pre-ECCO₂R SAPS II Score in der Interventionsgruppe der vorliegenden Studie mit 40.3 Scorepunkten.

4.3 Zeitpunkt der ECCO₂R-Anlage

Ein weiterer diskussionswürdiger Aspekt ist die Beobachtung, dass 43.2% der Studienpatienten die ECCO₂R-Kanülierung nach 21:00 Uhr oder an Wochenenden und Feiertagen erhielten. Dies erschwert die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den klinischen Alltag der Routineversorgung, insbesondere während Dienstzeiten mit reduzierter personeller Besetzung und knappen zeitlichen Ressourcen. Lee et al. (2015) zeigten, dass Kanülierungen im Rahmen einer extrakorporalen kardiopulmonalen Wiederbelebungsmaßnahme in Dienstzeiten und am Wochenende risikoreicher und mit einem reduzierten Überleben verbunden waren.

Anstelle einer Intubationsvermeidung bei Patienten mit akutem hyperkapnischem Atemversagen und NIV-Versagen kann hier auch die primäre Intubation erwogen werden, um durch die zeitnahe Anlage eines extrakorporalen Verfahrens unter optimierten Bedingungen eine frühe Extubation anzustreben und die Zeit der invasiven mechanischen Beatmung zu minimieren. Zusätzlich können bei dieser Strategie Patienten erkannt werden, die früh ein progredientes hypoxämisches Atemversagen entwickeln und von einem ECCO₂R-System nicht profitieren würden.

Abrams et al. (2013) untersuchten diesen Ansatz erfolgreich in einer prospektiven Pilotstudie mit 5 Patienten.

4.4 Limitationen der ECLAIR-Studie

Eine methodische Limitation der vorliegenden Studie liegt in den Kriterien des NIV-Versagens und der Intubationsindikation aufgrund ihres klinischen Beurteilungsspielraumes. Auch konnte die Indikation zur Intubation in der Kontrollgruppe retrospektiv nicht standardisiert werden. Bei einer Fall-Kontroll-Studie mit retrospektiv erhobener Kontrollgruppe ist ein Bias trotz erfolgter Adjustierung potentieller Störgrößen der Baseline-Variablen grundsätzlich nicht auszuschliessen. Die statistische Aussagekraft der Studie ist außerdem durch die kleine Fallzahl begrenzt.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende prospektive multizentrische Fallkontrollstudie hatte das primäre Ziel, Durchführbarkeit und Sicherheit der extrakorporalen CO₂-Elimination durch ein Pumpen-getriebenes veno-venöses Mid-Flow-System für die Intubationsvermeidung bei hyperkapnischen Patienten mit NIV-Versagen zu untersuchen. Zwischen 2012 und 2015 wurden 29 Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen, die Daten der Kontrollgruppe wurden retrospektiv erhoben. In den ersten 24 Stunden konnte durch den Einsatz des veno-venösen ECCO₂R-Systems der mittlere PaCO₂ von 82.8 mmHg auf 54.1 mmHg ($p < 0.001$) gesenkt werden, gleichzeitig normalisierten sich mittlerer pH und Atemfrequenz. Die Ergebnisse der COPD-Subgruppe unterschieden sich nicht wesentlich. Bei 62% dieser Patienten sowie 55% der Patienten in der COPD-Subgruppe wurde eine Intubation vermieden. Der klinische Verlauf war bei zahlreichen Patienten zum Zeitpunkt der Initiierung der ECCO₂R nicht ausreichend vorhersehbar. Diese Verläufe zeigen die Schwierigkeit, in einer Akutsituation die Entwicklung eines zusätzlichen hypoxämischen Atemversagens zu antizipieren. Eine im Vergleich mit der Kontrollgruppe verminderte Tracheotomierate um 24.2% und eine kürzere invasive Beatmungsdauer in der ECCO₂R-Gruppe führten zu keiner nachweisbaren Prognoseverbesserung. Die 28-Tage und 90-Tage Mortalitäten zeigten in der ECCO₂R- und

Kontrollgruppe mit 13.8 % versus 20.7% ($p=0.49$) und 24.1% versus 34.5% ($p=0.39$) keine statistisch signifikanten Unterschiede. ECCO₂R-assoziierte Komplikationen traten bei 13 Patienten (44,8%) auf, davon hatten 11 Patienten (37,9%) relevante Komplikationen. Neun Patienten (31%) zeigten schwere Blutungskomplikationen. Die relativ hohe Rate von relevanten ECCO₂R-assoziierten Komplikationen sollte zukünftig prospektiv mit den Komplikationsraten anderer extrakorporaler Systeme und mit den Komplikationsraten der invasiven Beatmung verglichen werden.

Diese noch experimentelle Therapiestrategie sollte derzeit im Rahmen von Einzelfallentscheidungen oder unter Studienbedingungen nur dort eingesetzt werden, wo eine ausreichende klinische Erfahrung vorliegt und ein adäquates Komplikationsmanagement möglich ist (Kluge 2016, Westhoff et al. 2016).

Summary: The primary aim of the present prospective multicentre case-control study was to evaluate the feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal by using a pump-driven veno-venous system (mid-Flow) for avoidance of intubation in hypercapnic patients with NIV-failure. Between 2012 and 2015, 29 patients were consecutively included in the study, the data of the control patients were collected retrospectively. By applying the ECCO₂R-system it was possible to reduce the mean PaCO₂ from 82.8 mmHg to 54.1 mmHg ($p<0.001$) in the first 24 hours, simultaneously the mean pH and breathing frequency returned back to normal. Intubation was avoided in 62% of these patients as well as in 55% of the patients of the COPD-subgroup. The clinical course after the time of the initiation of ECCO₂R was variable with respect to progressive hypoxemic respiratory failure and difficult to predict. A 24.2% lower rate of tracheostomy in the ECCO₂R-group in comparison with the control group and a shorter duration of invasive ventilation in the ECCO₂R-group was not associated with a better prognosis. The 28-day and 90-day mortality showed no statistically significant differences between the ECCO₂R- and control group (13.8% versus 20.7%, $p=0.49$) and 24.1% versus 34.5%, $p=0.39$). ECCO₂R-associated complications occurred in 13 patients (44.8%), 11 patients (37.9%) had major complications. Nine patients (31%) developed severe bleeding complications.

Future prospective studies are needed to compare the types and rates of complications between different extracorporeal systems and in comparison to complications of

invasive mechanical ventilation. The experimental treatment strategy evaluated in this study should currently only be applied under study conditions and/or in settings with sufficient clinical experience and full capability of adequate complication management (Kluge 2016, Westhoff et al. 2016)

6 Abkürzungen

AECOPD	engl.: Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Lung Disease
AF	Atemfrequenz
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
aPTT	engl.: activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	engl.: Acute Respiratory Distress Syndrome
ARDSnet	engl.: Acute Respiratory Distress Syndrome network
ARI	Akute Respiratorische Insuffizienz
ASB	engl.: Assisted Spontaneous Breathing
av	arterio-venös
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BE	engl.: Base Excess
BiPAP	engl.: Biphasic Positive Airway Pressure
BF	Blutfluss
BGA	Blutgasanalyse
BMI	engl.: Body Mass Index
BP	engl.: Blood Pump
CESAR	engl.: „Efficacy and economic assessment of Conventional ventilatory support versus Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure“ (Studie)
COPD	engl.: Chronic Obstructive Lung Disease
CPAP	engl.: Continuous Positive Airway Pressure
CPIS	engl.: Clinical Pulmonary Infection Score
CPR	engl.: Cardio-Pulmonary Resuscitation

CRF	engl.: Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CRRT	engl.: Continuous Renal Replacement Therapy
ECCO ₂ R	engl.: Extracorporeal CO ₂ Removal
ECLAIR	engl.: „Extracorporeal Lung Assist In Respiratory Failure“ (Studie)
ECLS	engl.: Extracorporeal Life Support
ECMO	engl.: Extracorporeal Membrane Oxygenation
E-CPR	CPR unter Einsatz einer va ECMO
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	engl.: „Extracorporeal Life Support Organisation“
FFP	engl.: Fresh Frozen Plasma
Fib	Fibrinogen
FiO ₂	engl.: Fraction of inspired Oxygen
FRC	engl.: Functional Residual Capacity
GCS	engl.: Glasgow Coma Scale
GF	Gasfluss
GOLD	engl.: „Global Organization for Lung Disease“
HAP	engl.: Hospital Aquired Pneumonia
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HFNOT	engl.: High Flow Nasal Oxygen Therapy
HIT	Heparin Induzierte Thrombozytopenie
ICU	engl.: Intensive Care Unit
IE	Internationale Einheit
iLA®	engl.: interventional Lung Assist
ILC	engl.: Inspiratory Lung Capacity -
IMV	engl.: Invasive Mechanical Ventilation
inf	inferior
INR	engl.: International Normalized Ratio
KISS	Krankenhaus Infektions Surveillance System
LFPPV	engl.: Low Frequency Positive Pressure Ventilation
LZ	Leukozyten
M oder ML	engl.: Membrane Lung - Gasaustauschmembran
m	männlich

MAP	engl.: Mean Arterial Pressure
MO	Membranoberfläche
MOV	Multiorganversagen
MV	Minutenvolumen
n	engl.: Number - Anzahl
NF-κB	engl.: Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B-Cells
NHI	engl.: National Health Institute
NIV	engl.: Non Invasive Ventilation
NO	Stickstoffmonoxid
OP	Operation
P	engl.: Pressure
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PALP®	engl.: Pump Assisted Lung Protection
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungsindex
P _{insp}	engl.: Pressure at inspiration
PBW	engl.: Predicted Body Weight
PCT	Procalcitonin
pECLA	engl.: pumpless Extracorporeal Lung Assist
P _{Plat}	engl.: Plateau Pressure
PDT	Perkutane Dilatationstracheotomie
PEEP	engl.: Positive Endexpiratory Pressure
PPSB	Prothrombinkomplekonzentrat
RAS	engl.: Respiratory Assist System
RCT	engl.: Randomized Clinical Trial
R-ED	engl.: Respiratory Electro Dialysis
rpm	engl.: rounds per minute
RQ	Respiratorischer Quotient = pro Zeiteinheit abgeatmetes CO ₂ / eingeatmetes O ₂ = VCO ₂ L/min/VO ₂ L/min = ca. 0.8 in Ruhe
RR _{sys}	Systolischer Blutdruck nach Riva Rocci
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	engl.: Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	engl.: Sequential Organ Failure Assessment Score

sup	superior
SUPERNOVA	engl.: „Strategy of ultraprotective lung ventilation with extra-corporeal CO ₂ removal for new-onset moderate to severe ARDS“ (Studie)
Temp	Temperatur
TLC	engl.: Total Lung Capacity
TV	Tidalvolumen
TZ	Thrombozytenkonzentrat
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V	Volumen
va	veno-arteriell
VAP	engl.: Ventilator Associated Pneumonia
VAT	Ventilator-assoziierte Tracheobronchitis
VC	engl.: Vital Capacity
VIDD	engl.: Ventilator Induced Diaphragm Dysfunction
VILI	engl.: Ventilator Induced Lung Injury
VT	Ventrikuläre Tachykardie
vv	veno-venös
w	weiblich

7 Literaturverzeichnis

Abrams DC, Brenner K, Burkart KM, Agerstrand CL, Thomashow BM, Bacchetta M, Brodie D (2013) Pilot study of extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate extubation and ambulation in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc.* 10(4):307-314.

Abrams D, Brodie D (2013) Emerging indications for extracorporeal membrane oxygenation in adults with respiratory failure. *Ann Am Thoracic Soc.* 10(4):371-377.

Abrams DC, Prager K, Blinderman CD, Burkart KM, Brodie D (2014) Ethical dilemmas encountered with the use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Chest.* 145:876-882.

Agerstrand CL, Bacchetta MD, Brodie D (2014) ECMO for adult respiratory failure: current use and evolving applications. *ASAIO Journal.* 60:255-262.

Agerstrand CL, Burkart KM, Abrams DC, Bacchetta MD, Brodie D (2015) Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg.* 99(2):590-595.

Ajemian MS, Nirmul GB, Anderson MT, Zirlen DM, Kwasnik FM (2001) Routine fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing following prolonged intubation: implication for management. *Arch Surg.* 136(4):434-437.

Andrews PL, Sadowitz B, Kollisch-Singule M, Satalin J, Roy S, Snyder K, Gatto LA, Nieman GF, Habashi NM (2015) Alveolar instability (atelectrauma) is not identified by arterial oxygenation predisposing the development of an occult ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Medicine Experimental.* 3:16.DOI:1186/s40635-015-0054-1 (03.08.2015).

Andriolo BN, Andriolo RB, Saconato H, Atallah AN, Valente O (2015) Early versus late tracheostomy for critically ill patients. The cochrane database of systemic reviews.(1) Art.No.:CD007271.DOI:10.1002/14651858.CD007271 (10.11.2016).

Angus DC (2013) When should a mechanically ventilated patient undergo tracheostomy? JAMA Ed. 309(20):2163-2164.

ARDS network (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 342(18):1301-1308.

Baker A, Richardson D, Craig G (2012) Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO₂R) in respiratory failure: an overview, and where next? JICS. 13(3):232-237.

Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewelka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS (2013) Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂removal versus „conventional“ protective ventilation (6ml/kg) in severe ARDS. The prospective randomized Xtravent-study. Intensive Care Med. 39:847-856.

Bein T, Weber-Carstens S, Herridge M (2015) Extracorporeal life support, ethics, and questions at the bedside: how does the end of the pathway look? Intensive Care Med. DOI 10.1007/s00134-015-3696-2 (10.11.2015).

Bickenbach J, Marx G (2013) Diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients: what ist he meaning of the CPIS? Minerva Anesthesiol. 79:1406-1414.

Böttcher W, Alexi- Meskishvili VV, Hetzer R. (2000) Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation. Isolierte Organperfusion im 19. Jahrhundert. Z Herz-Thorax-Gefäßchirurgie. 14(3):93-99, Seite 95 Abb.5a.

Braune S, Kienast S, Hadem J, Wiesner O, Wichmann D, Nierhaus A, Simon M, Welte T, Kluge S (2013) Safety of percutaneous dilatational tracheostomy in patients on

extracorporeal lung support. Intensive Care Med. DOI: 10.1007/s00134-013-3023-8 (12.12.2015).

Braune S, Kluge S (2012) Update Tracheotomie. Med Klin Intensivmed Notfmed. 107:543-547.

Braune S, Kluge S (2013) Extracorporeal lung support in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Minerva Anesthesiol. 79:934-943.

Brenner K, Abrams DC, Agerstrand CL, Brodie D (2014) Extracorporeal carbon dioxide removal for refractory status asthmaticus: experience in distinct exacerbation phenotypes. Perfusion. 29(1):26-28.

Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, Isabey D, Harf A (1995) Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 333:817-822.

Brochard L, Martin GS, Blanch L, Pelosi P, Belda FJ, Jubran A, Gattinoni L, Mancebo J, Ranieri VM, Richard JCM, Gommers D, Vieillard-Baron A, Pesenti A, Jaber S, Stenqvist O, Vincent JL (2012) Clinical review: respiratory monitoring in the ICU - a consensus of 16. Critical Care. 16:219.

Brodie D, Bacchetta M (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. N Engl J Med. 365:1905-1914.

Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F, Becker H, Randerath WJ, Stieglitz S, Hagmeyer L, Priegnitz C, Pfeifer M, Blaas SH, Putensen C, Theuerkauf N, Quintel M, Moerer O (2013) A novel extracorporeal CO₂ removal system. Results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. CHEST. 143(3):678-686.

Camporota L, Barrett N (2016) Current applications for the use of extracorporeal carbon dioxide removal in critically ill patients. Biomed Res Int. DOI:10.1155/2016/9781695 (04.05.2016).

Carratu P, Bonfitto P, Dragonieri S, Schettini F, Clemente R, Di Gioia G, Loponte L, Foschino Barbaro MP, Resta O (2005) Early and late failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. *Eur J Clin Invest.* 35(6):404-409.

Chandra D, Stamm JA, Taylor B, Ramos RM, Satterwhite L, Krishnan JA, Mannino D, Sciurba FC, Holguin F (2012) Outcomes in noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med.* 185(2):152-159.

Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Del Sorbo L (2015) Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Critical Care.* 19:19 DOI:10.1186/s13054-014-0687-7 (10.01.2016).

Confalonieri M, Garuti G, Cattaruzza MS, Osborn JF, Antonelli M, Conti G, Kodric M, Resta O, Marchese S, Gregoretti C, Rossi A on behalf of the Italian noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) study group (2005) A chart of failure risk for noninvasive ventilation in patients with COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 25:348-355.

Conti G, Antonelli M, Navalesi P, Rocco M, Bui M, Spadetta G, Meduri GU (2002) Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med.* 28:1701-1707.

Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson Ch, Thille AW (2013) Noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure: intubation rate in an experienced unit. *Respir Care.* 58:2045-2052.

Contou D, Coudroy R, Thille AW (2015) Acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: who are the patients most at risk for intubation? *Crit Care Med.* 43:e261.

Contreras M, Masterson C, Laffey JG (2015) Permissive hypercapnia: what to remember. *Curr Opin Anesthesiol.* 28(1):26-37.

Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA (2012) Bench to bedside review: Extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. Crit Care. 16:232. DOI: 10.1186/cc11356 (08.12.2015).

Crotti S, Lissoni A, Tubiolo D, Azzari S, Tarsia P, Caspani L, Gattinoni L (2012) Artificial lung as an alternative to mechanical ventilation in COPD exacerbation. Eur Respir J. 39(1):212-215.

Dahlhoff K, Abele-Horn M, Andreas S, Bauer T, von Baum H, Deja M, Ewig S, Gastmeier P, Gatermann S, Gerlach H, Grabein B, Höffgen G, Kern MV, Kramme E, Lange C, Lorenz J, Mayer K, Nachtigall I, Pletz M, Rohde G, Rosseau S, Schaaf B, Schaumann R, Schreiter D, Schütte H, Seifert H, Sitter H, Spies C, Welte T (2012) Epidemiologie, Diagnose und Therapie erwachsener Patienten mit nosokomialer Pneumonie. S3 Leitlinie AWMF-Register Nr. 020/013. (Gültigkeit verlängert bis 30.09.2017) Pneumologie. 66:707-765.

David S, Wiesner O (2016) Das hypoxämische Lungenversagen. Med Klin Intensivmed Notfmed. 111:186-195.

Decramer M, Vogelmeier C, Agusti AG et al. Global Initiative for chronic obstructive lung disease, Inc. (2016) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2016. GOLD Report at www.goldcopd.org (17.05.2016).

Del Sorbo L, Boffini M, Rinaldi M, Ranieri VM (2012) Bridging to lung transplantation by extracorporeal support. Minerva Anesthesiol. 78:243-250.

Del Sorbo L., Pisani L, Filippini C, Fanelli V, Fasano L, Terragni P, Dell'Amore A, Urbino R, Mascia L, Evangelista A, Antro C, D'Amato R, Sucre MJ, Simonetto U, Persico P, Nava S, Ranieri VM (2015) Extracorporeal CO₂ removal in hypercapnic patients at risk of noninvasive ventilation failure: a matched cohort study with historical control. Crit Care Med. 43:120-127.

Del Sorbo L, Fan E, Nava S, Ranieri VM (2016) ECCO₂R in COPD exacerbation only for the right patients and with the right strategy. *Intensive Care Med.* 42(11):1830-1831.

ELSO Guidelines for cardiopulmonary extracorporeal life support. Extracorporeal Life Support Organisation. Version 1.3 November 2013:1-17. www.elsonet.org (10.03.2016).

ELSO Adult respiratory failure supplement to the ELSO general guidelines. Version 1.3 December 2013:1-10. www.elsonet.org (10.03.2016).

ELSO Anticoagulation Guideline Extracorporeal Life Support Organisation. 2014:1-24. www.elsonet.org (10.03.2016).

Emery MJ, Eveland RL, Min JH, Hildebrandt J, Swenson ER (2013) CO₂ relaxation of the rat lung parenchymal strip. *Respir Physiol Neurobiol.* 186:33-39.

Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ (2014) Extracorporeal membrane oxygenation in adult: a review of anticoagulation and transfusion. *Anesth Analg.* 118(4):731-743.

Esteban A, Anzueto A, Frutos-Vivar F, Alía I, Ely EW, Brochard L, Stewart TE, Apezteguía C, Tobin MS, Nightingale P, Matamis D, Pimentel J, Abroug F (2004) Outcome of older patients receiving mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 30:639-646.

Fanelli V, Ranieri M, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, Moran I, Parrilla F, Costamagna A, Gandiosi M, Combes A (2016) Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Critical Care.* 20:36. DOI: 10.1186/s13054-016-1211-y (10.05.2016).

Ferrer M, Sellarés J, Valencia M, Camillo A, Gonzales G, Badia JR, Nicolas JM, Torres A (2009) Non-invasive ventilation in hypercapnic patients with chronic respiratory disorders: randomised controlled trial. *Lancet.* 374:1082-1088.

Fischer S, Simon AR, Welte T, Hoeper MM, Meyer A, Tessmann R, Gohrbandt B, Gottlieb J, Haverich A, Strueber M (2006) Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. J Thoracic Cardiovasc Surg. 131:719-723.

Fischer S, Hoeper MM, Bein T, Simon AR, Gottlieb J, Wisser W, Frey L, Raemdonck DV, Welte T, Haverich A, Strueber M (2008) Interventional lung assist: A new concept of protective ventilation in bridge to lung transplantation. ASAIO Journal. 54:3-10.

Fiorino S, Bacchi-Reggiani L, Detotto E, Battilana M, Borghi E, Denitto C, Dickmans C, Facchini B, Moretti R, Parini S, Testi M, Zamboni A, Cuppini A, Pisani L, Nava S (2015) Efficiency of non-invasive mechanical ventilation in the general ward in patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted for hypercapnic acute respiratory failure and pH<7.35: a feasibility pilot study. Internal Med Journal. 45(5):527-537.

Fitzgerald M, Millar J, Blackwood B, Davies A, Brett SJ, McAuley DF, McNamee JJ (2014) Extracorporeal carbon dioxide removal for patients with acute respiratory failure secondary to the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. Critical Care. 18(3):222.

Forster C, Schriewer J, John S, Eckardt KU, Willam C (2013) Low-flow CO₂ removal integrated into a renal replacement circuit can reduce acidosis and decrease vasopressor requirements. Crit Care. 17(4):R154.

Funk GC, Anders S, Breyer MK, Burghuber OC, Edelmann G, Heindl W, Hinterholzer G, Kohansal R, Schuster R, Schwarzmaier-D'Assie A, Valentin A, Hartl S (2010) Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. Eur Respir J. 35:88-94.

Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, Iapichino G, Samaja M, White D, Pierce J (1978) Low-Frequency Positive Pressure Ventilation with Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (LFPPV-ECCO₂R): An Experimental Study. Anesth Analg. 57:470-477.

Gattinoni L, Pesenti A, Pelizzola A, Caspani ML, Iapichino G, Agostoni A, Damia G, Kolobow T (1981) Reversal of terminal acute respiratory failure by Low-Frequency Positive Pressure Ventilation with Extracorporeal Removal of CO₂ (LFPPV-ECCO₂R). *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. Vol XXVII:289-293.

Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Iapichino G, Romagnoli G, Uziel L, Agostoni A, Kolobow T, Damia G (1986) Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*. 256:881-886.

Godet T, Combes A, Zogheib E, Jabaudon M, Futier E, Slutsky AS, Constantin JM (2015) Novel CO₂ removal device driven by a renal-replacement system without hemofilter. A first step experimental validation. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 34:135-140.

Görlinger K, Bergmann L, Dirkmann D (2012) Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 26:179-198.

Güldner A, Kiss T, Bluth T, Uhlig C, Braune A, Carvalho N, Quast T, Rentzsch I, Huhle R, Spieth P, Richter T, Saddy F, Rocco PRM, Kasper M, Koch T, Pelosi P, Gama De Abreu M, D.E.S.A. (2015) Effects of ultraprotective ventilation, extracorporeal carbon dioxide removal, and spontaneous breathing on lung morphofunction and inflammation in experimental severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 122:631-646.

Gramaticopolo S, Chronopoulos A, Piccinni P, Nalesso F, Brendolan A, Zanella M, Cruz DB, Ronco C (2010) Extracorporeal CO₂ removal - a way to achieve ultra-protective mechanical ventilation and lung support: the missing piece of multiple organ support therapy. In: Ronco C, Bellomo R, McCullough PA (Hrg) *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*. Karger Verlag Basel. Vol. 165:174-184.

Hajizadeh N, Goldfeld K, Crothers K (2015) What happens to patients with COPD with long term oxygen treatment who receive mechanical ventilation for COPD

exacerbation? A 1-year follow-up study. *Thorax*; 70:295-296. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-205248 (03.06.2016).

Hartmann M, Boehm O, Koch A, Loer S, Zacharowski K (2015) Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation. *Kardiotechnik*. 2:43-48.

Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, Berchthold-Heiz M, Schlensak C, Zieger B (2012) Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med*. 38 (1):62-68.

Hermann A, Staudinger T, Bojic A, Riss K, Wohlfarth P, Robak O, Sperr WR, Schellongowski P (2014) First experience with a new miniaturized pump-driven venovenous extracorporeal CO₂ removal system (iLA Active): a retrospective data analysis. *ASAIO*. J60:432-347.

Hermann A, Riss K, Schellongowski P, Bojic A, Wohlfarth P, Robak O, Sperr WR, Staudinger T (2015) A novel pump-driven veno-venous gas exchange system during extracorporeal CO₂-removal. *Intensive Care Med*. DOI:10.1007/s00134-015-3957-0 (14.05.2016).

Hess DR (2012) The role of noninvasive ventilation in the ventilator discontinuation process. *Respir Care*. 57(10):1619-1625.

Hosokawa K, Nishimura M, Egi M, Vincent JL (2015) Timing of tracheostomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Critical Care*. 19:424. DOI:10.1186/s13054-015-1138-8 (10.11.2016).

Jaber S, Jung B, Matecki S, Petrof BJ (2011) Clinical review: Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction - human studies confirm animal model findings! *Critical Care*. 15:206.

Jackson DL, Proudfoot CW, Kimberley FC, Walsh T (2010) A systematic review of the impact of sedation practice in the ICU on resource use, costs and patient safety. *Critical Care*. 14:R59.

Jaitovich A, Angulo M, Lecuona E, Dada LA, Welch LC, Cheng Y, Gusarova G, Ceco E, Liu C, Shigemura M, Barreiro E, Patterson C, Nader GA, Sznajder JI (2015) High CO₂ levels cause skeletal muscle atrophy via AMP-activated Kinase (AMPK), FoxO3a Protein, and Muscle-specific Ring Finger Protein 1 (MuRF1). J Biol Chemistry. 290(14):9183-9194. DOI: 10.1074/jbc.M114.625715 (05.12.2015).

Kabitz HJ, Windisch W, Schönhofer B (2013) Ventilator induzierter Zwerchfellschaden: ein Update. Understanding Ventilator-Induced Diaphragmatic Dysfunction (VIDD): progress and advances. Pneumologie. 67:435-441.

Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R (2015) 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. 30(8):675-682.

Karagiannidis C, Phillip A, Buchwald D (2013) Extrakorporaler Gasaustausch. Dtsch Med Wochenschr. 138:188-191.

Karagiannidis C, Kampe KA, Sipmann FS, Larsson A, Hedenstierna G, Windisch W, Mueller T (2014) Veno-venous extracorporeal CO₂ removal for the treatment of severe respiratory acidosis: pathophysiological and technical considerations. Crit Care. 18: R 124.

Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Phillip A, Bein T, Müller T, Windisch W (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. Intensive Care Med. DOI: 10.1007/s00134-016-4273-z (06.07.2016).

Karsten J, Heinze H (2016) Beatmung als Trigger für Organdysfunktion und Sepsis. Med Klin Intensivmed Notfmed. 111(2):98-106.

Kim IK, Lee HS, Kim HS, Ha SO, Lee WY, Park SJ, Lee SH, Lee TH, Seo JY, Choi HH, Park KT, Han SJ, Hong KS, Hwang SM, Lee JJ (2015) The pre-ECMO simplified acute physiology score II as a predictor for mortality in patients with initiation ECMO support at the emergency department with acute circulatory and/or respiratory failure:

a retrospective study. Scand J of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine. 23:59. DOI 10.1186/s13049-015-0135-x (15.01.2016).

Kluge S (2008) Perkutane Dilatationstracheotomie bei langzeitbeatmeten Intensivpatienten – Habilitationsschrift, Universität Hamburg-Eppendorf.

Kluge S (2016) ARDS - Extrakorporaler Lungenersatz, Airway-Management. In: Kluge S, Pohl J, Welte T, Tacke F (Hrg) Handbuch Intensivmedizin 2016, med publico GmbH. Kapitel 5:1-34.

Kluge S, Braune S, Engel M, Nierhaus A, Frings D, Ebelt H, Uhrig A, Metschke M, Wegscheider K, Suttrop N, Rousseau S (2012) Avoiding invasive mechanical ventilation by extracorporeal carbon dioxide removal in patients failing noninvasive ventilation. Intensive Care Med. 38:1632-1639.

Köhnlein T, Schönheit-Kenn U, Winterkamp S, Welte T, Kenn K (2009) Noninvasive ventilation in pulmonary rehabilitation of COPD patients. Respir Med. 103(9):1329-1336.

Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T (2014) Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomized, controlled clinical trial. Lancet. 2(9):698-705.

Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE (1977) Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. Anesthesiology. 46(2):138-141.

Krüger A, Wilhelm W, Becker A (2013) Scores, DRG und Qualitätssicherung. In Hrsg. Wilhelm W Praxis der Intensivmedizin. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin-Heidelberg. Kapitel 23.1: 335, 338.

Küstermann J, Brederlau J (2012) Lungenersatzverfahren - Einsatz und Management extrakorporaler Lungenersatzverfahren. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 47:646-653.

Kreppein U, Litterst P, Westhoff M (2016) Hyperkapnisches Atemversagen - Pathophysiologie, Beatmungsindikationen und –durchführung. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 111:196-201.

Lebiedz P, Kluge S, Braune S (2016) Extrakorporale Lungenunterstützung beim hyperkapnischen Lungenversagen. *Der Pneumologe.* DOI: 10.1007/s10405-016-0072-z (10.10.2016).

Lee DS, Chung CR, Jeon K, Park CM, Suh CY, Song YB, Hahn JY, Choi SH, Choi JH, Gwon HC, Yang JH (2016) Survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation on weekends in comparison with weekdays. *Ann Thorac Surg.* 101:133-140.

Lele EE, Hantos Z, Bitay M, Szivós B, Bogáts G, Peták F, Babik B (2011) Bronchoconstriction during alveolar hypocapnia and systemic hypercapnia in dogs with a cardiopulmonary bypass. *Respir Physiol Neurobiol.* 175:140-145.

Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia ME, Budak MT, Rothenberg P, Zhu J, Sachdeva R, Sonnad S, Kaiser LR, Rubinstein NA, Powen SK, Shrager JB (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. *N Engl J Med.* 358(13):1327-1335.

Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS (2014) Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 174:1982-1993.

Ludwig C und Schmidt A. (1868) Das Verhalten der Gase, welche mit dem Blut durch den reizbaren Säugethiermuskel strömen. Aus dem physiologischen Institut. Berichte über die Verhandlungen der Königlich-Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Mathematisch-Physische Classe. 20:12-72.

Luyt CE, Bréchet N, Demondion P, Jovanovic T, Hékimian G, Lebreton G, Nieszkowska A, Schmidt M, Trouillet JL, Leprince P, Chastre J, Combes A (2016) Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 42(5):897-907.

Mani RK, Schmidt W, Lund LW, Herth FJF (2013) Respiratory dialysis for avoidance of intubation in acute exacerbation of COPD. *ASAIO Journal*. DOI:10.1097/MAT.0000000000000004 (29.04.2016).

McCool FD, Tzelepis GE (2012) Dysfunction of the diaphragm. *N Engl J Med.* 366:932-942.

Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJM (2009) Ventilator-associated pneumonia and mortality: A systematic review of observational studies. *Crit Care Med.* 37:2709-2718.

Menzies R, Gibbons W, Goldberg P (1989) Determinants of weaning and survival among Patients with COPD who require mechanical ventilation for akute respiratory failure. *Chest.* 95(2):398-405.

Michels G, Motzko M (2015) Dysphagiemanagement in der internistischen Intensivmedizin. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 110:174-181.

Moretti M, Cilione C, Tampieri A, Fracchia C, Marchioni A, Nava S (2000) Incidence and causes on non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax.* 55:819-825.

Morimont P, Guiot G, Desaire T, Tchana-Sato V, Janssen N, Cagnina A, Hella D, Blaffard F, Defraigne JO, Lambermont B (2015) Veno-venous extracorporeal CO₂removal improves pulmonary hemodynamics in a porcine ARDS model. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 59:448-456.

Muntean W (1999) Coagulation and anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs.* 23(11):979-983.

Nava S, Hill N (2009) Non invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 374:250-259.

Nierhaus A, Frings DP, Braune S, Baumann HJ, Schneider C, Wittenburg B, Kluge S (2011) Interventional lung assist enables lung protective mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol*. 77:797-801.

Ontario Ministry of Health and Long-Term Care: Medical Advisory Secretariat. (2010) Extracorporeal lung support technologies-bridge to recovery and bridge to lung transplantation in adult patients: an evidence based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 10(5):1-46. (10.03.2016).

http://www.gov.on.ca/english/providers/program/mas/tech/reviews/pdf/rev_lung_support_20100416.pdf.

Paden LM, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR on behalf of the ELSO Registry (2013) Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO Journal*. 59:202-210.

Parson EC, Hough CL, Seymour CW, Cooke CR, Rubenfeld GD, Watkins TR for the NHLBI ARDS Network (2011) Red blood cell transfusion and outcomes in patients with acute lung injury, sepsis and shock. *Critical Care*. 15:R221.

Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D for the CESAR trial collaboration (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR), a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 374:1351-1363.

Pesenti A, Patroniti N, Fumagalli R (2010) Carbon dioxide dialysis will save the lung. *Crit Care Med*. 38:549-554.

Petrof BJ, Hussain SN (2016) Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction: what have we learned? *Curr Opin Crit Care*. 22:67-72.

Petzoldt M, Braune S, Bittmann I, Kluge S (2012) Rescue therapy with a pumpless extracorporeal lung assist device in a patient with acute interstitial lung disease and severe refractory hypercapnia. *Respir Care*. 57(2):293-297.

Protti A, Andreis DT, Milesi M, Iapichino GE, Monti M, Comini B, Pugin P, Melis V, Santini A, Dondossola D, Gatti S, Lombardi L, Votta E, Carlesso E, Gattinoni L (2015) Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Medicine Experimental*. 3:34. DOI 10.1186/s40635-015-0070-1 (12.01.2016).

Reichenberger F, Mayer K, Walrath HD (2010) Grundlagen von Ventilation, Perfusion und Diffusion. In: Bein T, Pfeifer M (Hrsg). *Intensivbuch Lunge. Von der Pathophysiologie zur Strategie der Intensivtherapie*. Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin. 2. Auflage. Kapitel 1:17.

Rosseau S, Schütte H, Suttrop N (2013) Ventilatorassoziierte Pneumonie. *Internist*. 54:954-962.

Sangalli F, Marzorati Ch, Rana NK (2014) History of Extracorporeal Life Support. In: Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (Hrsg). *ECMO-Extracorporeal Life Support in Adults*. Springer Verlag Milan, Heidelberg, New York, Dordrecht, London. Kapitel 1:3-10. (eBook). DOI 10.1007/978-88-470-5427-1 (08.04.2016).

Scaravilli V, Zanella A, Sangalli F, Patroniti N (2014) Basic Aspects of Physiology During ECMO Support. In: Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A (Hrsg) *ECMO-Extracorporeal Life Support in Adults*. Springer Verlag Milan, Heidelberg, New York, Dordrecht, London. Kapitel 3:19-35. Abb. Seite 24 (eBook). DOI 10.1007/978-88-470-5427-1 (08.04.2016).

Schellongowski P, Riss K, Staudinger T, Ullrich R, Krenn CG, Sitzwohl C, Bojic A, Wohlfarth P, Sperr WR, Rabitsch W, Aigner C, Taghavi S, Jaksch P, Klepetko W, Lang G (2014) Extracorporeal CO₂ removal as bridge to lung transplantation in life-threatening hypercapnia. *Transpl Int*. 28:297-304.

Schepens T, Verbrugghe W, Dams K, Corthouts B, Parizel PM, Jotens PG (2015) The course of diaphragm atrophy in ventilated patients assessed with ultrasound: a longitudinal cohort study. *Critical Care*. 19:422.

Schönhofer B, Euteneuer S, Nava S, Suchi S, Köhler D (2002) Survival of mechanically ventilated patients admitted to a specialized weaning centre. *Intensive Care Med*. 28:908-916.

Schönhofer B, Geiseler J, Dellweg D, Moerer O, Barchfeld T, Fuchs H, Karg O, Rosseau S, Sitter H, Weber-Carstens S, Westhoff M, Windisch W (2014) Prolongiertes Weaning S2k-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. AWMF-Register-Nr.020/015. *Pneumologie*; 68:19-75.

Schönhofer B (2015) Nichtinvasive Beatmung beim Patienten mit persistierender Hyperkapnie. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 110:182-187.

Schmidt M, Tachon G, Devillier C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet LJ, Chastre J, Leprince P, Combes A (2013) Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*. 39:838-846.

Schmidt M, Hodgson C, Combes A (2015) Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Critical Care*. 19:19.
DOI: 10.1186/s13054-015-0806-z (05.02.2016).

Schulman S, Kearon C on behalf of the subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardisation committee of the international society on thrombosis and haemostasis (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 3:692-694.

Sharma AS, Weerwind PW, Bekers O, Wouters EM, Maessen JG (2016) Carbon dioxide dialysis in a swine model utilizing systemic and regional anticoagulation Intensive Care Medicine Experimental. 4:2.
DOI:10.1186/s40635-016-0076-3 (31.05.2016).

Simon M, Metschke M, Braune SA, Püschel K, Kluge S (2013) Death after percutaneous dilational tracheostomy: a systematic review and analysis of risk factors. Critical Care. 17:R258.

Sklar MC, Beloncle F, Katsios CM, Brochard L, Friedrich JO (2015) Extracorporeal carbon dioxide removal in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Intensive Care Med.
DOI: 10.1007/s00134-015-3921-z (05.12.2015).

Spinelli E, Crotti S, Zacchetti L, Bottino N, Berto V, Russo R, Chierichetti M, Protti A, Gattinoni L (2013) Effect of extracorporeal CO₂ removal on respiratory rate in spontaneously breathing patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. Critical Care. 17(Suppl 2):P128.
DOI 10.1186/cc12066 (28.04.2016).

Stefan MS, Nathanson BH, Higgins TL, Steingrub JS, Lagu T, Rothberg MB, Lindenauer PK (2015) Comparative effectiveness of noninvasive and invasive ventilation in critically ill patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Crit Care Med; 43:1386-139.

Sung Ko B, Ahn S, Soo Lim K, Kim WY, Lee YS, Lee JH (2015) Early failure of noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease with acute hypercapnic respiratory failure. Int Emerg Med. DOI: 10.1007/s11739-015-1293-6 (07.12.2015).

Terragni PP, Del Sorbo L, Marcia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano Ch, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM (2009) Tidal volume lower than 6ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. Anesthesiology. 111:826-835.

Tremblay LN, Slutsky AS (2006) Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.* 32: 24-33.

Ward NS, Dushay KM (2008) Clinical concise review: Mechanical ventilation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 36:1614-1619.

Westhoff M, Schönhofer B, Neumann P, Bickenbach J, Barchfeld T, Becker H, Dubb R, Fuchs H, Heppner HJ, Janssens U, Jehser T, Karg O, Kilger E, Köhler H-D, Köhnlein T, Max M, Meyer FJ, Müllges W, Putensen C, Schreiter D, Storre JH, Windisch W (2015) Nichtinvasive Beatmung als Therapie der akuten respiratorischen Insuffizienz. S3-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin AWMF-Register-Nr. 020/004. *Pneumologie.* 69:719-756.

Westhoff M, Bachmann M, Braune S, Karagiannidis C, Kluge S, Lepper PM, Müller T, Schönhofer B (2016) Schweres hyperkapnisches Atemversagen bei akuter COPD-Exazerbation: Stellenwert von Beatmung und ECCO₂R. *Dtsch Med Wochenschr.* 141:1758-1762.

Wildeboer-Venema F (1980) The influence of temperature and humidity upon the isolated surfactant film of the dog. 39:63-71.

Young D, Harrison DA, Cuthbertson Bh, Rowan K (2013) Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation. The TracMan Randomized Trial. *JAMA.* 309(20):2121-2129.

Zanella A, Castagna L, Salerno D, Scaravilli V, Abd S, Deab EAES, Magni F, Giani M, Mazzola S, Albertini M, Patroniti N, Mantegazza F, Pesenti A (2015) Respiratory electro dialysis: a novel, highly efficient, extracorporeal CO₂ removal technique. *AJRCCM.* DOI:10.1164/rccm.201502-0289OC (05.01.2016).

Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morries AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr

(1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA. 242(20):2193-2196.

Zieske J, Böhne S (2014) Dysphagie-Management im Akut-und Langzeitverlauf bei kritisch kranken intensivpflichtigen Patienten. Med Klin Intensivmed Notfmed. 109:516-525.

Vorabpublikation

Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M, Verbrugge S, Frings D, Nierhaus A, Wegscheider K, Kluge S (2016) The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. Intensive Care Med; 42:1437-1444.

8 Verzeichnis der Abbildungen, Grafiken und Tabellen

Abbildungen:	Seite
Abb. 1: Messung der Zwerchfelldicke im Ultraschall	19
Abb. 2: Geschlossener extrakorporaler Kreislauf nach Jacobj 1890	23
Abb. 3: Schematischer Kreislauf einer veno-venösen ECMO und eines veno-venösen ECCO ₂ R-Systems	31
Abb. 4: Schematischer Kreislauf eines arterio-venösen ECCO ₂ R-Systems	32
Abb. 5: Extrakorporale Lungenunterstützungssysteme im Mid- und Low-Flow Bereich	33
Abb. 6: Das iLA Active®-System	43
Abb. 7: Einzel-und Doppellumenkanülen	44
Abb. 8: Mobilisation eines Studienpatienten unter iLA Active®	82
 Grafiken:	
Grafik 1: Screening und Einschluß der Studienpatienten (n=29)	59
Grafik 2: Physiologische respiratorische Parameter für die Interventions-Gruppe vor und unter 24 Stunden ECCO ₂ R (n=29)	63
Grafik 3: Physiologische respiratorische Parameter der Subgruppe COPD vor und unter 24 Stunden ECCO ₂ R (n=25)	112
 Tabellen:	
Tab. 1: Klinische Daten und Beatmungsparameter vor ECCO ₂ R (n=29)	61
Tab. 2: Begleiterkrankungen der Patienten (n=29)	62
Tab. 3: Kanülenkonfiguration und Membranwechsel (n=29)	64
Tab. 4: Individuelle Intubationsursachen in der ECCO ₂ R Gruppe (n=29)	67
Tab. 5: Komplikationen unter ECCO ₂ R und in der Kontrollgruppe (n=29)	69
Tab. 6: Klinischer Verlauf und Outcome der Patienten (n=29)	71
Tab. 7: Diagnosen, Intubation und Komplikationen unter ECCO ₂ R (n=29)	73
Tab. 8: Individueller Verlauf und Outcome der ECCO ₂ R-Gruppe (n=29)	75

Tabellen der Subgruppe COPD (n=25) im Anhang:

Tab. 9: Klinische Daten und Beatmungsparameter vor ECCO ₂ R (n=25)	113
Tab.10: Begleiterkrankungen der COPD Patienten (n=25)	114
Tab.11: Kanülenkonfiguration und Membranwechsel (n=25)	114
Tab.12: Individuelle Intubationsursachen Subgruppe COPD (n=25)	115
Tab.13: Komplikationen unter ECCO ₂ R in der Subgruppe COPD (n=25)	116
Tab.14: Klinischer Verlauf und Outcome der Subgruppe COPD (n=25)	117
Tab.15: Diagnosen, Intubation, Komplikationen unter ECCO ₂ R (n=25)	118
Tab.16: Individueller Verlauf und Outcome unter ECCO ₂ R (n=25)	120

Scores:

Tab.17: SAPS II Score (Simplified Acute Physiology Score)	121
Tab.18: SAPS II Score: Punkte	122
Tab.19: CPIS Score (Clinical Pulmonary Infection Score)	123
Tab.20: Glasgow Coma Scale	123
Tab.21: SOFA Score (Sepsis-Relatet Organ Failure Assessment)	124

9 Anhang

9.1 Hämodynamik, Beatmung und Tracheotomierate der COPD-Subgruppe

- Hämodynamik in der COPD-Subgruppe

In den ersten 24 Stunden auf der Intensivstation betrug der mittlere systolische Blutdruck in der Subgruppe COPD 132.5 mmHg (Spannweite 90-238). Der mittlere MAP lag in der ECCO₂R-Gruppe bei 88.1 mmHg (40-144). Direkt vor iLA Active®-Anlage betrug der mittlere systolische Blutdruck in der ECCO₂R-Gruppe 132.5 mmHg (90-238). Der mittlere MAP lag in der ECCO₂R-Gruppe bei 85 mmHg (58-167). In den ersten 24 Stunden ICU waren 9 Patienten (36%) katecholaminpflichtig (ausschließlich Noradrenalin), mit einem mittleren Noradrenalin-bedarf 0.18 µg/kg/min (0.08-0.74). Vor iLA Active®-Anlage erhielten noch 7 Patienten (28%) in der Subgruppe COPD eine medikamentöse Kreislaufunterstützung.

- Spontanatmung und invasiv mechanische Beatmung unter ECCO₂R

Spontanatmung > 24 Stunden nach vv-ECCO₂R-Beginn konnte bei 17 Patienten der COPD-Subgruppe (68%) im Mittel nach 2.8 Tagen (Spannweite 0-10) erreicht werden. Eine NIV-Unterstützung wurde im Mittel 4.7 Tage (0-22) durchgeführt. Die durchschnittliche Dauer der invasiven Beatmung betrug in der ECCO₂R-Gruppe 8.3 Tage (0-60) und in der Kontrollgruppe 13.7 Tage (1-53, p=0.02).

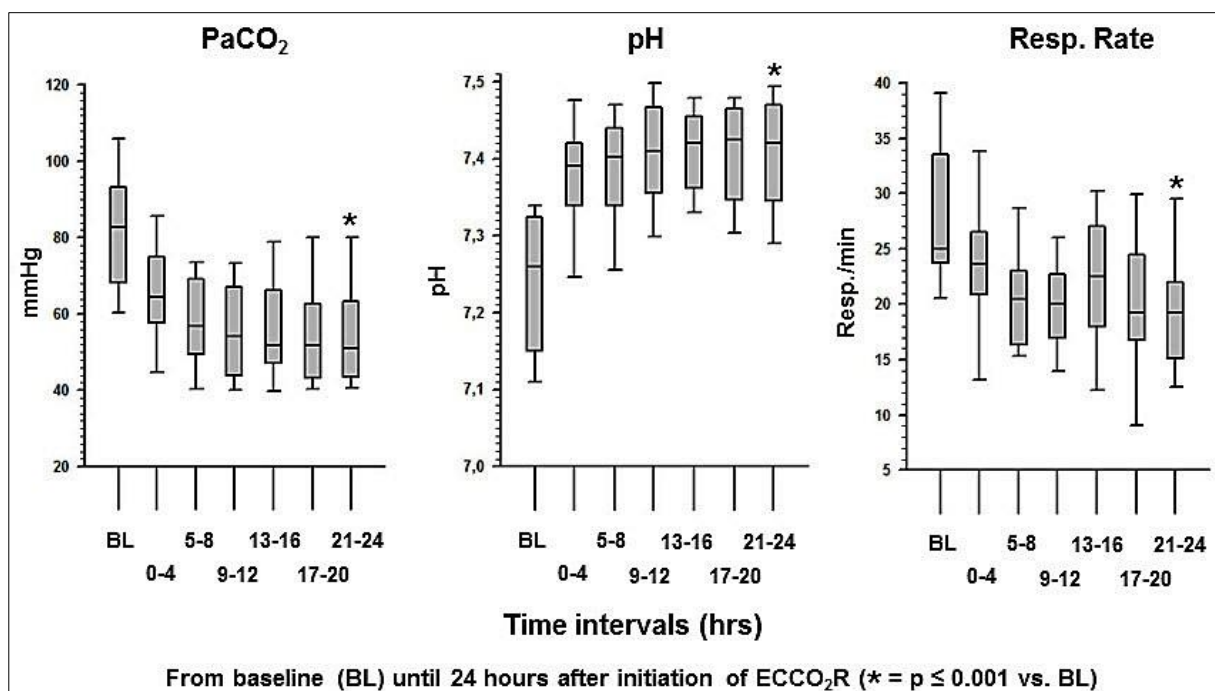
- Tracheotomierate

In der Subgruppe der COPD-Patienten lag die Tracheotomierate in der ECCO₂R-Gruppe bei 36% respektive 60% (p=0.09), siehe Tabelle 13 zu klinischem Verlauf und Outcome der COPD-Subgruppe (Anhang, Seite 116). Die Tracheotomie erfolgte im Mittel 8.1 Tage (Spannweite 1-24) nach Intubation und im Mittel 14.4 Tage (2-34) nach ECCO₂R-Beginn.

9.2 Grafiken und Tabellen der COPD-Subgruppe (n=25)

Da die Patienten mit zugrundeliegender Diagnose einer AECOPD zu einer eigenen Subgruppe zusammengefasst wurden, änderte sich die Patientennummerierung gegenüber dem Gesamtkollektiv, da Patient 15, 20 und 25 (mit ambulant erworbener Pneumonie) und Patient 24 (mit Lungenfibrose) wegfielen.

Grafik 3: Physiologische Parameter der COPD-Subgruppe vor und unter 24 Stunden ECCO₂R (n=25)



Grafik 3: Veränderungen des arteriellen Kohlenstoffdioxid Partialdruckes (PaCO₂), des pH-Wertes und der Atemfrequenz (engl.: Resp. Rate), ausgehend vom Basiswert (engl.: base line (BL)) über die ersten 24 Stunden in 4- und 3 Stunden Intervallen. Time intervals (hrs): engl.: Zeitintervalle in Stunden. Die Boxplots geben die Werte als median, 10^{te}, 25^{te}, 75^{te} und 90^{te} Percentile wieder, * = p < 0.001 BL vs. 21-24 Stunden.

Tabelle 9: Klinische Daten und Beatmungsparameter vor ECCO₂R (n=25)

Patientencharakteristika	ECCO ₂ R Gruppe (n=25)	Kontroll Gruppe (n=25)	p-Wert
Demographische Daten, BMI und SAPS-II Score			
- Alter (Jahre)	67.3 (51.0-83.0)	68.6 (55.0-82.0)	0.24
- Geschlecht (männlich) n (%)	12 (48.0)	13 (52.0)	0.78
- BMI	26.6 (17.0-53.4)	24.9 (17.7-34.2)	0.29
- SAPS II	40.5 (24.0-63.0)	41.5 (26.0-63.0)	0.23
Hauptdiagnose			
AECOPD n (%)	25 (100)	25 (100)	1.0
Arterielle Blutgasanalyse vor ECCO₂R und IMV			
- pH	7.24 (7.06-7.34)	7.23 (7.04-7.37)	0.11
- PaCO ₂ (mmHg)	81.5 (53.8-126.0)	79.5 (48.4-117.0)	0.64
- PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	209.3 (106.2-476.0)	201.0 (58.0-466.0)	0.77
Nicht-Invasive Beatmungsparameter vor ECCO₂R und IMV			
- Inspirationsdruck (mbar)	20.5 (10.0-30.0)	19.7 (10.0-30.0)	0.53
- PEEP (mbar)	5.3 (3.0-8.0)	5.8 (3.0-12.0)	0.23
- Tidalvolumen (ml)	474.4 (218.0-822.0)	432.6 (50.0-1034.0)	0.47
- Tidalvolumen/PBW (ml/kg)	6.9 (3.1-12.6)	5.9 (0.7-17.2)	0.32
- Minutenvolumen (L/min)	12.3 (1.1-29.3)	10.3 (0.2-23.5)	0.23
- Atemfrequenz (/min)	27.6 (10.0-48.0)	26.5 (17.0-38.0)	0.56
- NIV-Dauer (Stunden)	21.2 (0.5-67.8)	30.6 (1.0-216.0)	0.36

Tab.9: Alle Werte wurden als Mittelwerte (Spannweite) oder Anzahl n (%) angeführt. AECOPD = engl.: Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease = akut exazerbierte chronisch obstruktive Bronchitis, BMI = engl.: Body Mass Index, ECCO₂R = engl.: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal - extrakorporale Kohlendioxidelimination, IMV = engl.: Invasive Mechanical Ventilation - invasive mechanische Beatmung, NIV = engl.: Non-Invasive Ventilation = nichtinvasive Beatmung, PBW = engl.: Predicted Body Weight - Idealgewicht, PEEP = engl.: Positive End Expiratory Pressure - positiver endexpiratorischer Druck, SAPS II = engl.: Simplified Acute Physiology Score II

Tabelle 10: Begleiterkrankungen der COPD-Patienten (n=25)

Begleiterkrankungen n (%)	ECCO ₂ R Gruppe (n=25)	Kontroll Gruppe (n=25)	p-Wert
- Kardiovaskulär	17 (68.0)	20 (80.0)	0.34
- Diabetes mellitus	4 (16.0)	6 (24.0)	0.48
- Renal	7 (28.0)	6 (24.0)	0.74
- Neurologisch	4 (16.0)	8 (32.0)	0.18
- Immunosuppression	3 (12.0)	1 (4.0)	0.32
- Onkologisch	3 (12.0)	2 (8.0)	0.64
- Abdominelle Chirurgie	3 (12.0)	2 (8.0)	0.57
- Gastrointestinal	2 (8.0)	2 (8.0)	1

Tabelle 11: Kanülenkonfiguration und Membranwechsel (n=25)

Kanülen ECCO ₂ R-Gruppe (n=25)	
- 22 Fr DL rechte Vena jugularis interna	11 (44.0)
- 24 Fr DL Vena femoralis rechts/links	9/4 (52.0)
- 22/15 Fr Single-Lumen Kanüle V.jug int/fem re	1 (4.0)
Membranwechsel	n (%)
- Kein Membranwechsel	24 (96.0)
- 2 Wechsel	1 (4)

Tab.11: DL = Doppellumenkanüle, fem = femoralis, Fr = French, int = interna, jug = jugularis, re = rechts, V = Vena

Tabelle 12: Individuelle Intubationsursachen COPD-Subgruppe (n=25)

	Vor ECCO ₂ R	Vor Intubation				Klinische Indikation			
Pat	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	pH	AF (/min)	Ventilat. Versagen	Zähes Sekret	Neuro- logisch	Hämod. Instab.
1	142	189	144	7.06	25	ja	ja	ja	-
3	108	60	43.2	7.43	28	-	ja	-	-
4	299	105	66.6	7.34	24	-	ja	-	-
7	264	96	64.3	7.33	28	-	ja	-	ja
8	192	60	63.7	7.26	26	-	ja	ja	-
14	188	71	88	7.29	43	ja	-	ja	-
18	138	*	*	*	*	-	-	ja	ja
19	180	*	*	*	*	ja	-	-	-
20	151	112	57.5	7.34	23	-	-	-	ja
22	106	70	47	7.47	-	-	-	-	ja
24	300	130	72	7.08	-	ja	-	-	ja

Tab.12: * = Patient wurde post-ECCO₂R intubiert: Pat.18 an Tag 12, Pat. 19 an Tag 1 nach Explantation, AF = Atemfrequenz, ECCO₂R = engl.: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, PaCO₂ = arterieller Kohlendioxid Partialdruck, PaO₂/FiO₂ = Oxygenierungsindex (PaO₂/FiO₂, Pat = Patient

Tabelle 13: Komplikationen unter ECCO₂R in der COPD-Subgruppe (n=25)

Komplikationen Subgruppe COPD	ECCO ₂ R Gruppe (n=25)	Kontroll Gruppe (n=25)
Schwere ECCO₂R-assoziierte Komplikationen (n)	14	-
Patienten-bezogen: Major-Blutungen	11	2
- Pulmonale Hämorrhagie	2	
- Blutung aus Tracheostoma	2	1
- Hämatothorax	2	
- Blutung aus Ulkus ventrikuli	1	
- Blutung aus Rektumulkus	1	
- Blutung aus Ösophagusvarizen		1
- Retroperitoneales Hämatom	1	
- Dislozierte Verschlusskappen Doppellumenkanüle	1	
- Kanüleneinstichstelle	1	
Device-bezogen	3	-
- Luftnachweis im ECCO ₂ R-Kreislauf	1	-
- Clotting im extrakorporalen Kreislauf	2	-
Leichte ECCO₂R-assoziierte Komplikationen (n)	11	-
Patienten-bezogen: Minor-Blutungen / Thrombosen	10	10
- Kanüleneinstichstelle	2	
- Zerebrale Mikroeinblutungen		1
- Hämaturie	3	1
- Epistaxis	2	
- Hämorrhagischer Pleuraerguß	1	
- Tracheobronchiale Blutung	1	3
- Blutung aus Ileostoma	1	
- Leistenhämatom		1
- Intramuskuläre Unterschenkeleinblutung		1
- Postoperative Nachblutung		1
- Blutung aus Tracheostoma		1
- Teilthrombose der Vena cava inf./Niereninfarkt		1
Device-bezogen	1	-
- Diskonnektion des Membrangaschlauches	1	-

Tab.13: Von 11 Patienten, die Major ECCO₂R bezogene Komplikationen erlitten, hatten 2 Patienten zwei Major Blutungsepisoden und 1 Patient erlitt eine Major Blutungsepisode und eine Device-bezogene Komplikation.

ECCO₂R = Extracorporeal Carbon Dioxide Removal

Tabelle 14: Klinischer Verlauf und Outcome der COPD-Subgruppe (n=25)

Klinischer Verlauf	ECCO ₂ R Gruppe (n=25)	Kontroll Gruppe (n=25)	p-value
Beatmung			
Intubation n (%)	11.0 (44.0)	25.0 (100.0)	
ECCO ₂ R (Tage)	8.5 (1.0-27.0)	n/e	n/e
IMV (Tage)	8.3 (0-60.0)	13.7 (1.0-52.0)	0.02*
Tracheotomie n (%)	9.0 (36.0)	15.0 (60.0)	0.09*
NIV unter ECCO ₂ R (Tage)	4.6 (0-22.0)	n/e	n/e
- NIV-Modus unter ECCO ₂ R (%)	A-NIV 12.0% C-NIV 8.0% Mix-NIV 44.0%	n/e	n/e
Liegedauer			
- ICU (Tage)	28.9 (8.0-100.0)	24.0 (2.0-66.0)	0.09*
- Krankenhaus (Tage)	36.9 (9.0-100.0)	37.0 (12.0-248.0)	0.49*
Mortalität n (%)			
- 28-Tage Mortalität n (%)	4.0 (16.0)	3.0 (12.0)	0.68
- Krankenhaus-Mortalität n (%)	6.0 (24.0)	3.0 (12.0)	0.28
- 90-Tage Mortalität n (%)	7.0 (28.0)	7.0 (28.0)	1.0

Tab.14: Werte sind als Mittelwerte (Spannweite) oder Anzahl n (%) angegeben. * = adjustierter p-Wert, ECCO₂R = Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, ICU = Intensive Care Unit, IMV = Invasive Mechanical Ventilation, n/e = nicht zu erheben, NIV = Non-Invasive Ventilation, A-NIV = pressure support NIV - Druck-unterstützte NIV, C-NIV = pressure controlled NIV - Druck-kontrollierte NIV, Mix-NIV = im Wechsel Druck-unterstützte und Druck-kontrollierte NIV.

Tabelle 15: Diagnosen, Intubation und Komplikationen unter ECCO₂R (n=25)

ECCO ₂ R Gruppe – Diagnosen, Intubation und Komplikationen (n=25)							
Pat	Alter (J)	Sex (m/w)	Haupt-Diagnose	Begleiterkrankungen	ET	Komplikationen	
						Major	Minor
1	75	m	AE COPD	aHTN, DM, Mal	ja	LIK	3x MIB, DMS, PT
2	62	w	AE COPD				
3	74	w	AE COPD	aHTN, Anaemie, RA, aCH	ja	1x MAB: PH	3x MIB, LO, PT
4	54	w	AE COPD	aHTN, KHK	ja	1x MAB: TS	3x MIB, FDL
5	68	m	AE COPD	KHK, KMT, CMML, PT		ECK	ZK
6	72	m	AE COPD	cSS, aNI		2x MAB: RU, RPH	LO
7	65	m	AE COPD	Enz, aHTN, KMT, PT	ja	2x MAB: KES, HT	1x MIB, LO
8	60	w	AE COPD	aHTN	ja	1x MAB: TS	DET
9	53	m	AE COPD	aHTN			
10	69	w	AE COPD	DM, aNI			
11	69	w	AE COPD			1x MAB: HT	
12	59	m	AE COPD			1x MAB: DLK, ECK	
13	72	m	AE COPD	aHTN, cHI, aNI			
14	65	w	AE COPD		ja	1x MAB: UV	
15	76	m	AE COPD	cSS, GERD			
16	83	m	AE COPD	aHTN, KHK, DM, aNI			
17	62	w	AE COPD				
18	63	m	AE COPD	cSS, aCH, Mal	ja		
19	79	m	AE COPD	cHI, Mal	ja		
20	66	w	AE COPD	aHTN, DM, Anaemie	ja	1x MAB: PH	
21	69	w	AE COPD	Leberfibrose, KMP			
22	75	m	AE COPD	aHTN, VHF, cHI, aNI, OSAS	ja		
23	74	w	AE COPD	aHTN, KHK, aCH, aNI			
24	68	w	AE COPD	aHTN, cHI, aNI	ja		
25	51	w	AE COPD	aHTN, PT, PP, Depression			VT

Tab.15: AECOPD = engl.: Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, aCH = abdominelle Chirurgie, aHTN = arterielle Hypertension, aNI = akute Niereninsuffizienz, cHI = Chronische Herzinsuffizienz, CMML = Chronisch myelomonocytäre Leukämie, cSS = Chronisches Schmerz Syndrom, DET = Dislokation des Endotrachealtubus, DMS = Diskonnektion des Membrangasschlauches, DLK = Doppellumenkanüle, DM = Diabetes mellitus Type II, ECK = Extrakorporales Clotting des ECCO₂R-Kreislaufes, ECCO₂R = engl.: Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, Enz = Enzephalopathie, ET = Endotrachealer Tubus, FDL = faciale Druck Läsionen, GERD = engl.: gastroesophageal reflux disease - gastroösophageale Refluxkrankheit, HT = Hämatothorax, KES = Kanüleneinstichstelle, KHK = Koronare Herzkrankheit, KMP = Kardiomyopathie, KMT = Knochenmarkstransplantation, LIK = Luft im extrakorporalen Kreislauf, LO = Larynx Oedem, Mal = maligne

Erkrankung, MAB = Major Blutung, MIB = Minor Blutung, aNI = akute Niereninsuffizienz, OSAS = obstruktives Schlaf-Apnoe Syndrom, PH = Pulmonale Hämorrhagie, PT = Pneumothorax, PP = Partielle Pneumektomie, RA = Rheumatoide Arthritis, RPH = Retroperitoneales Hämatom, RU = Rektumulkus, TS = Tracheostomie, UV = Ulkus ventrikuli, VHF = Vorhofflimmern, VT = Ventrikuläre Tachykardie

Tabelle 16: Individueller Verlauf und Outcome unter ECCO₂R (n=25)

ECCO ₂ R, NIV, SB nach ECCO ₂ R Start Tage (n)				Intubation, PDT nach ECCO ₂ R Start Tage (n)		LOS Tage (n)		90-Tage Überleben	Tod nach ECCO ₂ R Start Tage (n) Todesursache	
Pat	ECCO ₂ R	NIV	SB	Intubation	PDT	ICU	H	ja/nein	Tod	Ursache
1	10	10	0	12	26	32	32	nein	30	PC
2	6	7	6			12	20	ja		
3	27	11	1	13	23	36	46	ja		
4	9	3	0	3	5	20	20	ja		
5	6	1	5			39	60	ja		
6	11	10	10			37	58	ja		
7	14	9	0	9		13	18	nein	13	MOV
8	10	6	0	1	2	25	25	ja		
9	6	0	6			14	16	ja		
10	8	0	7			16	16	ja		
11	4	0	4			8	46	nein	46	PC
12	22	22	5			53	58	ja		
13	2	0	2			10	10	ja		
14	4	2	0	3	5	21	26	nein	24	CPR
15	1	1	0			28	44	nein	27	MOV
16	4	2	1			11	13	ja		
17	4	1	4			9	13	ja		
18	7	0	7	19		8	9	nein	20	CPR,HBD
19	6	4	2	7	10	25	27	ja		
20	12	11	1	10	34	44	44	nein	44	MOV
21	4	1	3			8	25	ja		
22	6	0	0	1	5	71	90	ja		
23	5	3	4			49	49	ja		
24	11	1	0	1	10	100	100	ja		
25	15	12	4			35	59	ja		

Tab.16: CPR = engl.: Cardiopulmonary Resuscitation - Kardiopulmonale Wiederbelebensmaßnahme, ECCO₂R = Extracorporeal Carbon Dioxide Removal, HBD = engl.: Hypoxic Brain Damage - Hypoxischer Hirnschaden, ICU = engl.: Intensive Care Unit, KH = Krankenhaus, LOS = engl.: Length Of Stay - Liegedauer, MOV = Multiorganversagen, NIV = Non-Invasive Ventilation, Pat = Patient, PC = Palliative Care - Palliativtherapie, PDT = Perkutane Dilatationstracheotomie, SB = engl.: Spontaneous Breathing = Spontanatmung.

9.3 Verwendete Scores und Formeln

Tabelle 17: SAPS II Score (Simplified Acute Physiology Score)

SAPS II Score der ersten 24 h ICU			
Variable	Wert		Punkte
Herzfrequenz (1/min)*			
Systolischer Blutdruck (mmHg)*			
Temperatur (°C)			
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)**			
Urin-Ausscheidung (L/d)			
Harnstoff max (md/dl = g/L x 100)			
Leukozyten (10 ³ / mm ³)*			
Kalium (mmol/L)*			
Natrium (mmol/L)*			
Bikarbonat min (mmol/L)			
Bilirubin max (mg/dL)			
Aufnahmestatus			
Aufnahme geplant chirurgisch (> 24h)	☐ ja	☐ nein	
Aufnahme nicht geplant chirurgisch (<24h)	☐ ja	☐ nein	
Aufnahme medizinisch (≥1 Woche ohne OP)	☐ ja	☐ nein	
Chronische Leiden			
Hämatologische Neoplasie	☐ ja	☐ nein	
Metastasierende Neoplasie	☐ ja	☐ nein	
AIDS	☐ ja	☐ nein	
Alter			
Summe			

Tab.17: * Eingabe des Wertes mit der höchsten Punktzahl, **Erhebung nur im Falle einer maschinellen Beatmung. Wurde ein Laborwert nicht bestimmt, gilt dieser als Normalwert =0 Punkte; aus CRF Version 1.0
27.01.2013

Tabelle 18: SAPS II Score: Punkte

Berechnung der Punkte SAPS II Score								
Herzfrequenz (1/min)*	70-119		40-69		120-159		≥160	≤40
Punkte	0		2		4		7	11
Systolischer Blutdruck (mmHg)*	100-199		≥200		70-99		<70	
Punkte	0		2		5		13	
Temperatur (°C)	<39.0		≥39.0					
Punkte	0		3					
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)**	≥200		100-<200		<100			
Punkte	6		9		11			
Urin-Ausscheidung (L/d)	≥1.0		0.5-<1.0		<0.5			
Punkte	0		4		11			
Harnstoff max (md/dl = g/L x 100)	<60		60-<180		≥180			
Punkte	0		6		10			
Leukozyten (10 ³ / mm ³)*	1.0-<20		≥20		<1.0			
Punkte	0		3		12			
Kalium (mmol/L)*	3.0-<5.0		≥5.0		<3.0			
Punkte	0		3		3			
Natrium (mmol/L)*	125-<145		≥145		<125			
Punkte	0		1		5			
Bikarbonat min (mmol/L)	≥20		15-<20		<15			
Punkte	0		3		6			
Bilirubin max (mg/dL)	≤4.0		4.0-≤6		>6			
Punkte	0		4		9			
Aufnahme geplant chir.	ja						Punkte 0	
Aufnahme nicht geplant chir.	ja						Punkte 8	
Aufnahme medizinisch	ja						Punkte 6	
Hämatologische Neoplasie	ja						Punkte 10	
Metastasierende Neoplasie	ja						Punkte 9	
AIDS	ja						Punkte 17	
Alter	<40	40-59	60-69	70-74	75-79	≥80		
Punkte	0	7	12	15	16	18		

Tab.18: Berechnung der Score-Punkte

Tabelle 19: CPIS Score (Clinical Pulmonary Infection Score)

CPIS			
Trachealsekret	kein/ wenig	viel/ nicht eitrig	eitrig
Punkte	0	1	2
Infiltratnachweis (Rö-Thorax/ TCT)	kein	diffus	lokalisiert
Punkte	0	1	2
Temperatur (°C)	36.0-38.4	38.5-38.9	<36.0 oder ≥39.0
Punkte	0	1	2
Leukozyten (10 ³ /mm ³)	4-11	<4 oder >11	<4 oder >11 + LV
Punkte	0	1	2
PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)	>240 oder ARDS		≤240 und kein ARDS
Punkte	0		2
Mikrobiologie Trachealsekret	negativ		positiv
Punkte	0		2
Summe			

Tab.19: ARDS = engl.: Acute Respiratory Distress Syndrome = Atemnotsyndrom des Erwachsenen, LV = Linksverschiebung, TCT = Thorax-Computertomographie

Tabelle 20: Glasgow-Coma Scale

GCS						
Augenöffnen	spontan	auf Ansprache	auf Schmerzreiz	kein Öffnen		
Punkte	4	3	2	1		
Beste verbale Antwort	orientiert	desorientiert, konfus	inadequate Äußerungen	unverständl. Laute	keine Antwort	
Punkte	5	4	3	2	1	
		nach Schmerzreiz:				
Beste motorische Reaktion	gezielt nach Aufforderung	gezielte Abwehr	ungezielte Abwehr *	atypisches Beugen **	Streck-synergismen	keine mot. Reaktion
Punkte	6	5	4	3	2	1

Tab.20: Punkteskala zur Beurteilung des Bewußtseinsstatus, * = d.h. Beugen und Zurückziehen, ** = Beuge- und Strecksynergismen

Tabelle 21: SOFA Score (Sepsis-Related Organ Failure Assessment)

SOFA-Score				
PaO ₂ / FiO ₂ min (mmHg)	<400	<300	<200	<100
Punkte	1	2	3	4
Thrombozyten min (10 ³ /mm ³)	<150	<100	<50	<20
Punkte	1	2	3	4
Bilirubin min (mg/dl)	1.2-1.9	2.0-5.9	6.0-11.9	≥12
Punkte	1	2	3	4
Blutdruck/MAP min (mmHg) oder	<70			
Punkte	1			
Katecholamintherapie max (µg/kg/min)		Dopamin 5 *	Dopamin >5 **	Dopamin >15 ***
Punkte		2	3	4
GCS	13-14	10-12	6-9	<6
Punkte	1	2	3	4
Serumkreatinin max (mg/dL) oder	1.2-1.9	2.0-3.4	3.5-4.9	>5
Punkte	1	2		
Urinproduktion (ml/d)			<500	<200
Punkte			3	4
Summe				

Tab.21: Erhebung am Tag der iLA®Active Anlage (Stunde 00:00-23:59 Uhr), GCS = Glasgow Coma Scale = Skala zur Beurteilung des Bewußtseinsstatus, MAP = engl.: mittlerer arterieller Druck = mittlerer arterieller Druck, * = oder Dobutamin jede Dosis, ** = Adrenalin ≤ 0.1 µg/kg/min oder Noradrenalin ≤ 0.1 µg/kg/min, *** = Adrenalin > 0.1 µg/kg/min oder Noradrenalin > 0.1 µg/kg/min. Die Katecholamintherapie muß mindestens über 1 Stunde verabreicht worden sein, Eingabe der maximalen Dosis.

Verwendete Formeln:

BMI = Body Mass Index

Masszahl zur Berechnung der Körpermasse unabhängig von Geschlecht und Alter

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht Kg} / (\text{Körpergröße m})^2$$

PBW = Predicted Body Weight

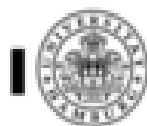
Bezeichnet das Idealgewicht und kann durch den Broca-Index errechnet werden:

$$\text{Normalgewicht Kg} = (\text{Körpergröße cm} - 100) \text{ Kg/cm}$$

9.4 Case Report Form (CRF)

CRF ECLA bei hyperkapnischer ARI

Version 1.3, 30.01.2013



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik für Intensivmedizin

Direktor: PD Dr. med. Stefan Kluge

ECLA bei hyperkapnischer ARI

Prospektive, multizentrische Studie zum Einfluss
einer extrakorporalen CO₂-Eliminierung bei Patienten
mit hyperkapnischer akuter respiratorischer Insuffizienz (ARI)

Case Report Form

Subject-Nr.: _____ - _____
Zentrum

Studieneinschluss: _____
(TT.MM.JJJJ, hh:mm)

Bestätigung Prüfer: (nach Abschluss der Dokumentation)

Ort, Datum

Name

Unterschrift

1. Einschluss

Einschlusskriterien		
	Ja	Nein
Akute oder akut-auf-chronische hyperkapnische respiratorische Insuffizienz ($\text{pH} \leq 7,35$, $\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg) mit der Indikation zur invasiven Beatmung (Intubationskriterien) trotz nicht-invasiver Beatmung (NIV)	☐	☐
Intubationskriterien:		
- Verschlechterung der respiratorischen Azidose unter NIV oder - Verschlechterung der Oxygenierung unter NIV oder - Zunehmende Atemfrequenz oder - Zeichen der muskulären Erschöpfung / erhöhten Atemarbeit	☐	☐
Alter ≥ 18 Jahre	☐	☐

Ausschlusskriterien		
	Ja	Nein
Teilnahme an anderen interventionellen Prüfungen	☐	☐
Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) oder bekannte paradoxe/allergische Reaktionen auf Heparin	☐	☐
Schwangerschaft oder Stillzeit	☐	☐
Heimdauerbeatmung	☐	☐
Therapiebeschränkung (DNR), moribunder Patient	☐	☐
Infauste Prognose aufgrund von Begleiterkrankungen	☐	☐
Fehlendes Einverständnis	☐	☐

Datum der Einwilligung:

TT.MM.JJJJ

2. Demographische Daten

Aufnahme Klinikum (TT.MM.JJJJ, hh:mm)	
Aufnahme ICU (TT.MM.JJJJ, hh:mm)	
Aufnahme von	☐ Notaufnahme ☐ Normalstation ☐ anderes Krankenhaus ☐ andere:

Alter (Jahre)		Ethnische Zugehörigkeit
Geschlecht	☐ männlich ☐ weiblich	☐ kaukasisch ☐ asiatisch ☐ hispanisch ☐ afroamerikanisch/afrikanisch ☐ andere
Größe (cm)		
Gewicht (kg)		

Hauptdiagnose

--

Pneumologische Anamnese

COPD	☐ ja	☐ nein
GOLD-Stadium		
Infektexazerbierte COPD	☐ ja	☐ nein
Pneumonie bei Aufnahme	☐ ja	☐ nein
Trachealsekret klinisch problematisch	☐ ja	☐ nein
Heimsauerstofftherapie	☐ ja	☐ nein
Respiratorische Erschöpfung vor NIV (klinisch)	☐ ja	☐ nein

Relevante Nebendiagnosen

Neurologisch:

Kardiovaskulär:

Metabolisch:

Gastrointestinal:

Tumorerkrankungen:

Sonstige:

3. ICU-Aufnahme

SAPS II-Score der ersten 24h ICU (Simplified Acute Physiology Score)		
Variable	Wert	SAPS-II-Punkte
Herzfrequenz	1/min	
Systolischer Blutdruck	mmHg	
Temperatur	°C	
P _a O ₂ /F _i O ₂	mmHg	
Urin-Ausscheidung	l/d	
Harnstoff	mg/dl (= g/l x 100)	
Leukozyten	10 ³ /mm ³	
Kalium	mmol/l	
Natrium	mmol/l	
Bikarbonat	mmol/l	
Bilirubin	mg/dl	
Aufnahme geplant chirurgisch	☐ ja ☐ nein	
Aufnahme nicht-geplant chirurgisch	☐ ja ☐ nein	
Aufnahme medizinisch	☐ ja ☐ nein	
Metastasierende Neoplasie	☐ ja ☐ nein	
Hämatologische Neoplasie	☐ ja ☐ nein	
AIDS	☐ ja ☐ nein	
Alter		
Summe		

Bitte verwenden Sie das Arbeitsblatt „SAPS II-Score“, geben Sie den Wert mit der höchsten Punktzahl ein.

Vitalparameter / Atmung			
GCS bei Krs.-Aufnahme	Augen Offen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
☐ sedierende Medikation			
GCS bei ICU-Aufnahme	Augen Offen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion
☐ sedierende Medikation			
Herzfrequenz	1/min		
Syst. Blutdruck	mmHg		
Mittlerer Blutdruck	mmHg		
Atemfrequenz	1/min		
O ₂ -Insufflation	☐ ja ☐ nein		
→ falls ja: 1/min			
NIV-Beatmung	☐ ja ☐ nein		
Optiflow	☐ ja ☐ nein		
F _i O ₂ via NIV oder Optiflow	%		
PEEP	mbar		
Inspirationsdruck	mbar		
ASB	mbar		

Labor	
Hb	g/dl
Leukozyten	10 ³ /mm ³
Thrombocyten	10 ³ /mm ³
INR	
PTT	sec
Kreatinin	mg/dl
CRP	mg/l
PCT	ng/l
BGA	
P _a O ₂	mmHg
P _a CO ₂	mmHg
S _a O ₂	%
pH	(arteriell)
HCO ₃	(arteriell)
BE	(arteriell)
P _a O ₂ /F _i O ₂	mmHg

3. ICU-Aufnahme (Fortsetzung)

CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) = ICU-Aufnahmetag			
Trachealsekret	☐ kein / wenig	☐ viel / nicht eitrig	☐ eitrig
Infiltratnachweis (Thorax-Röntgen / -CT)	☐ kein	☐ diffus	☐ lokalisiert
Temperatur °C	☐ 36,5-38,4	☐ 38,5-38,9	☐ < 36 oder > 39
Leukozyten $10^3/\text{mm}^3$	☐ 4-11	☐ < 4 oder > 11	☐ < 4 oder > 11 + Linksverschiebung
P_aO_2/FiO_2 mmHg	☐ > 240 oder ARDS		☐ < 240 und kein ARDS
Mikrobiologie (Trachealsekret)	☐ negativ		☐ positiv

Katecholamine	Menge	Einheit
Dobutamin		
Noradrenalin		
Adrenalin		

Bitte geben Sie die höchste über mindestens eine Stunde verabreichte Menge an.

4. Beginn NIV-Therapie

Spontanatmung (letzter Wert vor NIV)	
O_2 -Insufflation	☐ ja ☐ nein
→ falls ja: l/min	
Optiflow	☐
Atemfrequenz 1/min	
F_iO_2 %	
Labor (letzter Wert vor NIV)	
PTT sec	
Thrombocyten $10^3/\text{mm}^3$	
INR	
Hb g/dl	
BGA (letzter Wert vor NIV)	
P_aO_2 mmHg	
P_aCO_2 mmHg	
S_aO_2 %	
pH (arteriell)	
HCO_3^- (arteriell)	
BE (arteriell)	

Nichtinvasive Beatmung (Ersteinstellung)		
NIV-Beatmung	☐ ja	☐ nein
F_iO_2 %		
PEEP mbar		
Inspirationsdruck mbar		
ASB mbar		
Atemfrequenz 1/min		

Start der NIV-Therapie: _____ : _____
TT.MM.JJJJ h:mm

5. Parameter unter NIV / vor iLA active®

NIV vor iLA active®	☐ ja	☐ nein	
NIV kontinuierlich / intermittierend vor iLA active®	☐ kontin.	☐ interm.	
NIV-Beatmungsgerät (Marke und Modell)			
GCS vor NIV-Beginn ☐ sedierende Medikation	Augen Offen	Verbale Kommunikation	
	Motorische Reaktion		
Dauer der NIV-Beatmung vor iLA active®	Stunden		
PEEP unter NIV vor iLA active®	mbar		
Inspirationsdruck unter NIV vor iLA active®	mbar		
ASB unter NIV vor iLA active®	mbar		
Tidalvolumen unter NIV vor iLA active®	ml		
Minutenvolumen unter NIV vor iLA active®	ml		
Vitalparameter (letzter Wert vor iLA active®)			
GCS ☐ sedierende Medikation	Augen Offen	Verbale Kommunikation	
	Motorische Reaktion		
Herzfrequenz	1/min		
Syst. Blutdruck	mmHg		
Mittlerer Blutdruck	mmHg		
Atemfrequenz	1/min		
Temperatur	°C		
Labor (letzter Wert vor iLA active®)			
Hb	g/dl		
Thrombocyten	10 ⁹ /mm ³		
PTT	sec		
INR			
CRP	mg/l		
PCT	ng/l		
BGA (letzter Wert vor iLA active®)			
P _a O ₂	mmHg		
P _a CO ₂	mmHg		
S _a O ₂	%		
pH	(arteriell)		
HCO ₃	(arteriell)		
BE	(arteriell)		
P _a O ₂ /F _i O ₂	mmHg		
CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)			
Trachealsekret	☐ kein / wenig	☐ viel / nicht eitrig	☐ eitrig
Infiltratnachweis (Thorax-Röntgen / -CT)	☐ kein	☐ diffus	☐ lokalisiert
Temperatur	°C	☐ 36.5-38.4	☐ 38.5-38.9
Leukozyten	10 ⁹ /mm ³	☐ 4-11	☐ < 4 oder > 11
P _a O ₂ /F _i O ₂	mmHg	☐ > 240 oder ARDS	☐ < 240 und kein ARDS
Mikrobiologie (Trachealsekret)	☐ negativ		☐ positiv

5. Parameter unter NIV / vor iLA active® (Fortsetzung)

SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment) Tag der iLA active-Anlage (00:00-23:59h)						
	paO ₂ /Fi O ₂ min mmHg	Thrombozyten min 10 ⁹ /mm ³	Bilirubin max mg/dl	Blutdruck min mmHg	GCS	Serumkreatinin max mg/dl Urinproduktion ml/d
Wert				☐ Katecholamine		
Punkte						

Bitte verwenden Sie das Arbeitsblatt „SOFA-Score“.

Katecholamine > 1h	Menge	Einheit
Dobutamin		
Noradrenalin		
Adrenalin		

Bitte geben Sie die höchste über mindestens eine Stunde verabreichte Menge an.

6. Prozedur der iLA active®-Anlage

Echo vor iLA active®	☐ ja	☐ nein	
LV-Funktion	☐ normal	☐ Befund:	
RV-Funktion	☐ normal	☐ Befund:	
Weitere Befunde im Echo			
Sonographie der v. fem. / v. jug. vor iLA active®	☐ ja	☐ nein	
Abnormalitäten	☐ Befund:		☐ nein
Lokalisation der iLA-Kanüle			
Größe und Länge der iLA-Kanüle (Fr/mm)			
Ggf. Lokalisation der 2. iLA-Kanüle			
Ggf. Größe und Länge der 2. iLA-Kanüle (Fr/mm)			

Start der iLA active®: TT.MM.JJJJ hh:mm

[illegible]

7. Parameter unter iLA active® (Stunde 6 – 12)

Stunde	6	7	8	9	10	11	12
iLA-Blutfluss l/min							
iLA-Umdrehungen rpm							
iLA-Gasfluss l/min							
NIV-Beatmung	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
Intubation	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
PEEP mbar							
Inspirationsdruck mbar							
ASB mbar							
O ₂ -Insufflation	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
→ falls ja: l/min							
Optiflow	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Atemfrequenz 1/min							
F _{O₂} %							
Pleuraerguss	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Thoraxdrainage	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Bronchoskopie	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P _a O ₂ mmHg							
P _a CO ₂ mmHg							
S _a O ₂ %							
pH (arteriell)							
HCO ₃ (arteriell)							
BE (arteriell)							
Hb g/dl							
Thrombocyten 10 ³ /mm ³							
Leukozyten 10 ³ /mm ³							
PTT sec							
INR							
Sedierende Medikation	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein

7. Parameter unter iLA active® (Stunde 14 – 24)

Stunde		14	16	18	20	22	24
LA-Blutfluss	l/min						
LA-Umdrehungen	rpm						
LA-Gasfluss	l/min						
NIV-Beatmung		☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
Intubation		☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
PEEP	mbar						
Inspirationsdruck	mbar						
ASB	mbar						
O ₂ -Insufflation		☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
→ falls ja: l/min							
Opflow		☐	☐	☐	☐	☐	☐
Atemfrequenz	1/min						
F _{O₂}	%						
Pleuraerguss		☐	☐	☐	☐	☐	☐
Thoraxdrainage		☐	☐	☐	☐	☐	☐
Bronchoskopie		☐	☐	☐	☐	☐	☐
P _a O ₂	mmHg						
P _a CO ₂	mmHg						
S _a O ₂	%						
pH	(arteriell)						
HCO ₃	(arteriell)						
BE	(arteriell)						
Hb	g/d						
Thrombocyten	10 ³ /mm ³						
Leukozyten	10 ³ /mm ³						
PTT	sec						
INR							
Sedierende Medikation		☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein

CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) – Stunde 0 - 24

Trachealsekret	☐ kein / wenig	☐ viel / nicht eitrig	☐ eitrig
Infiltratnachweis (Thorax-Röntgen / -CT)	☐ kein	☐ diffus	☐ lokalisiert
Temperatur	°C ☐ 36.5-38.4	☐ 38.5-39.9	☐ < 36 oder > 39
Leukozyten	10 ³ /mm ³ ☐ 4-11	☐ < 4 oder > 11	☐ < 4 oder > 11 + Linksverschiebung
P _a O ₂ /F _{O₂}	mmHg ☐ > 240 oder ARDS		☐ < 240 und kein ARDS
Mikrobiologie (Trachealsekret)	☐ negativ		☐ positiv

Sonstige Parameter

Flüssigkeits-Bilanz - Stunde 0-24	ml			
GCS		Augen offen	Verbale Kommunikation	Motorische Reaktion

Studientag 1-7, 10, 14, 21 und letzter Studientag

CRF ECLA bei hyperkapnischer ARI

Version 1.3, 30.01.2013

8. iLA active® im Verlauf - Studientag 1: _____

TT.MM.JJJJ

Uhrzeit	00:00	04:00	08:00	12:00	16:00	20:00
iLA-Blutfluss l/min						
iLA-Umdrehungen rpm						
iLA-Gasfluss l/min						
NIV-Beatmung	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
Intubation	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
PEEP mbar						
Inspirationsdruck mbar						
ASB mbar						
O ₂ -Insufflation	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein
→ falls ja: l/min						
Optiflow	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Atemfrequenz 1/min						
F _{O₂} %						
Pleuraerguss	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Thoraxdrainage	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Bronchoskopie	☐	☐	☐	☐	☐	☐
P _a O ₂ mmHg						
P _a CO ₂ mmHg						
S _a O ₂ %						
pH (arteriell)						
HCO ₃ (arteriell)						
BE (arteriell)						
Hb g/dl						
Thrombocyten 10 ³ /mm ³						
Leukozyten 10 ³ /mm ³						
PTT sec						
INR						
Sedierende Medikation	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein	☐ ja ☐ nein

CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score)			
Trachealsekret	☐ kein / wenig	☐ viel / nicht-eitrig	☐ eitrig
Infiltratnachweis (Thorax-Röntgen / -CT)	☐ kein	☐ diffus	☐ lokalisiert
Temperatur °C	☐ 36.5-38.4	☐ 38.5-38.9	☐ < 36 oder > 39
Leukozyten 10 ³ /mm ³	☐ 4-11	☐ < 4 oder > 11	☐ < 4 oder > 11 + Linksverschiebung
P _a O ₂ /F _{O₂} mmHg	☐ > 240 oder ARDS		☐ < 240 und kein ARDS
Mikrobiologie (Trachealsekret)	☐ negativ		☐ positiv

Sonstige Parameter			
Flüssigkeits-Bilanz ml			
GCS	Augen öffnen	Verbale Kommunikation	Motische Reaktion

10. Antimikrobielle Therapie (ICU bis Studienende)

Medikament	Indikation pulmonale Infektion		Start		Ende	
			Datum TT.MM.	Uhrzeit	Datum TT.MM.	Uhrzeit
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				
	☐ ja	☐ nein				

Bei Start der AB-Therapie vor ICU-Aufnahme bitte den realen Beginn dieser Gabe eintragen.

11. Resumé / Follow up

Dauer der iLA active®	Tage	
Anzahl verwendeter iLA-Membranen		
Beginn der Gasflussreduktion nach iLA active®-Start	Tage	
Ziel-pTT	sec	

NIV-Dauer unter iLA active®	Tage		
NIV kontinuierlich / intermittierend nach Start der iLA active®		☐ kontin.	☐ interm.
Spontanatmung >24h nach Start der iLA active®	Tage		
Intubation nach Start der iLA active®		☐ ja	☐ nein
Intubationszeitpunkt nach Start der iLA active®	Tage / Std.	/	
Intubationsgrund (siehe Studienprotokoll):			
Tracheotomie	TT.MM.JJJJ, hh:mm		
Extubation	TT.MM.JJJJ, hh:mm		

Komplikationen unter iLA active®		
(S)AE-Formular ausfüllen! (Art der Komplikation, Management)		
Blutungen	☐ ja	☐ nein
Gerinnungsprobleme	☐ ja	☐ nein
Infektion der iLA-Kanüle	☐ ja	☐ nein
Mechanische Probleme mit der iLA-Kanüle	☐ ja	☐ nein
Geräteprobleme	☐ ja	☐ nein
HAP nach Start der iLA active®	☐ ja	☐ nein
Andere	☐ ja	☐ nein

Aufenthaltsdauer ICU (LOS)	Tage	
Aufenthaltsdauer Krankenhaus (LOS) (innerhalb des Studienzentrums)	Tage	
Überleben Tag 28	☐ ja	☐ nein
Überleben Tag 90	☐ ja	☐ nein
Todesdatum	TT.MM.JJJJ, hh:mm	
Todesursache		

10 Danksagung

An erster Stelle gilt mein großer Dank Herrn Prof. Dr. med. Stefan Kluge für die Überlassung dieses hochinteressanten Promotionsthemas und die Unterstützung während der Zusammenstellung und Auswertung der Studiendaten. Vielen Dank für die immerwährende Bereitschaft, bei allen Fragen jederzeit ansprechbar zu sein und für alle Hilfestellungen bei der Bearbeitung des Themas.

Den allerherzlichsten Dank an Herrn Dr. med. Stephan Braune für das Vertrauen, die Geduld und die optimale Betreuung. Die konstruktiven Vorschläge waren in der Bearbeitung des Themas eine große Hilfe und brachten die Promotionsarbeit voran. Vielen Dank für den intensiven Austausch und die vielen weiterführenden Hinweise, die die Arbeit wesentlich gefördert haben

Herrn Prof. Karl Wegscheider gilt ein besonderer und herzlicher Dank für die statistische Analyse der Daten und die Hilfe bei der Formulierung des Statistikabschnittes.

Vielen Dank an Frau Dr. med. Maria Schröder, die mir bei der Erstellung der historischen Kontrollgruppe sehr geholfen hat.

Ein großer Dank geht auch an Frau Grit Ringeis, Frau Birgit Füllekrug und Frau Brigitte Singer für die engagierte Betreuung der Studie und Hilfestellung bei der Datenerstellung.

Meiner Familie herzlichen Dank für die große Unterstützung.

11 Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlichgemacht habe. Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: