

**Die prognostische Bedeutung der Neuromarker
neuronenspezifische Enolase und S100B für das
Überleben im Krankenhaus bei Patient:innen mit
veno-venöser-ECMO-Unterstützung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Jessica Janine Walther

aus Rastatt

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christian Putensen
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary

Tag der Mündlichen Prüfung: 06. August 2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Mark Coburn

Meiner Tochter Ida Carlotta Maria Walther

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	10
1.1 Epidemiologie des akuten Atemwegssyndrom.....	10
1.2 physiologischer Gasaustausch der Lunge	12
1.3 Pathophysiologie des akuten Atemwegssyndrom.....	13
1.4 Definition des akuten Atemwegssyndrom	16
1.5 Beatmungsstrategien bei akuten Atemwegssyndrom-Patient:innen	18
1.6 Die extrakorporale Membranoxygenierung	24
1.6.1 Definition.....	24
1.6.2 Indikation der veno-venösen-extrakorporalen Membranoxygenierung-Therapie ..	24
1.6.3 historische Betrachtung.....	26
1.6.4 Durchführung der Therapie	29
1.7 Serummarker zur Prognose des neurologischen Outcomes unter Einsatz der veno-venösen-extrakorporalen Membranoxygenierung.....	30
1.7.1 neuronenspezifische Enolase.....	32
1.7.2 S100B	33
1.8 Ziel der Arbeit	35
2. Material und Methoden.....	36
2.1 Studienaufbau	36
2.2 Ziele	36
2.3 Studienpopulation.....	36
2.4 Ethische Genehmigung/Einwilligung nach Aufklärung.....	37
2.5 Statistische Auswertungen.....	38
3. Ergebnisse.....	39

4. Diskussion	57
5. Zusammenfassung.....	63
6. Abbildungsverzeichnis.....	65
7. Tabellenverzeichnis.....	66
8. Literaturverzeichnis	67
9. Danksagung.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ACT	activated clotting time, aktivierte Gerinnungszeit
AECC	American-European Consensus Conference
AKI	acute kidney injury, akute Nierenschädigung
AOI Score	age-adjusted oxygenation index, Oxygenierungsindex
ARDS	acute respiratory distress syndrome, akutes Atemwegssyndrom
AUC	Area under the Curve, Fläche unter der Kurve
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson Comorbidity Index
CD8	cluster of differentiation 8
CI	Konfidenzintervall
CKRT	continuous kidney replacement therapy, kontinuierliches Nierenersatzverfahren
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CPR	cardiopulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation
C _{rs}	Compliance des respiratorischen Systems
CT	Computertomographie
DAD	diffuse alveolar damage, diffuse alveolare Schädigung
DNR	do not resuscitate, Verzicht auf Wiederbelebung
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenierung

ELSO	Extracorporeal Life Support Organization International Register
FIO ₂	fraction of inspired oxygen, inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GFAP	glial fibrillary acidic protein, saures Gliafaserprotein
HR	Hazard Ratio, Risikoquotient
ICB	intracranial bleeding, intrazerebrale Blutung
LRT	Log-Rank-Tests
mRS	modified rankin Scale, modifizierte Rankin-Scores
MRT	Magnetresonanztomographie
NA	not assessable, nicht ermittelbar
Nf-L	Neurofilament light, Neurofilament-Leichtkette
NIRS	near-infrared spectroscopy, Nahinfrarotspektroskopie
ns	nicht signifikant
NSE	neuronenspezifische Enolase
O ₂	Sauerstoff
p _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAWP	pulmonal arterial wedge pressure, pulmonal kapillärer Wedge-Druck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
pECLA	pumpless extracorporeal lung assist, pumpenlose extrakorporale Membranoxygenierung
PEEP	positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
P _{EI}	endexpiratorischer Atemwegsdruck
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
RESP Score	Respiratory ECMO Survival Prediction score
ROC	Receiver Operating Characteristic

SAB	subarachnoidal bleeding, subarachnoidale Blutung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SD	Standardabweichung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
Tab.	Tabelle
TCD	transcranielle Dopplersonographie
TISS-10	Therapeutic Intervention Scoring System
TNF	Tumornekrosefaktor
UCH-L1	Ubiquitin-Carboxyl-Hydrolase L1
va	veno-arteriell
VE	vaskulär endothelial
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
V_t	Tidalvolumen
vv	veno-venös
ΔP	Delta p
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des akuten Atemwegssyndrom

Bei dem Krankheitsbild des akuten Atemwegssyndrom oder auch acute respiratory distress syndrome (ARDS) handelt es sich um ein komplexes, überwiegend klinisch definiertes Krankheitsbild (Reske, 2018).

Auch wenn sich das Verständnis für die Pathogenese, die prädisponierenden Faktoren, zu erwartende Komplikationen und das klinische Management deutlich weiterentwickelt hat, wird die Ursache der unterschiedlichen Inzidenzen kontrovers diskutiert. Eine der Hauptgründe könnten die unterschiedlich zu Grunde gelegten Definitionen des ARDS und somit erschwerte Identifizierung des Krankheitsbildes in den verschiedenen Regionen der Welt sein (Villar et al., 2011).

Somit finden sich in den vorliegenden Studien große regionale Unterschiede mit zum Beispiel einer zehnfach niedrigeren Inzidenz des ARDS in Europa im Vergleich zu den USA. Die Studie Acute Lung Injury: Epidemiology and Natural history (ALIEN Studie) aus 2009 untersuchte in einer prospektiven Multicenter-Studie von November 2008 bis 2009 in 13 verschiedenen Regionen von Spanien die Inzidenz und Outcome des ARDS unter lungenprotektiver Beatmung. Im Ergebnis zeigte sich eine Inzidenz von 7,2 pro 100.000 Einwohner gemessen an der Einwohnerzahl ab dem 18. Lebensjahr. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre und das ARDS trat bei Männern mit 70,6 % im Gegensatz zu Frauen mit 29,4 % häufiger auf (Villar et al., 2011). Eine globale Betrachtung erfolgte 2016 im Rahmen der Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure (LUNG SAFE Studie). Diese internationale prospektive, Multicenter-Studie betrachtete einen Zeitraum von vier Wochen innerhalb der Wintersaison auf der Nord-(02/2014 - 03/2014) und Südhalbkugel (06/2014 - 08/2014). Ein ARDS zeigt sich in 10,4 % des gesamten intensivmedizinischen Patient:innenkollektiv. Bei invasiv beatmeten Patient:innen zeigte sich die Inzidenz mit 23,4 % der Fälle nochmals erhöht. Gemessen am Gesamtkollektiv fanden sich 0,42 Fälle pro Intensivbett innerhalb des Beobachtungszeitraum der vier Wochen. Erneut zeigte sich eine deutliche geographische Varianz der Fälle mit einer Spanne von 0,27 bis 0,57 Fällen pro Intensivbett (Nord Amerika 0,46; Süd Amerika 0,31; Asien 0,27; Afrika 0,3 und Ozeanien 0,57 Fälle pro Intensivbett

in vier Wochen). Das mediane Alter lag in der Gesamtbetrachtung bei 61 Jahren und auch im Rahmen dieser Studie fand sich mit 38 % ein deutlich geringerer Anteil erkrankter Frauen. Es zeigte sich zudem, dass ARDS mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war. So lag die Mortalität je Krankenhausaufenthalt bei Patient:innen mit ARDS bei 40 %, während die Mortalität auf der Intensivstation 35,3 % betrug.

Auffällig war eine Unterdiagnostizierung bei 60,2 % der gesamten mit ARDS diagnostizierten Patient:innen, sowie eine verspätete klinische Diagnose bei 34 % der Patient:innen trotz bereits vollständig bestehenden ARDS-Kriterien.

Zusammenfassend gelangte diese Studie zu dem Ergebnis der fortbestehenden Unterdiagnostizierung des Krankheitsbildes an sich, sowie den uneinheitlich umgesetzten Therapiekonzepten (Bellani et al., 2016), was zeigt, wie wichtig eine einheitliche Definition des Krankheitsbildes ARDS ist.

1.2 physiologischer Gasaustausch der Lunge

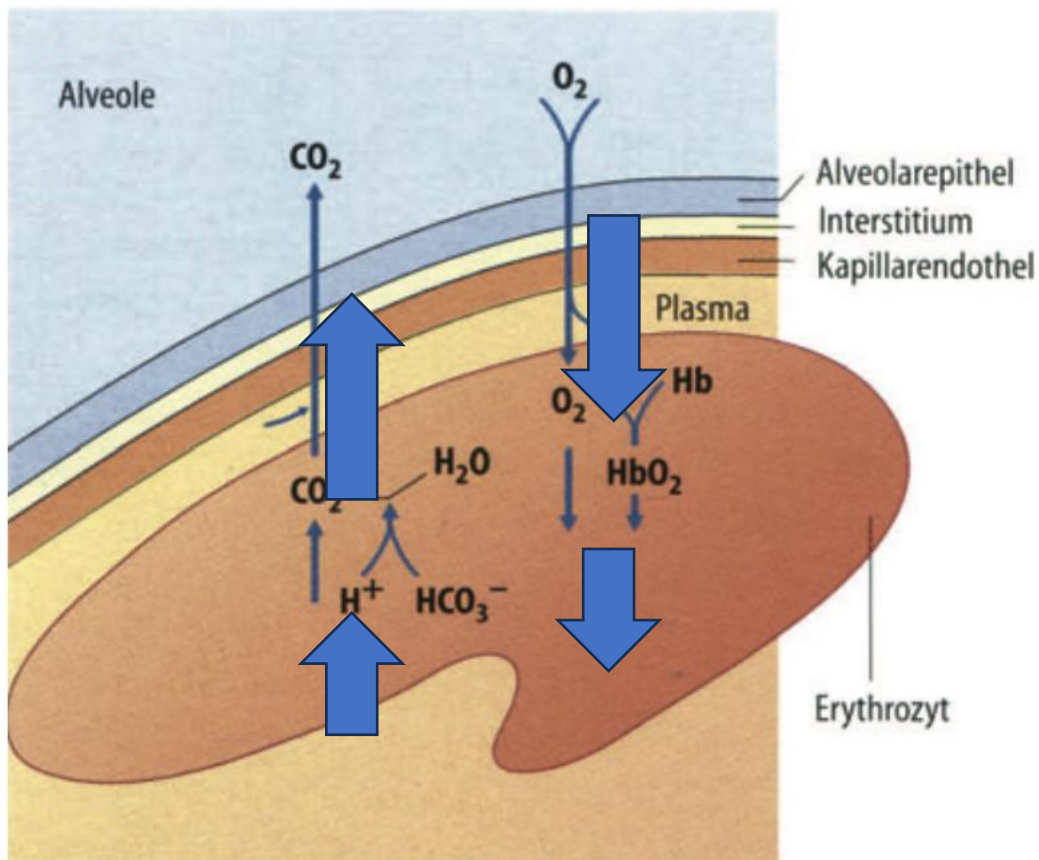


Abb. 1: Der physiologische Gasaustausch der Lunge

Der physiologische O_2 - und CO_2 -Transportweg beim pulmonalen Gasaustausch über das Alveolarepithel, das Interstitium, Kapillarendothel in den Erythrozyten und umgekehrt. (modifiziert nach Schmidt & Thews, 1997)

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt in der Lunge der alveoläre Gasaustausch zwischen der Gasphase, dem sogenannten alveolären Gasmisch mit Sauerstoff (O_2) und geringen Anteilen Kohlenstoffdioxid (CO_2) und dem Kapillarblut durch Diffusion wie in der Abbildung 1 graphisch dargestellt. Letztere erfolgt über bestehende Partialdruckdifferenzen von O_2 und CO_2 auf der alveolären bzw. kapillaren Seite und dem vom Körper angestrebten Ausgleich der Drücke im Blut und alveolär. Hierfür sind eine große Oberfläche und ein möglichst kurzer Diffusionsweg obligat. Die Lunge zeigt sich diesbezüglich, durch die sogenannte alveolo-kapilläre Membran, die sich aus dem Alveolarepithel, einem schmalen Interstitium und dem Kapillarendothel zusammensetzt,

mit günstigen Voraussetzungen. Mit einer Dicke von weniger als 1 μm ist das Kapillarblut vom Gasraum durch die alveolo-kapilläre Membran nur durch eine sehr dünne Schicht getrennt, was einen kurzen Diffusionsweg darstellt. Ergänzend hierzu zeigt sich über eine Alveolaroberfläche von ca. 140 m^2 eine große Austauschfläche (R. F. Schmidt & Thews, 1997).

Bei der Definition der dem ARDS zugrundeliegenden therapierefraktären Oxygenierungsstörung handelt es sich um den Verlust der physiologischen Fähigkeit des Lungengewebes Sauerstoff aufzunehmen und dem Körper bereitzustellen. Der Begriff der CO_2 -Eliminierungsstörung ist im Umkehrschluss der Verlust der Fähigkeit Kohlenstoffdioxid aus dem Körper zu eliminieren. Im Rahmen des ARDS kommt es aufgrund einer akuten Entzündung zu einer Störung der alveolo-kapillären Membran mit in der Folge gestörtem Gasaustausch.

1.3 Pathophysiologie des akuten Atemwegssyndrom

Die bereits angeführte Funktionsstörung der alveolo-kapillären Membran durch entzündliche Prozesse mit in der Folge gestörtem Gasaustausch liegt dem ARDS pathophysiologisch zu Grunde. Wie in der Abbildung 2 dargestellt, findet sich eine erhöhte Durchlässigkeit der mikrovaskulären Barriere des alveolären und kapillaren Endothels mit folgend Ansammlung proteinreicher Flüssigkeit extravaskulär und Ausbildung eines Lungenödems. Von großer Bedeutung ist die alveolo-kapilläre Schranke. Das Alveolarepithel wird aus Pneumozyten Typ I (ca. 90 %) und Pneumozyten Typ II (ca. 10 %) und deren Verbindung durch Zell-Zell-Kontakte, sogenannte Tightjunctions, gebildet. Diese Verbindung zeigt sich physiologisch undurchlässig für proteinreiche Flüssigkeiten und andere Makromoleküle. Zusammen mit der Basalmembran lagert das Alveolarepithel am Kapillarendothel an und bildet die sogenannte alveolo-kapilläre Schranke. Hier herrscht ein sensibles Gleichgewicht im Bereich der Kapillare zwischen hydrostatischem und onkotischem Druck über welches stündlich mehrere Milliliter proteinreicher Flüssigkeit filtriert und hauptsächlich über Lymphbahnen drainiert werden (Martin & Brigham, 2012). Der onkotische oder auch kolloidosmotische Druck wird im menschlichen Körper hauptsächlich durch den Anteil der Proteine in einer Lösung zum Beispiel dem Blutplasma bestimmt. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei dem hydrostatischen Druck

um den Druck innerhalb einer ruhenden Flüssigkeit oder eines Gases. Der Vorgang der Drainierung erfolgt über die Filtration. Hierfür ist vor allem der osmotische Druck, hauptsächlich bestimmt durch Plasmaproteine, verantwortlich. Dieser sorgt durch den Fluss von Molekülen durch die alveolo-kapilläre Schranke für die Wasserverteilung zwischen Plasma und Interstitium. Über einen Konzentrationsgradienten mit einem kolloidosmotischen Druckunterschied von ca. 20 mmHg für Eiweißkörper zwischen Plasma und Interstitium erfolgt der Eiweißtransport (R. F. Schmidt & Thews, 1997). Eine führende Rolle im Pathomechanismus des ARDS spielt eine Störung des vaskulär-endothelialen Cadherins. Hierbei handelt es sich um ein transmembranes Glykoprotein welches in Kontaktstellen aneinandergrenzender Endothelzellen vorkommt und Calciumionenabhängig ist. Antikörper gegen das VE-Cadherin, destabilisierende Agonisten wie Tumornekrosefaktor α (TNF α), Thrombin, vaskulär endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) und durch Leukozyten ausgelöste Signalkaskaden führen zu einer Störung des Glykoproteins mit Schädigung der mikrovaskulären Barrierefunktion wie in der unten angeführten Abbildung dargestellt (Ware & Matthay, 2000).

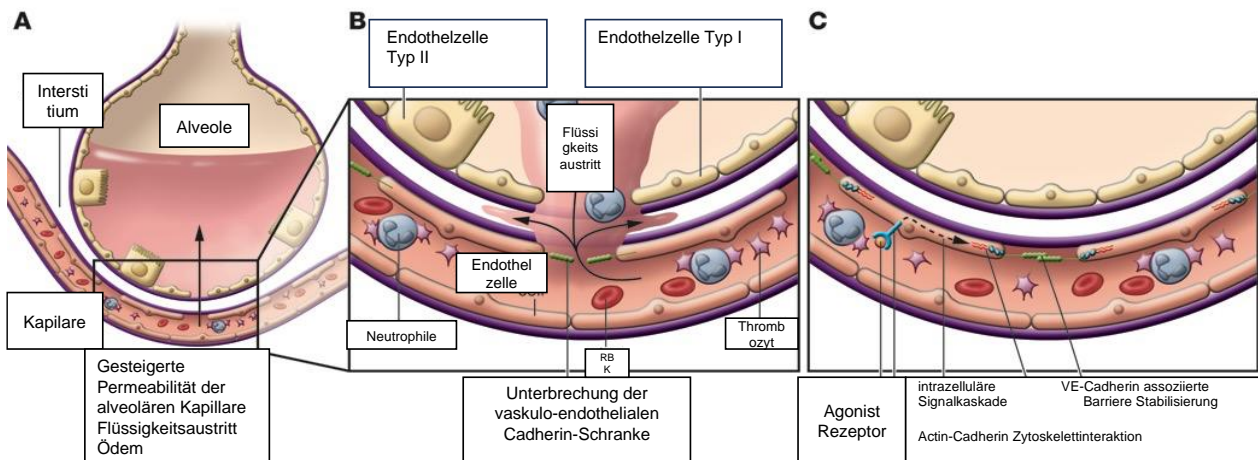


Abb. 2: Der Pathomechanismus des ARDS: Störung des vaskulär-endothelialen Cadherins

A (Zeigt die Übersicht der Störung der alveolo-kapillären Schranke mit folgendem Flüssigkeitseintritt und konsekutiv auftretendem Ödem der Lunge.)

B (Detaillierte Darstellung der Unterbrechung der vasculo-endothelialen Cadherine mit folgendem Flüssigkeitsübertritt in die Alveole.)

C (Detaillierte Darstellung der Signalkaskade zur Stabilisierung des Cadherin vaskulo-endothelial.) (modifiziert nach Ware & Matthay, 2000)

Die Störung der Barrierefunktion führt ebenfalls zu einer Inaktivierung von Surfactant und Störung der Surfactant-Synthese. Der pulmonale Surfactant wird in Pneumozyten Typ II gebildet und setzt sich aus Phospholipiden und Proteinen zusammen. Seine Aufgabe ist es die Oberflächenspannung an der Grenzschicht zwischen Luft und Flüssigkeit herabzusetzen, um einen Alveolarkollaps am Ende der Expiration zu vermeiden. Weiterhin sind die Abwehr von Pathogenen und die Vermeidung der Verbreitung dieser, sowie immunmodulatorische Antworten ein wichtiges Aufgabengebiet (Han & Mallampalli, 2015). Zusätzlich spielen die Aktivierung und Einwanderung von neutrophilen Granulozyten eine wichtige Rolle. Diese wandern aus den Kapillaren in das alveoläre oder interstitielle Kompartiment und aktivieren proinflammatorische Mediatoren. Hierüber kommt es zu einer Interaktion von Neutrophilen, Thrombozyten und/oder Monozyten, sowie dem Transfer von Inflammasomen und Bakterien in die systemische Zirkulation, was zu einer Eskalation der infektiösen Schädigung führt. All diese Schädigungsmechanismen bedingen im weiteren pulmonale Belüftungsstörungen mit Auftreten von Atelektasen, sogenannten kollabierten Lungenabschnitten oder Konsolidierungen bzw. Verdichtungen

woraus eine Abnahme des endexpiratorischen Lungenvolumens und Verlust an Gasaustauschfläche resultiert. Weiterhin kommt es durch mikrovaskuläre Thrombenbildung und Hypertrophie der Gefäßmuskulatur zu einer Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnis und Zunahme des intrapulmonalen Shunts. Bei einem intrapulmonalen Shunt handelt es sich um einen sogenannten funktionellen Shunt. Hierbei kommt es zu einem verminderten Gasaustausch mit Abnahme des alveolären O₂-Partialdrucks und konsekutiver Konstriktion der Arteriolen der sogenannten hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion (Euler-Liljestrand-Mechanismus). Im gesunden Lungengewebe besteht hierdurch die Möglichkeit die Durchblutung schlecht ventilierter Lungenbereiche zu Gunsten ventilierter Gebiete umzuleiten (R. F. Schmidt & Thews, 1997).

Durch die zusätzlich bestehende verminderte pulmonale Dehnbarkeit oder auch Compliance folgen ein Anstieg der Atemarbeit und eine ventilatorische Insuffizienz. In der Summe kommt es schlussendlich zu einer therapierefraktären Oxygenierungsstörung mit Hypoxämie, also nachweislichem Sauerstoffmangel im Blut und Beeinträchtigung der Elimination von Kohlendioxid. Die Folgen dieser Schädigungskaskade werden auch als diffuser Alveolarschaden (DAD, diffuse alveolar damage) zusammengefasst. Histologisch sind die genannten Schädigungen, zumindest teilweise, temporär und lassen sich vereinfacht in sich überlappende drei Phasen unterteilen, welche mit den klinischen Stadien korrelieren:

1. Exsudative Phase mit Bildung eines Ödems oder Auftreten einer Blutung
2. Proliferative Phase mit Organisation und Reparaturmechanismen
3. Fibrotische Phase oder auch End-Phase im Sinne einer Fibrosebildung (Tomashefski, 1990)

1.4 Definition des akuten Atemwegssyndrom

Die erstmalige Definition des Krankheitsbild ARDS erfolgte im Jahr 1967 durch Ashbaugh et al. anhand der Beschreibung von 12 Patient:innen mit schwerer refraktärer Oxygenierungsstörung und teilweise positivem Ansprechen auf die Applikation eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) im Rahmen der Beatmung, sowie autoptisch nachgewiesener pulmonarer Inflammation mit Ödem und hyalinen Membranen

(Ashbaugh et al., 1967). Eine allgemein gültige Überarbeitung der Definition erfolgte 1994 im Rahmen eines Expertenkonsenses durch die American-European Consensus Conference (AECC). Diese Gruppe setzte den akuten Beginn der Hypoxämie und bilaterale Infiltrate im Röntgenthorax ohne Nachweis eines pulmonal arteriellen Hypertonus gemessen über den pulmonal kapillären Wedge-Druck (PAWP \leq 18 mmHg) mittels eines einliegenden Pulmonalkatheter (Bernard et al., 1994) voraus. Bei dem sogenannten Wedge-Druck handelt es sich um eine Druckmessung in der Arteria pulmonalis welche unter physiologischen Bedingungen die Druckverhältnisse im sogenannten kleinen Kreislauf des Herzens oder auch Lungenkreislauf und dem linken Vorhof widerspiegelt.

Im Rahmen der aktuell klinisch noch angewendeten Berlin Definition aus 2012 wurden, zum einen der Beginn oder die Verschlechterung der Symptomatik innerhalb von sieben Tagen, die im Rahmen der radiologischen Diagnostik bilaterale Beteiligung des pulmonalen Ödems ohne Anhalt für eine kardiale Ätiologie, sowie die Einteilung in drei Schweregrade zu Grunde gelegt. Letzteres abhängig von den Beatmungsparametern eingeteilt in (siehe Tab.1):

Tab. 1 Einteilung der Schweregrade des ARDS

Die Einteilung des ARDS in die verschiedenen Schweregrade mild, moderat und schwer anhand der aufgeführten Parameter (PEEP = positive endexpiratorischer Druck; p_aO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; F_iO_2 = inspiratorische Sauerstoffkonzentration).

Mild	Moderat	Schwer
p_aO_2/F_iO_2 -Quotient: 200-300 mmHg	p_aO_2/F_iO_2 -Quotient: 100-200 mmHg	p_aO_2/F_iO_2 -Quotient <100 mmHg
PEEP 5 cmH ₂ O/CPAP	PEEP 5 cmH ₂ O	PEEP 5 cmH ₂ O

(Ferguson et al., 2012)

Obwohl die Berlin Definition einen großen Schritt nach vorn darstellte, gab es global betrachtet einige Einschränkungen. Vor allem in ressourcenbeschränkten Umgebungen zeigt sich diese problematisch, da z.B. Röntgenaufnahmen des Thorax, arterielle Blutgasmessungen und mechanische Beatmung nicht immer verfügbar sind. Diese

Einschränkungen führten zu der vorgeschlagenen Kigali-Modifikation der Berliner Definition für ressourcenbeschränkte Umgebungen, welche jedoch nicht formell in die ARDS-Definition aufgenommen wurden. Somit haben Entwicklungen seit der Veröffentlichung der Berlin Definition die Notwendigkeit einer Erweiterung der Definition untermauert. Darunter die Verwendung von Sauerstoff mit hohem Durchfluss, die Ausweitung der Verwendung von Pulsoxymetrie anstelle von arteriellen Blutgasen, die Verwendung von Ultraschall für die Thoraxbildgebung und die Notwendigkeit der Anwendbarkeit in ressourcenbeschränkten Umgebungen. Eine Konsenskonferenz von 32 ARDS-Experten (Juni 2021 bis März 2022) sprach vier Hauptempfehlungen aus:

- 1) Einbeziehung von High-Flow-Sauerstoff mit einer Mindestflussrate von > 30 l/min
- 2) Verwendung von $p_{aO_2} : F_{iO_2} < 300$ mm Hg oder Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoxymetrie $SpO_2 : F_{iO_2} < 315$ (wenn die per Pulsoxymetrie gemessene Sauerstoffsättigung < 97 % ist), um eine Hypoxämie zu erkennen
- 3) bilaterale pulmonale Ödeme als Bildgebungskriterien beibehalten, aber Ultraschall als Bildgebungsmethode hinzufügen, insbesondere in ressourcenbeschränkten Gebieten
- 4) in ressourcenbeschränkten Umgebungen keinen positiven endexpiratorischen Druck, keine Sauerstoffflussrate und keine speziellen Atemunterstützungsgeräte verlangen

Diese neue globale Definition des ARDS wird mehrere wichtige Bereiche für die künftige Forschung fördern (Matthay et al., 2023). Inwieweit sich diese im klinischen Alltag umsetzen lässt, bleibt abzuwarten.

1.5 Beatmungsstrategien bei akuten Atemwegssyndrom-Patient:innen

In Folge der angeführten Schädigung und der damit einhergehenden Hypoxämie bei schwerer Oxygenierungsstörung, sowie begleitender Hyperkapnie im Sinne eines CO_2 -Anstieges im Rahmen einer CO_2 -Eliminierungsstörung kommen nicht-invasive und invasive Beatmungsformen als therapeutische Maßnahmen zum Einsatz.

Bei der invasiven Beatmung wird zwischen zwei Typen unterschieden; die mandatorische und die spontane Form. Im Rahmen der mandatorischen oder auch „erzwungenen“

(englisch mandatory) Beatmungsform wird der Beginn und/oder das Ende der Inspiration durch das Beatmungsgerät ausgelöst. Bei dem spontanen Beatmungstyp wird der Beginn und das Ende der Inspiration durch den Patient:innen bestimmt. Die nicht-invasive Beatmungsform über die Gesichtsmaske bietet, wenn einsetzbar, die Möglichkeit der Vermeidung von Komplikationen der invasiven Beatmung. Prinzipiell sind bei der Maskenbeatmung wie aufgeführt mandatorische und spontane Beatmungsformen möglich, jedoch bedarf es für die rein mandatorische Form eine meist tiefe Sedierung des Patient:innen (Larsen & Ziegenfuß, 2019).

Für das Verständnis der aktuellen Beatmungsstrategien bei ARDS-Patient:innen erscheint eine kurze historische Abhandlung der Physiopathologie und daraus resultierenden Therapieansätze sinnvoll, so denn den sogenannten „neuen“ Konzepten häufig „alte“ zu Grunde liegen. In den 1970er bis Mitte der 1980er Jahre waren das Erreichen eines normwertigen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_{aO_2}) und Kohlendioxidpartialdruck (p_{CO_2}) im Blut, das erklärte Ziel. Um dies zu erreichen, war es Standard eine Beatmung mit hohem Druckniveau und volumenkontrollierte Modi zu verwenden. Aus diesen Beatmungsmodi resultierten teilweise Tidalvolumina von bis zu 20 ml/kgKG, obgleich eine Empfehlung von 12-15 ml/kgKG vorlag (Pontoppidan et al., 1972). Die hierunter aufgetretenen Nebenwirkungen wie die Überdehnung der Lungen und der Pneumothorax wurden unter dem Synonym Barotrauma zusammengefasst (Gattinoni & Pesenti, 2005).

Für die suffiziente Steigerung des p_{aO_2} wurde erstmals durch Ashbaugh et al. das „PEEP-Manöver“ als effektive Maßnahme berichtet. Es erfolgte die Verwendung eines positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) unter der Idee der Vermeidung des endexpiratorischen Alveolarkollaps (Ashbaugh et al., 1967). Weitere Untersuchungen beschäftigten sich vor allem mit den hierunter möglicherweise auftretenden kardiovaskulären Komplikationen im Sinne einer Beeinflussung der Hämodynamik. Zum damaligen Zeitpunkt bestand vor allem die Sorge einer intrathorakalen Drucksteigerung über den applizierten PEEP mit folgenden Auswirkungen auf die kardiale Auswurfleistung. Hier zeigte sich bei einem PEEP-Level um 5 cmH₂O kein oder ein allenfalls moderater Effekt auf die Hämodynamik. Zusätzlich fand sich ein linearer Effekt der Steigerung des p_{aO_2} bei einem PEEP von 0 mmHg bis 15 mmHg über den Mechanismus der Vermeidung des Alveolarkollaps am Ende der Expiration (Falke et al., 1972). Es folgten verschiedene

Betrachtungen, unter anderem die Bestimmung des „optimalen PEEP“ (Suter et al. 1975), bei welchem das Erreichen des optimalen Sauerstofftransportes im Mittelpunkt stand. Lemaire et al. riefen die „minimal PEEP“ Theorie ins Leben. Dieser bewegte sich nach Meinung der Autoren 2 cmH₂O oberhalb des unteren Inflektionspunktes, der Punkt des Überganges der Lunge von niedriger zu hoher Compliance und somit dem vermuteten Ende des möglichen Recruitment, dem Eröffnen kollabierter Alveolen. Kirby et al. hingegen postulierten die Verwendung des sogenannten „super PEEP“ Konzept. Hier war die Betrachtung des notwendigen Drucks zur Reduktion des im Rahmen des ARDS zunehmenden pulmonalen Shunt im Vordergrund. Sie postulierten die Notwendigkeit von 20 mmHg zur Reduktion des Shuntanteils um 20 % (Kirby et al. 1975).

Zusammengefasst war das ARDS-Konzept der 1970er Jahre eine Betrachtung der Lunge als homogenes und schweres Organ mit fehlender Compliance und somit notwendiger Beatmung mit hohem Druck und Volumen um ein normwertiges pCO₂ zu erreichen, sowie einem hohen FiO₂ und hohem PEEP zum Erreichen eines normwertigen p_aO₂.

Mit Einführung der Computertomographie-Diagnostik in den 1980er Jahren erfuhr das Bild des ARDS einen deutlichen Wandel. Wie in den folgend aufgeführten CT-Bildern der Abbildung 3 zeigte sich, dass die bis dato angenommene homogene Verdichtung der Lunge in den erfolgten Röntgenaufnahmen, sich in der CT-Diagnostik mit inhomogenen Verdichtungen in den größtenteils abhängigen, das heißt nicht belüfteten Lungenanteilen präsentierte.

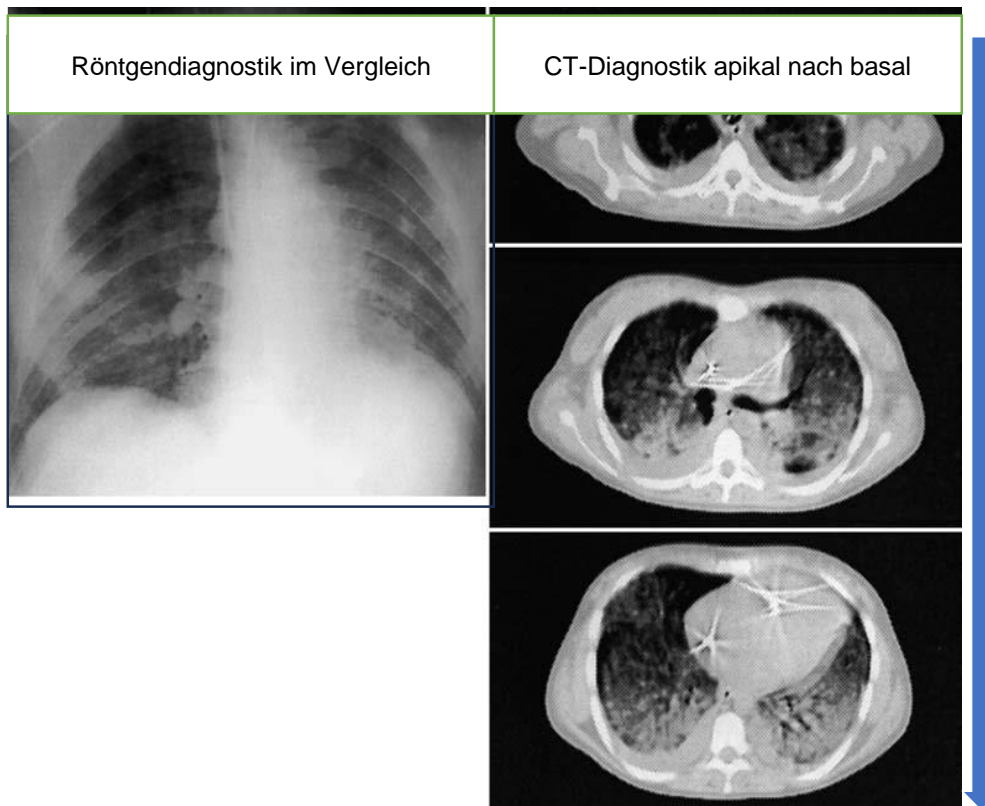


Abb. 3: Das „concept oft he „baby lung“

Röntgenaufnahme im Vergleich zur CT-Diagnostik mit Darstellung von inhomogenen Verdichtungen in den größtenteils abhängigen Lungenanteilen (modifiziert nach Gattinoni & Pesenti, 2005)

Quantitative Messungen ergaben einen Anteil normoventilierten Gewebes in einer Größenordnung von 200-500 g entsprechend eines Lungenvolumen eines 5-6-jährigen Kindes und die Begrifflichkeit der „baby lung“ wurde ins Leben gerufen. Das Model der „baby lung“ diente der Betrachtung und Interpretation der Physiopathologie und Behandlungsstrategien. Konzeptionell ergab sich aus den Gegebenheiten, dass es sich um einen nicht gesunden, jedoch vollständig belüfteten Anteil der Lunge mit einer annähernd normwertigen Elastance, somit einer physiologischen Dehnungsfähigkeit, handelt. Je kleiner dieser Anteil, umso größer die Gefahr einer ventilator-assoziierten Lungenschädigung. Zum einen das Barotrauma mit einer Schädigung der Lunge durch hohe Druckdifferenzen der extern applizierten Beatmungsdrücke im Verhältnis zu internen Druckverhältnissen der Lunge mit z.B. nachfolgend auftretendem Pneumothorax

und zum anderen die Überdehnung der Lungenareale durch hohe Beatmungsvolumina. Beide Formen der Schädigung zeigen einen direkten Einfluss auf die angrenzenden Lungenareale. Zusätzlich erfolgten erste Versuche der Bauchlagerung zur Optimierung der Oxygenierung durch Steigerung der Perfusion in den nicht abhängigen Lungenanteilen mit hier nachweislichem Benefit (Langer et al., 1988). Im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnten Zarantonello et al. durch den Einsatz der Impedanztomographie bestätigen, dass die frühzeitige Bauchlage mit einer verbesserten Abstimmung von Ventilation und Perfusion, einer erhöhten dorsalen Ventilation und einer verringerten Überdehnung und einem erhöhten P_{aO_2}/F_{iO_2} assoziiert war. Eine Auswirkung auf die dorsale Perfusion, den Lungenkollaps, den Antriebsdruck und die im Prinzip statische Compliance des Atmungssystems ließ sich nicht nachweisen (Zarantonello et al., 2022).

Die Schlussfolgerung in der 1980er Jahren lautete: Die „baby lung“ muss behutsam behandelt werden; niedriges Druckniveau, wenig Volumen und Bauchlagerung zur Optimierung der Lungenperfusion (Gattinoni & Pesenti, 2005).

Eine bleibende Problematik war die Optimierung des pCO_2 unter Anpassung der oben genannten Therapieoptionen. Im Rahmen der Einführung der Begrifflichkeit der sich „erholenden Lunge“ mit hierfür notwendig reduzierten Tidalvolumina rückte in den 1990er Jahren die Akzeptanz der „permissiven Hyperkapnie“ in den Fokus. Ein Anstieg des Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut wurde somit bis zu einem gewissen Punkt toleriert. Bei der permissiven Hyperkapnie gibt es keinen Maximalwert für den pCO_2 , jedoch sollte der pH Wert des Blutes mehr als 7,2 betragen (Larsen & Ziegenfuß, 2019).

Die zum damaligen Zeitpunkt durch Gattinoni et al. postulierte CO_2 -Elimination mittels extrakorporaler Verfahren, d.h. der Umleitung des Blutes über eine außerhalb des Körpers liegende Membran zur Anreicherung mit Sauerstoff und Elimination des Kohlenstoffdioxid, zeigte sich aufgrund der Invasivität der Methode und den damit verbundenen Kosten als nicht probates Mittel.

In einer Studie aus dem Jahr 1990 von Hickling et al. zeigte sich, dass eine Hyperkapnie, wie sie auch bei Patient:innen mit COPD vorkommt, im Rahmen des ARDS verglichen zu anderen Studien mit höheren Beatmungsvolumina und folgend aufgetretenen ventilator-assoziierten Beatmungsschädigungen, nicht mit einer höheren Mortalität einherging (Hickling et al., 1990). In weiteren vielfach durchgeführten tierexperimentellen Studien

konnte ein Zusammenhang zwischen Schädigung des pulmonalen Epi- und Endothels im Rahmen von Beatmungsstrategien mit hohen Tidalvolumina und niedrigem PEEP und folgend auftretender Zytokinausschüttung mit hierauf stattfindender Entzündungsreaktionen gesehen werden (Tremblay et al., 1997).

Die hieraus resultierenden Komponenten lungenprotektiver Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina, niedrigem Spitzendruck und hohem PEEP zeigten eine deutliche Stressreduktion mit folgend weniger ventilatorassozierten Lungenschädigungen. Trotz dieses Zusammenspiels fanden sich in Studien wiederholt konfliktbehaftete Situationen im Rahmen der Anpassung der einzelnen Parameter. So kann zum Beispiel die Erhöhung des PEEP zu einer notwendigen Erhöhung des Spitzendrucks führen, um ausreichende Tidalvolumina zu erreichen. Aufgrund dessen postulierten Amato et al., dass, gemessen an der herabgesetzten Compliance der nicht-abhängigen Lungenanteile im Rahmen des ARDS, der „funktionelle“ Anteil der Lunge über das Delta p (ΔP) dem Quotienten aus dem Tidalvolumen (V_t) und Compliance des respiratorischen Systems (C_{rs}) abzubilden sei ($\Delta P = V_t/C_{rs}$). Für Patient:innen ohne eigene Atemanstrengung verwendete er die Formel $\Delta P = \text{Spitzendruck} - \text{PEEP}$ und stellte die Hypothese auf, dass ein niedriges ΔP als Variable mit dem Überleben bei ARDS zusammenhängt (Amato et al., 2015).

Die folgenden wissenschaftlichen Auseinandersetzungen gelangten schließlich zu dem Ergebnis, dass eine Ventilation mit einem Tidalvolumen um 6 ml/idealem Körpergewicht zu einer Abnahme der Mortalität und Zunahme der Respirator-freien Tage führt (Ranieri et al., 2012). Im Weiteren war vor allem das Zusammenspiel zwischen Spitzendruck, Tidalvolumen und PEEP im Zusammenhang mit der ARDS-Beatmung von hohem Interesse.

Letztlich wurden, im Konsens im Rahmen der S3-Leitlinie (2017), fußend auf vorliegende Daten aus Studien und Metaanalysen folgenden Empfehlungen mit hohem Empfehlungsgrad festgelegt:

1. Hoher PEEP ($> 10 \text{ cm H}_2\text{O}$)
2. Niedriges Tidalvolumen ($\leq 6 \text{ ml/kgKG}$)
3. Endexpiratorischer Atemwegsdruck (P_{EI}) $\leq 30 \text{ cm H}_2\text{O}$

(Fichtner et al., 2018)

1.6 Die extrakorporale Membranoxygenierung

1.6.1 Definition

Sollte sich unter den oben aufgeführten lungenprotektiven Maßnahmen ein therapierefraktäres Lungenversagen zeigen, stehen heute weitere überbrückende Behandlungsstrategien zur Verfügung. Eine der Rescue-Therapien in der ARDS-Behandlung ist die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) im Rahmen eines akuten, jedoch potenziell reversiblen Lungenversagen. Hierbei erfolgt zeitweise ein extrakorporaler Gasaustausch mit der daraus resultierenden Option der Anpassung und Reduktion der Beatmungsdrücke, sowie der damit verbundenen „Erholung“ der Lunge. In der genauen Betrachtung, wie in der in Abbildung 5 dargestellt, handelt es sich bei einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) um einen Vorgang bei dem außerhalb des Körpers venöses Blut durch eine Pumpe über einen sogenannten Oxygenator der eine Membran beinhaltet geleitet bzw. umgeleitet wird. Über die Membran erfolgt die Zugabe von Sauerstoff für die Oxygenierung sowie Elimination des CO₂ über die Regelung des Gasflusses. Bei letzterem macht man sich den Umstand zu Nutze, dass Oxyhämoglobin, also mit Sauerstoff beladenes Hämoglobin, in geringerem Ausmaß in der Lage ist CO₂ zu binden als desoxygeniertes Hämoglobin. Diese Abhängigkeit der CO₂-Bindung vom Oxygenierungsgrad oder auch Sauerstoffgehalt des Hämoglobins wird auch als Haldane-Effekt bezeichnet. Für den Vorgang im Rahmen der extrakorporalen Membranoxygenierung bedeutet es, dass mit steigender O₂-Aufnahme, geregelt über den Gasfluss, die Bindungsfähigkeit des Blutes für CO₂ herabgesetzt und damit CO₂ über Diffusion an der Membran abgegeben, sozusagen ausgewaschen wird (R. F. Schmidt & Thews, 1997).

1.6.2 Indikation der veno-venösen-extrakorporalen Membranoxygenierung-Therapie

Um die Indikation zum Einsatz einer veno-venösen-ECMO möglichst eindeutig festzulegen ist die Bestimmung des Mortalitätsrisikos obligat. Hier werden vor allem zwei Scores berücksichtigt. Zum einen der Lung Injury Score nach Murray oder auch Murray-Score und der AOI-Score oder auch Oxygenierungsindex.

Der Lung Injury Score nach Murray dient der Quantifizierung des Schweregrad eines Lungenversagen im ARDS und beinhaltet die Komponenten Röntgenbefund, Oxygenierungsindex (P_{aO_2}/F_{IO_2}), den PEEP und die effektive Compliance (= Tidalvolumen/Spitzendruck - PEEP) in ml/mbar (Murray et al., 1988). Der AOI-Score oder auch Oxygenierungsindex setzt sich zusammen aus dem mittleren Atemwegsdruck $\times P_{aO_2}/F_{IO_2}$ und kam ursprünglich vornehmlich in der Neonatologie zum Einsatz (Dechert et al., 2014). Eine extrakorporale Membranoxygenierung sollte erwogen werden, wenn das vorliegende Lungenversagen unabhängig ob primär oder sekundär ein Mortalitätsrisiko von 50 % oder mehr birgt (entsprechend: $P_{aO_2}/F_{IO_2} < 150$ bei einem $F_{IO_2} > 90$ %, Murray-Score 2-3, AOI-Score 60) und ist indiziert bei einem Mortalitätsrisiko von 80 % oder mehr (entsprechend: $P_{aO_2}/F_{IO_2} < 100$ bei einem $F_{IO_2} > 90$ %, Murray-Score 3-4, AOI > 80) unabhängig von Optimierungsversuchen innerhalb der letzten 6 Stunden (ELSO Guidelines 2017). Ergänzend hierzu ergeben sich weitere Kriterien, wie eine persistierende Hyperkapnie trotz Steigerung des Spitzendrucks > 30 cmH₂O, ein schweres pulmonales Air-Leak-Syndrom, sprich Lufteintritt in das Mediastinum durch Ruptur von Alveolen mit folgend schwerwiegenden Komplikationen wie z.B. einer Pleurarruptur, „bridge-to-transplant“, oder ein akut einsetzender Kollaps des respiratorischen Systems. Ein gutes Behandlungsergebnis für den Einsatz der ECMO-Therapie im Rahmen eines schweren respiratorischen Versagens zeigt sich bei frühem Einsatz des Verfahrens 1-2 Tage nach Beginn des Lungenversagens (ELSO-Guidelines 2017). Das Erarbeiten klarer Indikationsrichtlinien zum Erhalt des bestmöglichen Benefits zeigte sich zunächst erschwert, konnte jedoch im Rahmen der Einführung des Respiratory ECMO Survival Prediction score (RESP-Score) deutlich vereinfacht werden. Zugrunde gelegt wurde eine retrospektive Erfassung von 2355 Patient:innen mit ARDS und erfolgter ECMO-Therapie über das Extracorporeal Life Support Organization International Register (ELSO) von 2000-2012, die das Krankenhaus lebend verlassen haben. Aus den hieraus ermittelten Daten entstand der oben genannte RESP-Score. Hier wurden Alter, Immunkompetenz, Beatmungszeiträume, zugrunde liegende Diagnose des ARDS, pCO_2 und der maximale Spitzendruck berücksichtigt mit einer folgenden Range von -22 bis 15 und den daraus folgenden Risikoklassen I-V mit absteigender Überlebens-Wahrscheinlichkeit unter einer ECMO Therapie (M. Schmidt et al., 2014). Im Rahmen des zunehmenden Einsatzes zeigt sich eine gewisse Liberalität gegenüber früher

bestehender Kontraindikationen, wie zum Beispiel schwangere Patientinnen oder auch Trauma Patient:innen mit einem höheren Risiko für Blutungskomplikationen. Auch die bestehende Einschränkung einer *adipositas per magna* wurde, bei guter Datenlage, im Laufe der Zeit aufgeweicht (Merritt-Genore et al., 2020).

1.6.3 historische Betrachtung

Die ersten Berichte über eine extrakorporalen Membranoxygenierung datieren sich zurück bis in das Jahr 1936 als John Gibbon erste Versuche unternahm. Einer der frühen Oxygenatoren war eine einfache Rollerpumpe zur Blutförderung und ein vertikal rotierender Zylinder, über welchen das Blut geführt wurde. Die Oxygenierung erfolgte über einen direkten Kontakt von Sauerstoff mit roten Blutkörperchen (Sinard & Bartlett, 1990). Hilfreich zeigte sich die begleitende Verabreichung von Heparin welches bereits 1917 durch McLean entwickelt und ab 1938 erfolgreich im klinischen Einsatz war. Durch die Gewinnung des Polysacharids aus zunächst Hundelebern war es möglich geworden in die Gerinnungskaskade einzugreifen und somit die Entwicklung von Blutgerinnseln unter der Therapie zu verhindern (Barrowcliffe, 2012). Erschwert zeigte sich eine längerfristige Behandlung mit Nebenwirkungen im Sinne des Zerfalls oder auch Denaturierung von Proteinen durch eine dauerhafte Exposition gegenüber Luft bzw. Sauerstoff nach einigen Stunden Behandlungszeit (Sinard & Bartlett, 1990).

Die folgenden Weiterentwicklungen vor allem bezogen auf den Oxygenator erlangten einen Durchbruch in den 1960er Jahren. Kolobow entwickelte eine sogenannte „membrane lung“ mit Hilfe einer Silikonmembran, erstmalig entwickelt durch Kammermeyer im Jahr 1957, und der dadurch bestehenden Möglichkeit der Trennung der Kompartimente Gas und Blut. Diese konnte er, wie in der folgenden Abbildung dargestellt, 1970 erfolgreich zum Patent anmelden.

Zeichnung zur Patentanmeldung T. Kolobow

Jan. 13, 1970

T. KOLOBOW

3,489,647

ARTIFICIAL ORGAN FOR MEMBRANE DIALYSIS OF BIOLOGICAL FLUIDS

Filed May 6, 1964

2 Sheets-Sheet 1

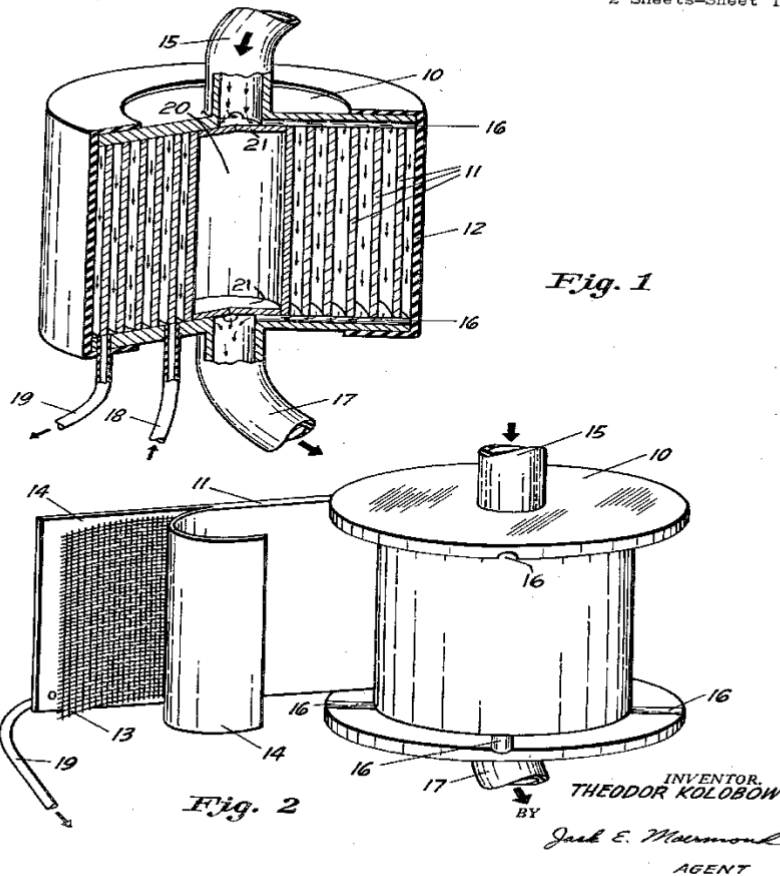


Abb. 4: Die „membrane lung“

Der schematische Aufbau der durch Dr. Kolobow zum Patent angemeldeten „membrane lung“ (modifiziert nach IFI CLAIMS Patent Services 1964)

Er setzte sie erfolgreich tierexperimentell ein und war in der Lage Lämmer für bis zu 16 Tage mittels eines Bypasses zu versorgen (Kolobow et al., 1971). Die zu Grunde liegende Annahme war die Beobachtung, dass Dialysepatient:innen im Rahmen der Behandlung eine milde Hypoxämie erlitten und dies im Zusammenhang mit der stattfindenden CO₂ Elimination mit nachfolgend auftretender Hypoventilation zu sehen war. Kolobow stellte

die Theorie auf, dass über den Blutfluss eine adäquate Elimination des CO₂ zu erreichen und der Hypoxämie mittels Steigerung der Sauerstoffkonzentration über den Oxygenator entgegenwirken zu sei. Weiterhin nahm er an, dass unter diesem Prozedere ein beatmeter Patient mit hohem CO₂ nunmehr mit geringeren Tidalvolumina zu beatmen und somit Folgeschäden zu vermeiden seien. Das Ziel der Studie war es zu ermitteln, ob die CO₂ Elimination via extrakorporaler Membranoxygenierung eine kontrollierte mechanische Beatmung optimieren konnte (Kolobow et al., 1977). Eine erstmalig erfolgreich angewendete prolongierte extrakorporale Membranoxygenierung berichtete Hill im Jahr 1972. Im Weiteren konnte keine Signifikanz im Bereich der Überlebensraten in einer prospektiv randomisierten Studie des National Institute of Health nachgewiesen werden, so dass der weitere wissenschaftliche Schwerpunkt zunächst auf den kardialen Support bei Erwachsenen und pulmonalen Support bei Neugeborenen gelegt wurde. Eine Renaissance erlebte die Methode nach erfolgreichem Einsatz im Rahmen der H1N1 Pandemie im Jahr 2009 bei Patient:innen mit schwerem ARDS auf dem Boden der Virusinfektion. In der retrospektiven Betrachtung von Beurtheret et al. fand sich eine Krankenhausmortalität von 17 %, vergleichbar mit anderen Studien mit ähnlicher Population (Beurtheret et al., 2012). Ergänzend hierzu zeigte der 2006 initiierte „conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure Trial“ (CESAR Trial) ebenfalls ein positives Outcome bezugnehmend auf das Überleben und die bestehenden körperlichen Einschränkungen nach 6 Monaten. Basierend hierauf wurde die Empfehlung ausgesprochen die Kriterien erfüllende Patient:innen an ein Zentrum für eine ECMO Therapie mit festgelegten Therapieprotokollen zu verlegen (Peek et al., 2006). Der im Jahr 2018 veröffentlichte „ECMO to rescue acute lung injury in severe ARDS Trial“ (EOLIA Trial), eine prospektiv randomisierte Multicenter-Studie aus 16 Ländern, zeigte innerhalb eines Beobachtungszeitraum von 6 Jahren bezogen auf die Mortalität nach 60 Tagen keine signifikante Risikoreduktion (Combes et al., 2018). Nichtsdestotrotz fand sich für die ECMO-Therapie keine deutlich höhere Mortalität, so dass diese im Sinne einer Rescue-Therapie sicher erwogen werden sollte. Begleitend zeigte sich, wie bereits in anderen Studien, durch die unter der ECMO Therapie mögliche Anpassung und Reduktion der Beatmungsparameter ein Benefit (Sameed et al., 2019).

1.6.4 Durchführung der Therapie

In der Durchführung der eigentlichen Therapie gibt es zwei verschiedene Anordnungen der Blutzufuhr bzw. Entnahme; die veno-arterielle und die veno-venöse Form. Bezogen auf das ARDS ist die veno-venöse Kanülierung die Methode der Wahl. Das Grundprinzip basiert darauf Blut aus dem venösen Kreislauf zu entnehmen und das extrakorporal oxygenierte Blutes direkt in den rechten Herzvorhof rückzuführen. Die hierfür möglichen Vorgehensweisen der Anlage der intravenösen Zugänge oder auch Kanülen, bifemoral, femoral-jugular oder aber auch doppelläufig jugular, richten sich nach Klinik und Konstitution der Patient:innen. Die Therapie an sich erfolgt über Regelung des Blutflusses, des Gasflusses und der Beimischung des Sauerstoffs angepasst an den Bedarf und die Voraussetzungen der Patient:innen. Hier angefügt die vereinfachte Darstellung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO-Therapie).

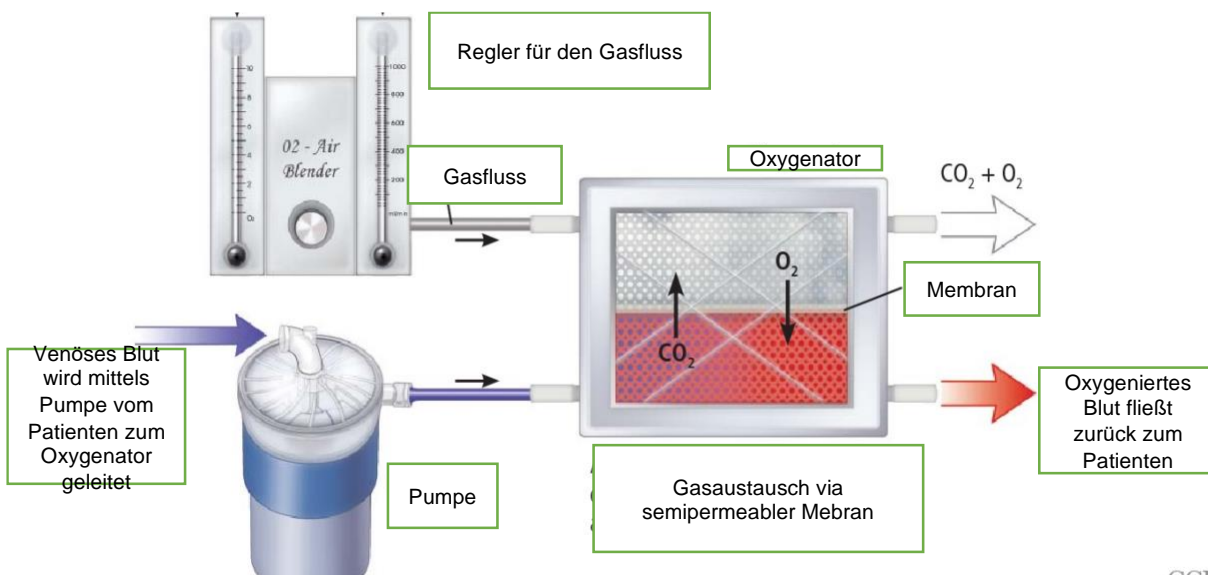


Abb. 5: Aufbau der extrakorporalen Membranoxygenierung

Eine vereinfachte Darstellung der extrakorporalen Membranoxygenierung (modifiziert nach Kulkarni et al., 2016) zeigt die Funktion des Oxygenators mit zum einen Anreicherung des venösen Blutes mit Sauerstoff (O₂) und Elimination des Kohlendioxid (CO₂) über den Gasfluss.

Unter der laufenden Therapie ist die Überwachung verschiedener Laborparameter wie die arterielle Blutgasanalyse (BGA) mit Laktatbestimmung zur gegebenenfalls Detektion einer

Gewebsischämie, das Post-Filter-Gas in Form einer BGA zur Überwachung der Oxygenierungsfähigkeit des Filtersystems und die Bestimmung von Hämolyseparametern wie das freie Hämoglobin obligat. Weiterhin ist eine Antikoagulation zur Vermeidung der Bildung von Blutgerinnseln im Bereich des Filters notwendig. Die Hauptkomplikationen unter der bestehenden Therapie sind Infektionen, das akute Nierenversagen und Blutungen; letzteres vor allem auch intrakraniell.

1.7 Serummarker zur Prognose des neurologischen Outcomes unter Einsatz der venösen-extrakorporalen Membranoxygenierung

Betrachtet man die Blut-Hirn-Schranke zeigt sich, dass die neurovaskuläre Einheit die wichtigste anatomische und funktionelle Einheit des Gehirnparenchyms darstellt. Wie in der folgenden Abbildung 6 dargestellt zeigt sich ein komplexes Zusammenspiel zwischen Neuronen, dem zerebralen Mikrogefäßsystem und den umgebenden Gliazellen. Die Blut-Hirn-Schranke bildet sich durch das zerebrale Mikrogefäßsystem, das zum Teil durch angrenzende Fortsätze von Astrozyten gebildet wird. Aus den Zellkörpern der umgebenden Neuronen werden so genannte myelinisierte Axone gebildet, die die Signalübertragung übernehmen. Kommt es durch eine Schädigung zu einem Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke werden Biomarker der geschädigten spezifischen Komponente in das Blut freigesetzt. Das glial fibrillary acidic protein (GFAP) und das Serum 100 calcium-binding protein B (S100B) werden bei Verletzung von Astrozyten freigesetzt. Werden Nervenzellkörper geschädigt wird dies durch die Freisetzung der neuronenspezifischer Enolase (NSE) und der Ubiquitin-Carboxyl-Hydrolase L1 (UCH-L1) angezeigt. Eine axonale Schädigung spiegelt sich durch Freisetzung des Neurofilament light (Nf-L) und Tau-Proteins wider. Dies macht deutlich, dass der Nachweis der verschiedenen Biomarker im Blut auf die Schädigung der neurovaskulären Einheit und ihrer spezifischen Komponenten hinweisen kann (Hoiland, RL et al. 2022).

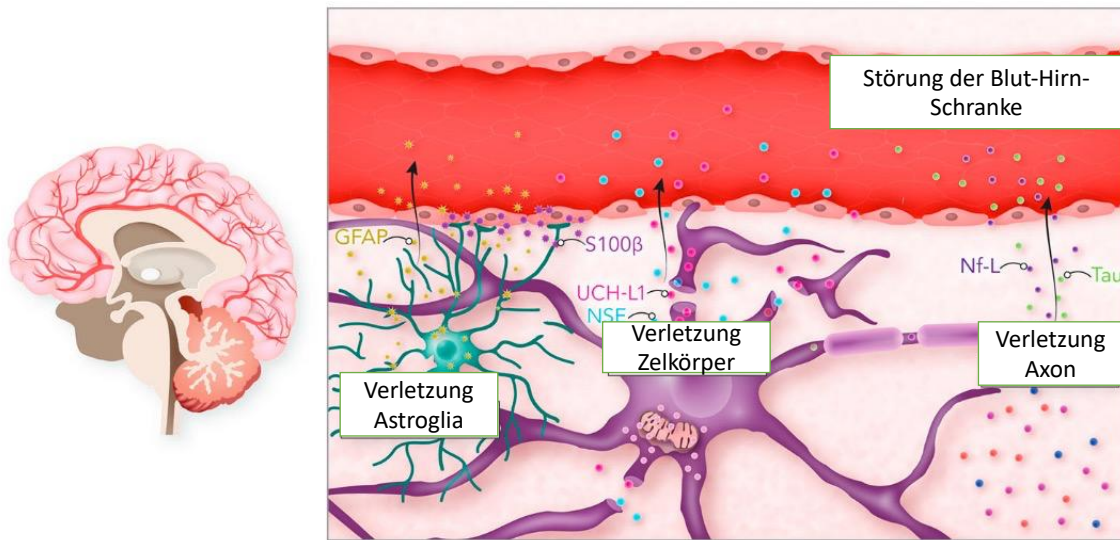


Abb. 6: Freisetzung von Biomarkern bei Hirnverletzungen

Die neurovaskuläre Einheit und die Freisetzung von Biomarkern bei Hirnverletzungen mit folgender Störung der Blut-Hirn-Schranke (modifiziert nach Hoiland et al., 2022)

Neben den zerebralen Komplikationen wie Blutungen finden sich im Rahmen des ARDS nachweislich rezidivierend auftretende Hypoxämien. Somit ist eine zerebralen Hypoxämie mit gegebenenfalls folgender neuronaler Schädigung zu postulieren. Das Gehirn zeigt auch unter Ruhebedingungen zum Beispiel in der Großhirnrinde einen hohen O_2 -Verbrauch. Dieser beträgt ca. 40-60 % der angebotenen O_2 -Menge. Aufgrund der in den Randbezirken der Großhirnrinde abfallenden O_2 -Partialdruckänderungen, welche maßgeblich an der O_2 -Diffusion in das Gewebe beteiligt sind, ergibt sich unter einem reduzierten Sauerstoffangebot eine Verschlechterung der O_2 -Versorgungsbedingungen. Daraus resultiert ein O_2 -Mangel der Zellen, welcher unmittelbar zu einer Funktionseinschränkung der Neurone und bei Persistenz zum Zelltod dieser führen kann (R. F. Schmidt & Thews, 1997).

Unter der im vergangenen Jahrzehnt validen Therapie der veno-arteriellen ECMO nach Reanimation hat sich die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase (NSE) und des S100B Level als Prädiktor des zu erwartenden neurologischen Outcomes zunehmend etabliert (Petermichl et al., 2021).

Vor allem die intrazerebralen Komplikationen unter Einsatz der veno-venösen ECMO machen die Bestimmung von Serummarkern wie die NSE oder S100B als mögliche Prädiktoren des neurologischen Outcomes interessant.

1.7.1 neuronenspezifische Enolase

Die neuronenspezifische Enolase ist ein Protein, welches als Isoenzym des Glukosestoffwechsel des zentralen und peripheren Nervensystems, sowie neuroendokriner Zellen fungiert und ursprungsgleich dem bovinen, also beim Rind auftretenden, Protein 14-3-2 ist. Diese wurde erstmalig beschrieben von Moore and McGregor im Jahre 1965. Pickel et al zeigten 1976 immunhistochemisch, dass sich das Isoenzym NSE sowohl in zentralen als auch peripheren Neuroglia, sowie in einigen neuroendokrinen Zellen nachweisen ließ. Folgernd hieraus zogen Schmechel et al. im Jahre 1978 diese als spezifischen Marker für alle Typen von Neuronen *in vivo*, wie auch *in vitro* heran. Die Neurone mit ihren Fortsätzen und Synapsen sind die Grundelemente der Informationsübertragung im Nervensystem. Sie setzen sich aus dem Zelleib mit den daran anschließenden Dendriten und dem singulären fortleitenden Element dem Axon zusammen. Das Axon kann beim Menschen eine Länge von bis zu einem Meter erreichen und jede Nervenzelle besitzt davon nur eins. Das distale Ende des Axons mit seinen Endknöpfchen dient der Verknüpfung mit anderen Neuronen (Bähr & Frotscher, 2014). T Kirino et al. konnten schließlich 1983 die neuronenspezifische Enolase als zuverlässigen Enzymindikator einer axonalen Schädigung und folgender Regeneration postulieren (Kirino et al., 1983). Die Tatsache, dass das Isoenzym sowohl in den Liquor als auch in das Blut im Rahmen der neuronalen Schädigung abgegeben wird, führte zu weiteren Studien, die schließlich eine gewisse Proportionalität des Enzymlevels im Verhältnis zur Schädigung des zentralen Nervensystems (ZNS) nachweisen konnten. Es folgten Untersuchungen vor allem an Patient:innen nach Herzstillstand und Reanimation unter der Hypothese, dass es durch die hierunter auftretende temporäre globale Ischämie zu einer Enzymausschüttung in Liquor und Blut kommt, proportional zum Ausmaß der Hirnschädigung (Martens, 1996). Aus Gründen der Praktikabilität setzte sich im weiteren Verlauf die Bestimmung der Serum NSE durch. Ergänzende Studien zur Messung der Serum NSE 6, 12, 24 und 72 Stunden *post reanimationem* zeigten das maximale NSE

Level nach 72 Stunden als besten Prädiktor des zu erwartenden neurologischen Outcomes (Schoerhuber et al., 1999). Auch wenn die Bestimmung der neuronenspezifischen Enolase zur prognostischen Einschätzung einer hypoxischen Hirnschädigung im klinischen Alltag eine relevante Stellung eingenommen hat, finden sich diesbezüglich Grenzen. Neben den beiden enthaltenen Isoenzyme der NSE die fast ausschließlich in Neuronen und neuroendokrinem Gewebe zu finden sind, gibt es eine Isoform, die in zirkulierenden Blutbestandteilen, vor allem den Erythrozyten und den Thrombozyten, vorkommt. Aufgrund dessen kann auch eine leichtgradige, mit bloßem Auge nicht sichtbare, Hämolyse dazu führen, dass falsch hohe NSE Level bestimmt werden (Mastroianni et al., 2020).

1.7.2 S100B

Alternativ oder auch zusätzlich zeigte sich die Bestimmung des S100B als prädiktiver Biomarker für das neurologische Outcome.

Die S100 ist eine Familie von calciumbindenden Proteinen lokalisiert im Zytoplasma oder Nukleus von Zellen, die in verschiedenen Prozessen integriert sind. Eine Subgruppe stellt das S100B dar. Hierbei handelt es sich um ein Calcium-, Kupfer- und Zink-bindendes Protein, welches sich in hohem Ausmaß innerhalb des Nervensystems nachweisen lässt. Hier zeigt sich nicht nur eine Rolle im Rahmen der intrazellulären regulatorischen Prozesse, sondern auch eine Funktion als sekretorisches Protein, welches über Zytokinausschüttung die Interaktion zwischen Gliazellen untereinander und zwischen Gliazellen und Neuronen steuert. Die Gliazellen sind zahlenmäßig die häufigsten Zellen des Nervensystems. Es gibt drei Arten von Gliazellen:

1. Astrogliazellen (Astrozyten)
2. Oligodendrozyten
3. Mikrogliazellen

Die Astrozyten sorgen im intakten Nervensystem für die Aufrechterhaltung des inneren Milieus, insbesondere des Ionengleichgewichts, sowie durch Umspinnen der synaptischen Kontakte für eine auf den synaptischen Spalt beschränkte

Transmitterwirkung. Nach einer Verletzung bilden die Astrozyten die sogenannte Glianarbe. Oligodendrozyten bilden Myelinscheiden oder auch Markscheiden des Axons im ZNS. Die Mikrogliazellen sind bei der Phagozytose bei entzündlichen oder degenerativen Prozessen im Nervensystem aktiviert (Bähr & Frotscher, 2014).

Im Gegensatz zur neuronenspezifischen Enolase ist das S100B vornehmlich in der weißen Substanz des Gehirns in Astrogliazellen zu finden. Gerlach et al. konnten 2006 zeigen, dass die Sekretion von S100B durch Stressfaktoren wie Hypoxie, Hypoglykämie und anderweitigen metabolischen Stress stimuliert und via Glutamat supprimiert wird. Die Funktion des S100B ist dosisabhängig; im nanomolaren Bereich finden Stimulation des neuronalen Wachstums und Zellüberleben, im mikromolaren Bereich der gegenteilige Effekt mit Apoptose entsprechend dem eingeleiteten Zelltod und folgend Induktion proinflammatorischer Zytokine statt (Steiner et al., 2007). Aufgrund des spezifischen Vorkommens innerhalb des Nervensystems und der gesteigerten Sekretion im Rahmen von Zelluntergang hat die S100B als prädiktiver Biomarker für das neurologische Outcome insbesondere nach kardiopulmonaler Reanimation und zu erwartender hypoxischer Hirnschädigung einen Stellenwert. Dies lässt sich jedoch mit zunehmender Kenntnis über das Vorkommen dieses Enzyms in Frage stellen. Studien haben gezeigt, dass vor allem die weite und individuell sehr unterschiedliche Spanne des Serumlevel eine zuverlässige Aussage bezüglich eines schlechten neurologischen Outcomes unmöglich machen (Stammet et al., 2017). Ergänzend zeigten immunzytochemische Untersuchungen, dass sich das Protein S100B unter anderem in 5-25 % aller CD8+ Zellen, einer Untergruppe von T-Lymphozyten, in Fettzellen, Melanozyten, verletztem Myokard, sowie in Satellitenzellen von Ganglien- und Schwannzellen findet (Steiner et al., 2007). Vor allem der Umstand, dass sich das S100B in Muskeln und Fettzellen nachweisen lässt, führt möglicherweise zu falsch hohen Spiegeln nach Thoraxtrauma wie es zum Beispiel im Rahmen einer prolongierten Reanimation auftreten kann.

Insgesamt zeigt sich bezüglich der Bestimmung von Serummarkern, wie die oben genannte neuronenspezifische Enolase und das S100B, eine große Variabilität. Aufgrund der heterogenen Messmethoden und der eingeschränkten Interpretation der Ergebnisse basierend auf bis dato nicht vollständig vorliegenden Kenntnissen der Kinetik der Enzyme im Rahmen eines Akutereignisses, ist die Verwendung als prädiktiver Biomarker für das neurologische Outcome kritisch zu betrachten (Sandroni et al., 2013).

1.8 Ziel der Arbeit

Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die Therapie der veno-arterialen extrakorporalen Membranoxygenierung als valide Therapie für Patient:innen nach Reanimation im persistierenden kardiogenen Schock erwiesen. Dies hat zu einer zunehmenden Überlagerung von ECMO-Therapie und Bestimmung des NSE, sowie S100B Level *post reanimationem* geführt. Wiederholt wurde die Anfälligkeit der NSE mit folgend erhöhtem Serumspiegel in Abhängigkeit erhöhter Hämolysemarker (Geisen et al., 2015), bei nicht nur Bestandteil der weißen Hirnsubstanz, sondern auch Vorhandensein der Enolase als additives Protein in Thrombozyten und Erythrozyten (Pählman et al., 1984) diskutiert. Ergänzend hierzu erfolgte die Untersuchung serieller S100B Bestimmungen als alternativer Marker für das neurologische Outcome im Rahmen der va-ECMO Therapie (Fletcher-Sandersjö et al., 2019).

All diese Betrachtungen beziehen sich auf ein Patient:innengut mit veno-arterialer extrakorporaler Membranoxygenierung als Therapie nach Reanimation im persistierenden kardiogenen Schock. Dadurch ist eine mögliche Hirnschädigung im Rahmen der Hypoxämie unter Reanimation am ehesten bereits im Vorfeld der eigentlichen ECMO-Behandlung entstanden. Da es im schweren ARDS nachweislich auch wiederholt zu längeren Phasen der Hypoxämie kommen kann, ist anzunehmen, dass dadurch bedingt auch hypoxische Schädigungen zerebral entstehen. Darüber hinaus kann es fortwährend, durch Blutungskomplikationen unter der ECMO-Therapie zu blutungsassoziierten Schäden im Bereich des ZNS kommen. Diese Ereignisse lassen sich, in Hinblick auf Auftreten, Ausprägung und Relevanz, bislang nicht ausreichend laborchemisch darstellen.

Ziel der Arbeit war es die Reliabilität der NSE und der S100B als prädiktiver Marker für das Auftreten ZNS bezogener Komplikationen und das neurologische Outcome unter veno-venöser ECMO-Therapie bei Patient:innen mit ARDS zu betrachten.

Hypothese: Eine zentrale neuronale Schädigung und das damit verbundene neurologische Outcome im Verlauf einer vv-ECMO-Therapie im Rahmen des ARDS ist durch die Bestimmung der Marker NSE und S100B abbildbar.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Bei der hier aufgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenanalyse.

2.2 Ziele

Primäres Ziel der Studie ist es, die prognostische Bedeutung der Neuromarker NSE und S100B für das Überleben im Krankenhaus bei Patient:innen mit vv-ECMO-Unterstützung zu bewerten.

Sekundäre Ziele sind die Beschreibung der Verteilung von Labor-Neuromarkern bei vv-ECMO-Patient:innen, sowie die Untersuchung der klinischen Merkmale der Kohorte, wie z.B. Dauer der mechanischen Beatmung, Entwöhnung von der ECMO-Unterstützung und Organdysfunktion (z. B. SOFA-Score) (Vincent JL et al. 1998)

Aus den vorhandenen Daten erfolgt die Berechnung des prognostischen Werts von NSE und S100B für den Tod im Krankenhaus und das Auftreten von intrakraniellen Pathologien (subarachnoidale Blutungen, intrazerebrale Blutungen, Ischämien und globale Hypoxämie), sowie die Messung von Outcome-Parametern wie Überlebenszeit, Tod im Krankenhaus und Langzeitüberleben und neurologischem Outcome nach der modifizierten Rankin-Skala (mRS) (Haggag H. et al. 2022).

2.3 Studienpopulation

Ausgewertet wurden die Daten aller vv-ECMO-Behandlungen, die zwischen 01/2013 und 12/2021 in der Abteilung der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin des Universitätsklinikum Bonn, Deutschland durchgeführt wurden.

Für jede/n Patient:in wurde die Krankheitsschwere anhand des „Sequential Organ Failure Assessment“ (SOFA, GCS wurde als bester angenommener oder letzter bekannter Wert gewertet) (Ferreira, F.L. et al. 2001), des „Simplified Acute Physiology Score II“ (SAPS II) (Le Gall et al. 1993), des „Therapeutic Intervention Scoring System“ (TISS-10) (Miranda, D.R. et al. 1996) und des „Charlson Comorbidity Index (CCI) „ (Charlson, M.E. et al. 1987) bewertet, wobei alle zum Zeitpunkt der Bewertung verfügbaren Daten verwendet wurden.

Das geschätzte Überleben und die Risikostratifizierung für die venös-venöse ECMO-Therapie wurde anhand des „Respiratory Extrakorporal Membrane Oxygenation Survival Prediction“ (RESP) Score ermittelt (Schmidt, M. et al. 2014).

Eingeschlossen wurden Patient:innen > 18 Jahre mit einer vv-ECMO-Therapie und Vorhandensein einer elektronischen Krankenakte mit ECMO-Parametern, Vitalparametern und Labormessungen (sowohl Point-of-Care- als auch Labordiagnostik). Ausschlusskriterium waren Patient:innen mit va-ECMO-Unterstützung und pumpenlose extrakorporale Membranoxygenierung (P-ECLA).

Die Indikation für eine venös-venöse (vv) ECMO-Unterstützung entsprach den allgemeinen Leitlinien der ELSO (ELSO-Guidelines 2017). Zu den Indikationen gehörten die Behandlung von schwerer Hypoxämie, Hyperkapnie und die Vermeidung schädlicher mechanischer Beatmung (d.h. längerer Einsatz von übermäßig hohen inspiratorischen Spitzendrücken oder einem Driving-Pressure (Spitzendruck-PEEP) >15 mm H₂O), um einen ausreichenden Gasaustausch zu gewährleisten. Alle Entscheidungen zur Implantation wurden im Konsens zwischen mindestens zwei erfahrenen Mitgliedern des abteilungsinternen ECMO-Teams getroffen.

2.4 Ethische Genehmigung/Einwilligung nach Aufklärung

Die ethische Genehmigung für die Studie wurde von der Ethikkommission (Nr. 492/20) des Universitätsklinikums Bonn, Deutschland, erteilt. Die Notwendigkeit einer patient:inneneigenen Einwilligung bestand, aufgrund der rein retrospektiven Auswertung von klinischen Routinedaten, nicht (§15 Berufsordnung für Ärzte).

2.5 Statistische Auswertungen

Alle Daten werden als Median und Interquartilsabstand (IQR) für nicht-normalverteilte bzw. als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) für normalverteilte kontinuierliche Variablen sowie als Häufigkeitsverteilungen mit Prozentangaben für kategoriale Variablen dargestellt. Der t-Test wurde verwendet, um Gruppenunterschiede bei normalverteilten Variablen aufzuzeigen. Bei nicht-normalverteilten Variablen wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test (X^2 -Test) nach Pearson bewertet.

Alle Tests waren zweiseitig und $p < 0,05$ wurde als Grenzwert für die Signifikanz festgelegt.

Die Laborwerte für jeden Patient:innen wurden aggregiert und der Höchstwert innerhalb der ersten 7 Tage, der ersten 28 Tage und der Gesamthöchstwert während der Krankenhausesepisode bestimmt. Konsekutive Laborwerte wurden auf den Zeitpunkt der ECMO-Implantation (Tag 0) bezogen und als „Wert am Folgetag x“ festgehalten.

Um die Patient:innen in Gruppen mit hohen oder niedrigen Serummarkern einzuteilen, wurden mit dem „survminer“-Paket (V.0.4.9) für R Cutoff-Werte für die Vorhersage des Krankenhausüberlebens berechnet. Die Überlebensanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse und des stratifizierten Log-Rank-Tests (LRT) durchgeführt (Zwiener, I. et al. 2011). Für die Gesamtüberlebenszeit wurde für jeden Patient:innen ein aktives Follow-up durchgeführt und die Daten nach dem letzten Kontakt zensiert.

Zur Bestimmung der Hazard Ratios (HRs) mit 95 %-Konfidenzintervallen (CI) für NSE und S100B wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet (Therneau, T.M. et al. 2000; Therneau, T.M. 2012). Die marginale Effektgröße für jeden Serummarker in Bezug auf das Überleben als Ergebnisparameter wurde berechnet und ein kubisches Spline-Modell erstellt (Gauthier, J. et al. 2020; Norton, E.C. et al. 2019). Alle Analysen wurden in R Version 4.1.2. durchgeführt (R Core Team (2021)).

Alle CT- und MRT-Scans, die während der jeweiligen Krankenhausesepisode der Patient:innen durchgeführt wurden, wurden analysiert und das Auftreten von intrakraniellen Pathologien (sowohl intrazerebrale Blutungen (ICB) als auch subarachnoidale Blutungen (SAB)), intrakranielle Ischämie oder Anzeichen einer globalen Hypoxämie) bewertet. Die klinische Relevanz der Befunde wurde von zwei erfahrenen

Ärzten (Neurologe: in und Intensivmediziner: in) unabhängig voneinander beurteilt. Der Zeitpunkt der Diagnose wurde als aufeinanderfolgender Tag der ECMO-Therapie bewertet (wobei der Tag der ECMO-Einleitung als Tag 0 bezeichnet wurde). Jede vorbestehende, d.h. zum Zeitpunkt der aktuellen Krankenhausaufnahme bekannte intrakranielle Pathologie wurde als „keine“ klassifiziert und neu diagnostizierte intrakranielle Pathologien wurden als „neu“ eingestuft.

3. Ergebnisse

Während des Studienzeitraums wurden in unserem Zentrum insgesamt 744 ECMO-Behandlungen durchgeführt. Nach Ausschluss von va-ECMOs wurden 426 veno-venöse ECMO-Therapieverläufe in diese Studie aufgenommen. Die Kohorte bestand aus 136 (32 %) weiblichen und 290 (68 %) männlichen Patient:innen. Das mediane Alter lag bei 55,6 Jahren (IQR 47;64). Bei den demografischen Variablen gab es keine Unterschiede zwischen Patient:innen mit und ohne neu diagnostizierte intrakranielle Pathologie (eine detaillierte Beschreibung der Kohorte findet sich in Tab. 2.)

Tab. 2 Demographische Parameter

Detaillierte Beschreibung der Kohorte der Patient:innen mit und ohne neu diagnostizierte intrakranielle Pathologie unter vv-ECMO-Therapie.

IQR = Interquartilsrange; BMI = Body-Mass-Index; CCI = Charlson Comorbidity Index; SOFA-Score = Sequential Organ Failure Assessment; RESP-Score = Respiratory ECMO Survival Prediction-Score; AKI = acute kidney injury; CPR = cardiopulmonary resuscitation

Variable	Ergebnis	
Geschlecht	weiblich	136 (32 %)
	männlich	290 (68 %)
	gesamt	426 (100 %)
Alter (Jahre)	Min/Max	17 / 83
	Median [IQR]	55,6 [47;64]

Variable	Ergebnis	
	N (NA)	426 (0)
Größe (cm)	Min/Max	140 / 200
	Median [IQR]	175 [168;180]
	N (NA)	426 (0)
Gewicht (kg)	Min/Max	36 / 250
	Median [IQR]	90,0 [80;109,5]
	N (NA)	426 (0)
BMI	Min/Max	13,2 / 87,7
	Median [IQR]	29,2 [26,1;34,7]
	N (NA)	426 (0)
Primäre Ursache des ARDS	unbekannt	1 (0,2 %)
	Aspirationspneumonie	36 (8 %)
	Asthma bronchiale	4 (1 %)
	Bakterielle Pneumonie	68 (16 %)
	Nicht respiratorischen und chronisch respiratorischen Erkrankungen	24 (6 %)
	Andere ARDS-Ursache	119 (28 %)
	Trauma/Verbrennungen	7 (2 %)
	Virale Pneumonie	167 (39 %)
	gesamt	426 (100 %)
CCI	Min/Max	0 / 11
	Median [IQR]	1 [0;2]
	N (NA)	426 (0)
SOFA score bei ECMO Implantation	Min/Max	2 / 17
	Median [IQR]	9 [7;10]
	N (NA)	424 (2)

Variable		Ergebnis
RESP score Risikostratifi- zierung	Nicht bestimmbar	11 (2,5 %)
	I	10 (2 %)
	II	73 (17 %)
	III	181 (42 %)
	IV	120 (28 %)
	V	31 (7 %)
	gesamt	426 (100 %)
RESP score	Min/Max	-15 / 100
	Median [IQR]	0 [-3;2]
	N (NA)	425 (1)
AKI vor ECMO Implantation	nein	307 (72 %)
	ja	119 (28 %)
	gesamt	426 (100 %)
CPR vor ECMO- Implantation	nein	383 (90 %)
	ja	43 (10 %)
	gesamt	426 (100 %)

Der Schweregrad der Erkrankung und die Scores für Organversagen (SOFA, SAPS, RESP-Score, CCI) wurden bei der Aufnahme, 24 Stunden nach Einleitung der ECMO-Therapie und bei der Entlassung von der Intensivstation bewertet, wobei keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden (SOFA-Score p-Wert 0,3983; RESP-Score p-Wert: 0,3611; CCI p-Wert: 0,8420). Lediglich der SAPS bei Entlassung wies einen signifikanten Unterschied auf, wobei Patient:innen mit neuen intrakraniellen Pathologien höhere Werte aufwiesen (keine intrakranielle Pathologie 44 [31;59] vs. neue intrakranielle Pathologie 55,5 [41,2;61,8] $p=0,007$, für einen detaillierten Vergleich siehe Tab. 3).

Tab.3 Schweregrad der Erkrankung mit und ohne neu aufgetretene intracranielle Pathologie

Der Schweregrad der Erkrankung und die Scores für Organversagen (SOFA, SAPS, RESP-Score, CCI) für Patient:Innen mit und ohne neu aufgetretener intrakranieller Pathologie.

SOFA-Score = Sequential Organ Failure Assessment; SAPS II = "Simplified Acute Physiology Score II"; TISS-10 = "Therapeutic Intervention Scoring System"; CCI = Charlson Comorbidity Index; IQR = Interquartilsabstand; ns = nicht signifikant

Parameter	Variable	Intrakranielle Pathologie		Ergebnis	Test
		nein	ja		
SOFA Score Tag 0 ECMO	Min/Max	2 / 17	2 / 16	2 / 17	
	Median [IQR]	9 [7;10]	9 [7;10,2]	9 [7;10]	ns
	N (NA)	336 (2)	88 (0)	424 (2)	
RESP-Score Risikoklassifizierung		8 (2 %)	1 (1 %)	9 (2 %)	
	#N/A	0 (0 %)	2 (2 %)	2 (0.5 %)	
	I	8 (2 %)	2 (2 %)	10 (2 %)	
	II	62 (18 %)	11 (12 %)	73 (17 %)	ns
	III	138 (41 %)	43 (49 %)	181 (42 %)	
	IV	100 (30 %)	20 (23 %)	120 (28 %)	
	V	22 (7 %)	9 (10 %)	31 (7 %)	
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	
RESP-Score	Min/Max	-14 / 10	-15 / 8	-15 / 10	
	Median [IQR]	0 [-3;2]	-0,5[-2;2,0]	0 [-3;2]	ns
	N (NA)	337 (1)	88 (0)	425 (1)	
SAPS 24h nach ECMO-Anlage	Min/Max	12 / 96	18,0 / 76	12 / 96	
	Median [IQR]	46 [38;55]	44 [37;52]	45,0 [38;54,8]	ns
	N (NA)	301 (37)	77 (11)	378 (48)	
SAPS Entlassung	Min/Max	3,0 / 96,0	13,0 / 82,0	3,0 / 96	p-Wert: 0,0069
	Median [IQR]	44,0 [31,0;59,0]	55,5 [41,2;61,8]	48,0 [32,0;60,0]	

Parameter	Variable	Intrakranielle Pathologie		Ergebnis	Test
		nein	ja		
	N (NA)	264 (74)	62 (26)	326 (100)	
TISS 24h nach ECMO-Anlage	Min/Max	14 / 73	15 / 65	14 / 73	
	Median [IQR]	27 [23;33]	28,0 [23;34]	27,0 [23;33]	ns
	N (NA)	302 (36)	77 (11)	379 (47)	
TISS bei Entlassung	Min/Max	0 / 43	0 / 43	0 / 43	
	Median [IQR]	22 [10;30]	29,0 [22,2;33]	24,5 [13;31,8]	p-Wert: 0,0003
	N (NA)	264 (74)	62 (26)	326 (100)	
CCI	Min/Max	0 / 10	0 / 11	0 / 11	
	Median [IQR]	1,0 [0;2]	1,0 [0;2]	1,0 [0;2]	ns
	N (NA)	338 (0)	88 (0)	426 (0)	

Die mediane Dauer der ECMO-Therapie betrug 12 Tage (IQR 7,9;19,8), und die Entwöhnung vom ECMO-Kreislauf war in 217 (51 %) der Gesamtfälle erfolgreich. Der Erfolg der Entwöhnung vom ECMO-Kreislauf war bei Patient:innen mit intrakraniellen Pathologien signifikant geringer (Entwöhnungserfolg: keine intrakranielle Pathologie 56 % vs. neue intrakranielle Pathologie 33 %, $p < 0,001$, Pearson's Chi²).

Die mittlere Überlebenszeit betrug 33 Tage (IQR 14;367), der Tod im Krankenhaus trat in 256 (60 %) der eingeschlossenen Fälle ein. Diese Parameter unterschieden sich deutlich zwischen Patient:innen mit neu diagnostizierter intrakranieller Pathologie und solchen ohne.

Tab. 4 ICU-Parameter nach neu aufgetretener intrakranieller Pathologie

Aufenthaltsdauer auf der ICU, mittlere Überlebenszeit, Tod im Krankenhaus und anderweitige Organunterstützungsverfahren mit und ohne neu diagnostizierte intrakranielle Pathologie.

CKRT = continuous kidney replacement therapy, kontinuierliches Nierenersatzverfahren; CPR = cardiopulmonary resuscitation, kardiopulmonale Reanimation; ns = nicht significant, NA = nicht ermittelbar

Parameter	Variable	Intrakranielle Pathologie		Ergebnis	Test
		nein	ja		
Aufenthaltsdauer gesamt	Min/Max	0 / 229,0	0 / 163,2	0 / 229,0	ns
	Median [IQR]	28,6 [15,8;53,9]	23,9 [14,3;42,6]	27,8 [15,0;53,0]	
	N (NA)	338 (0)	88 (0)	426 (0)	
Aufenthaltsdauer ICU	Min/Max	0 / 213,9	0 / 141,3	0 / 213,9	ns
	Median [IQR]	26,7 [13,9;48,5]	23,1 [13,5;41,7]	25,1 [13,8;47,6]	
	N (NA)	338 (0)	88 (0)	426 (0)	
Tod	nein	125 (37 %)	18 (20 %)	143 (34 %)	p-Wert: 0,0034
	ja	213 (63 %)	70 (80 %)	283 (66 %)	
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	
Tod Krankenhaus im	nein	150 (44 %)	20 (23 %)	170 (40 %)	p-Wert: 0,0002
	ja	188 (56 %)	68 (77 %)	256 (60 %)	
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	
Überlebenstage	Min/Max	0 / 3032,0	0 / 2072,0	0 / 3032,0	p-Wert: 0,0136
	Median [IQR]	38,0 [14;432]	24,5 [11,8;55]	33,0 [14;367]	
	N (NA)	337 (1)	88 (0)	425 (1)	
Tracheostoma	nein	179 (53 %)	60 (68 %)	239 (56 %)	p-Wert: 0,0112
	ja	158 (47 %)	28 (32 %)	186 (44 %)	
	NA	1	0	1	

Parameter	Variable	Intrakranielle Pathologie		Ergebnis	Test
		nein	ja		
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	
CKRT unter ECMO-Therapie	nein	131 (39 %)	21 (24 %)	152 (36 %)	p-Wert: 0,0094
	ja	207 (61 %)	67 (76 %)	274 (64 %)	
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	
Bekanntes Nierenversagen vor ECMO- Therapie	nein	236 (70 %)	71 (81 %)	307 (72 %)	p-Wert: 0,0431
	ja	102 (30 %)	17 (19 %)	119 (28 %)	
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	
CPR vor ECMO- Therapie	nein	307 (91 %)	76 (86 %)	383 (90 %)	ns
	ja	31 (9 %)	12 (14 %)	43 (10 %)	
	gesamt	338 (79 %)	88 (21 %)	426 (100 %)	

309 CT- und 12 MRT-Aufnahmen wurden im Hinblick auf das Auftreten neuer intrakranieller Pathologien ausgewertet. 88 Patient:innen (21 %) hatten eine neue intrakranielle Pathologie. Die CT-Scans zeigten 153 neu entdeckte intrakranielle Pathologien (Ischämie n = 35, SAB n = 37, ICB n = 56, globale Hypoxie n = 25). Davon wurden 83 als klinisch relevant eingestuft (14 Ischämien, 28 ICB, 18 SAB, 23 globale Hypoxie). Die 12 MRT-Scans zeigten vier neue und klinisch relevante Pathologien (2 Ischämien, 2 Fälle mit Anzeichen einer globalen Hypoxämie). Wurde eine neue intrakranielle Pathologie festgestellt, war das Gesamtüberleben signifikant verkürzt. Die mediane Überlebenszeit betrug 24,5 Tage bei Patient:innen mit intrakranieller Pathologie und 53 Tage bei Patient:innen ohne (LRT $p = 0,0003$, Abb. 7).

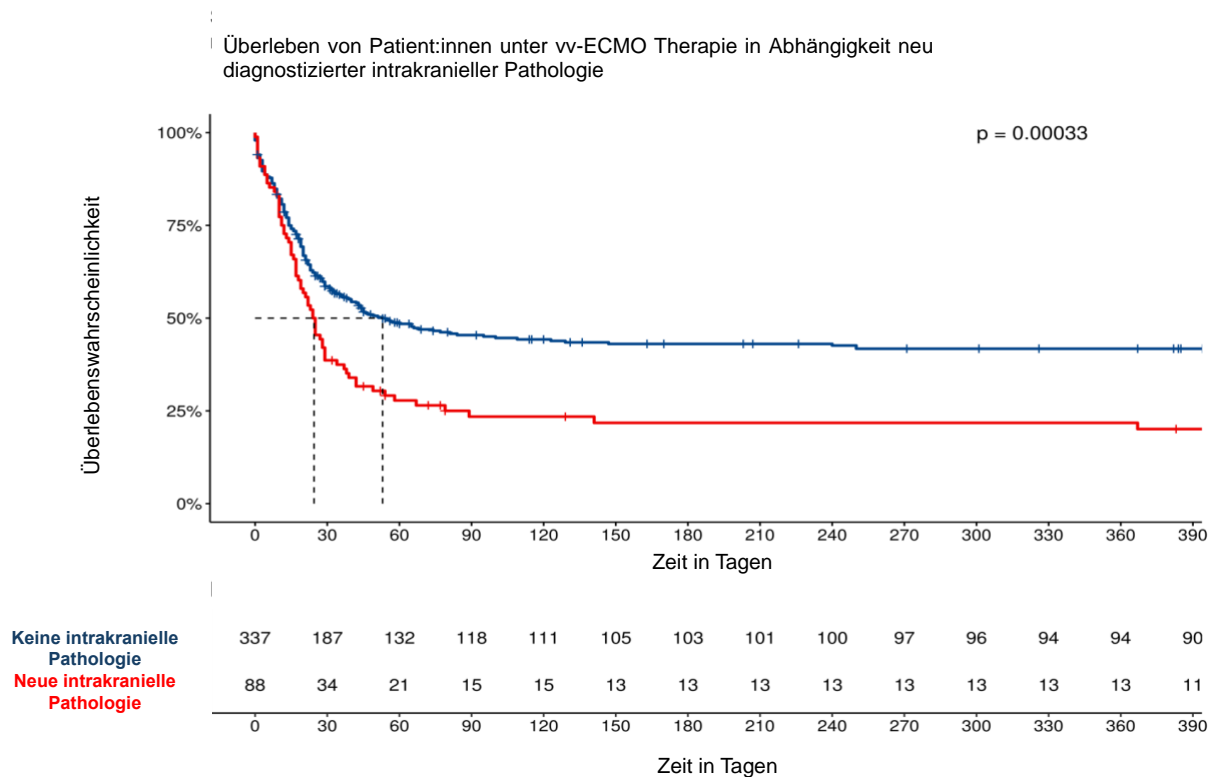


Abb. 7 Überleben von Patient:Innen unter vv-ECMO Therapie in Abhängigkeit neu diagnostizierter intrakranieller Pathologien

Wurde eine neue intrakranielle Pathologie festgestellt, war das Gesamtüberleben signifikant verkürzt. Die mediane Überlebenszeit betrug 24,5 Tage bei Patient:innen mit intrakranieller Pathologie und 53 Tage bei Patient:innen ohne (LRT $p = 0,0003$).

Insgesamt wurden 1298 Serumwerte für NSE und 1112 für S100B analysiert. Die Anzahl der Patient:innen betrug 142 (NSE) und 87 (S100B) mit einem Medianwert von 5 [IQR 2;14,8] für NSE und 11 [IQR 5;16] für S100B pro Patient:innen. Der mediane maximale Serumwert für NSE (NSE max) betrug 57,8 ng/ml [IQR 40,2;93,1] und unterschied sich signifikant, wenn eine neue intrakranielle Pathologie radiologisch nachgewiesen wurde (intrakranielle Pathologie: ja 71,4 ng/ml [IQR 46,7;103,5] nein: 55,2 ng/ml [IQR 39,7;74,8], $p=0,046$, Abbildung 8 A). Für S100B lagen die maximalen Serumspiegel im Median bei 0,4 $\mu\text{g/l}$ [IQR 0,2;1,0]. Auch bei den maximalen S100B-Spiegeln zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patient:innen mit und ohne neu aufgetretene intrakranielle Pathologie (intrakranielle Pathologie: ja 0,5 $\mu\text{g/l}$ [IQR 0,3;1,5] nein: 0,3 $\mu\text{g/l}$ [IQR 0,1;0,9], $p = 0,0037$, Abbildung 8 B).

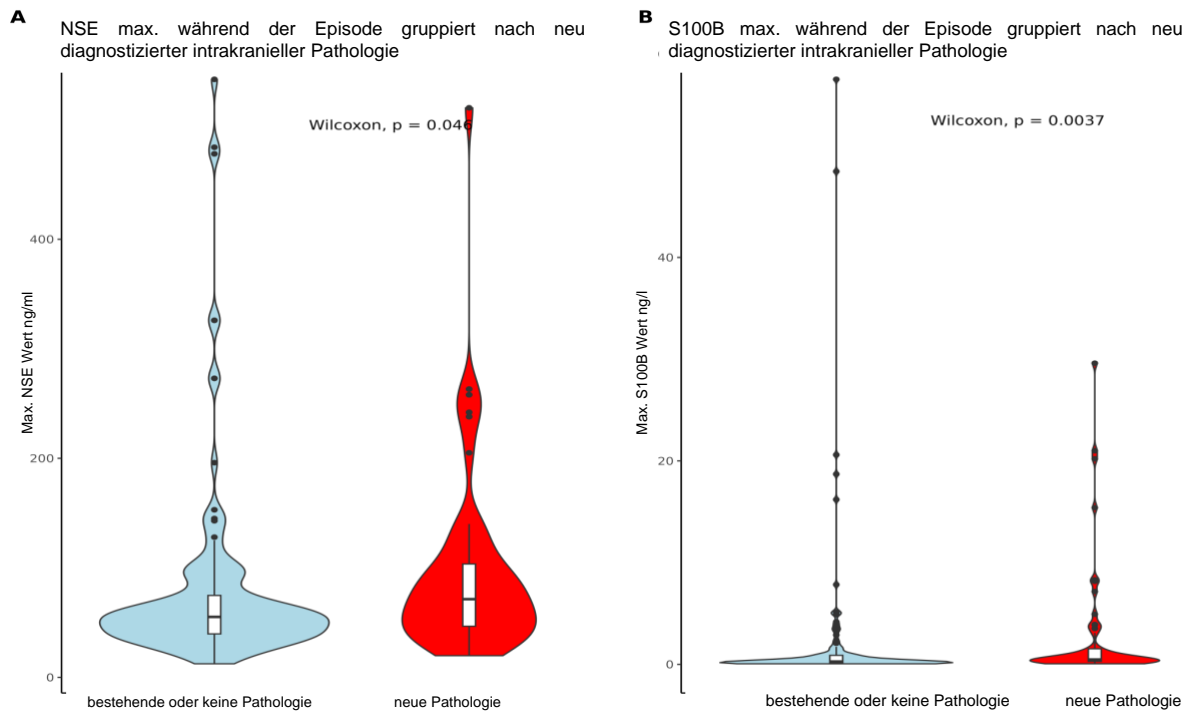


Abb. 8 NSE max. und S100B max. gruppiert nach neu aufgetretener intrakranieller Pathologie

Der Violin-Plot aufgeteilt nach neu aufgetretener intrakranieller Pathologie zeigt einen signifikanten Unterschied der Serummarkerwerte zwischen Patient:innen ohne intrakranielle Pathologie und solchen, die, während der ECMO-Behandlung eine neu diagnostizierte intrakranielle Pathologie entwickelten.

Ein detaillierter Vergleich der Ergebnisse auf der Intensivstation, aufgeschlüsselt nach NSE-/S100B-Serummarkergruppen, findet sich in der unten angestellten Tabelle (Tabelle 5).

Tab. 5 Ergebnisse der Neuromarkergruppen

Detaillierter Vergleich der Ergebnisse auf der Intensivstation aufgeschlüsselt nach NSE-/S100B-Serummarkergruppen unter Betrachtung der Aufenthaltsdauer gesamt, ICU Aufenthaltsdauer, Tod und mittlere Überlebenstage.
IQR = Interquartilsabstand; ns = nicht signifikant

Parameter	Variable	NSE-Gruppe		p-Wert	S100B Gruppe		p-Wert
		Niedrige NSE	Hohe NSE		Niedrige S100b	Hohe S100B	
Aufenthaltsdauer	Min/Max	1 / 171,0	0,7 / 139,8		3,2 / 163,6	0,9 / 56,3	
	Median	25,9	25,9	ns	29,7 [18,8;	19,9 [13,6;	0,0017
	[IQR]	[12,5;47,5]	[15,3;42,7]		52,9]	28,4]	
	N (NA)	83 (0)	74 (0)		126 (0)	31 (0)	
ICU Aufenthalt	Min/Max	1,3 / 171,0	0,7 / 129,9		3,2 / 158,0	0,9 / 56,3	
	Median	21,6	25,9	ns	28,5	19,9 [13,6;	0,0042
	[IQR]	[11,1;42,5]	[15,2;39,8]		[18,4;50,8]	28,5]	
	N (NA)	83 (0)	74 (0)		126 (0)	31 (0)	
Tod	Nein	38 (46 %)	19 (26 %)		56 (44 %)	0 (0 %)	
	Ja	45 (54 %)	55 (74 %)	0,009	70 (56 %)	31 (100 %)	< 0,01
	Gesamt	83	74		126	31	
Versterben im Krankenhaus	Nein	41 (49 %)	18 (24 %)		55 (44 %)	0 (0 %)	
	Ja	42 (51 %)	56 (76 %)	0,0012	71 (56 %)	31 (100 %)	< 0,001
	Gesamt	83	74		126	31	
Überlebense-tage	Min/Max	1,0 / 2955,0	1,0 / 2012,0		1,0 / 689,0	2,0 / 56,0	
	Median	31,0	23,0	[13,2; ns	32,0 [17,2;	19,0 [11,5;	0,0002
	[IQR]	[11,0;346,5]	42,0]		59,5]	25,0]	
	N (NA)	83 (0)	74 (0)		126 (0)	31(0)	

Das Diagnostic yield zeigt die Veränderung der Serumspiegel von Neuromarkern im Laufe der Zeit um den Zeitpunkt der Diagnose. Tag 0 bezeichnet hierbei den Tag der Diagnostik. Sowohl NSE als auch S100B weisen einen Anstieg um den Zeitpunkt der Diagnose auf, wenn am Tag 0 eine neue intrakranielle Pathologie festgestellt wurde (Abb. 9).

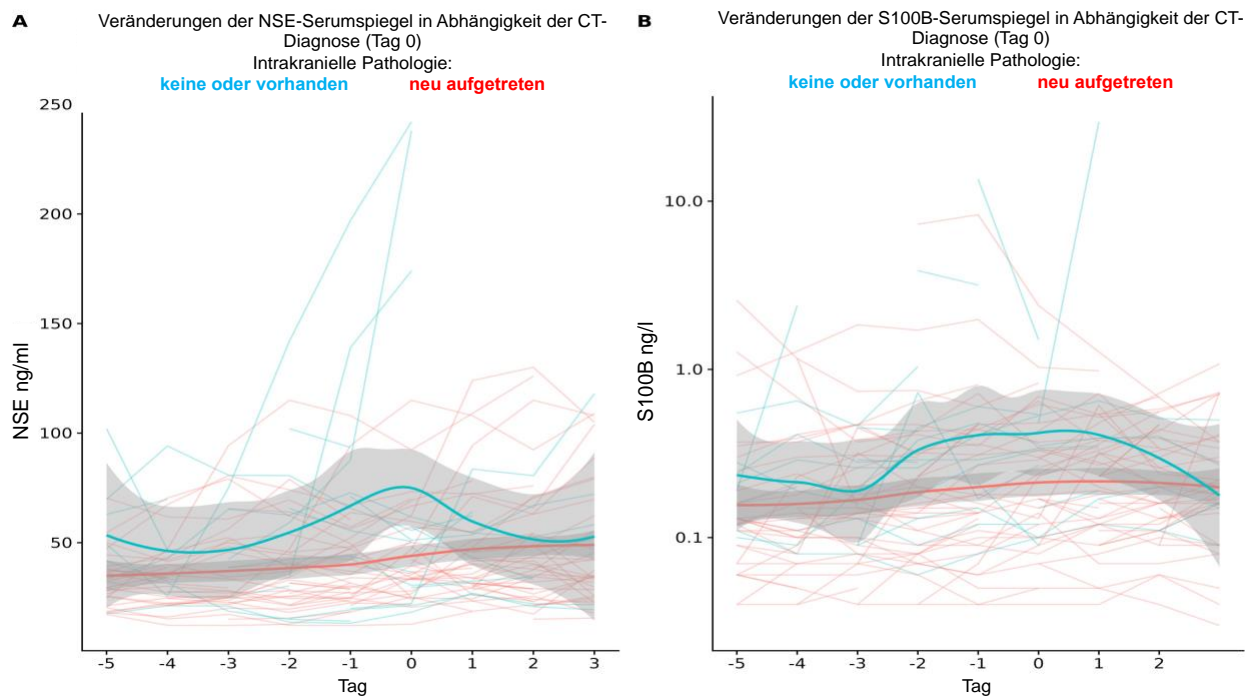


Abb. 9 Veränderungen der Serummarkerspiegel in Abhängigkeit vom Tag der CT-Diagnose

Sowohl NSE als auch S100B weisen einen Anstieg um den Zeitpunkt der Diagnose auf, wenn am Tag 0 eine neue intrakranielle Pathologie festgestellt wurde.

Die Überlebenszeiten unterschieden sich signifikant zwischen Patient:innen oberhalb des berechneten Cutoff-Wertes für den jeweiligen Serummarker. Patient:innen mit hohen NSE-Werten (d. h. beobachteter Maximalwert über 58,4 ng/ml) hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (23 vs. 123 Tage, LRT $p = 0,011$, Abbildung 10 A) als Patient:innen mit niedrigen NSE-Werten (d. h. beobachteter Maximalwert unter 58,4 ng/ml). Dies galt auch für Patient:innen, die einen maximalen S100B-Serumwert von über 1,52 $\mu\text{g/l}$ aufwiesen. Auch hier war das mediane Überleben signifikant verkürzt (19 vs. 40 Tage, LRT $p < 0,0001$, Abbildung 10 B).

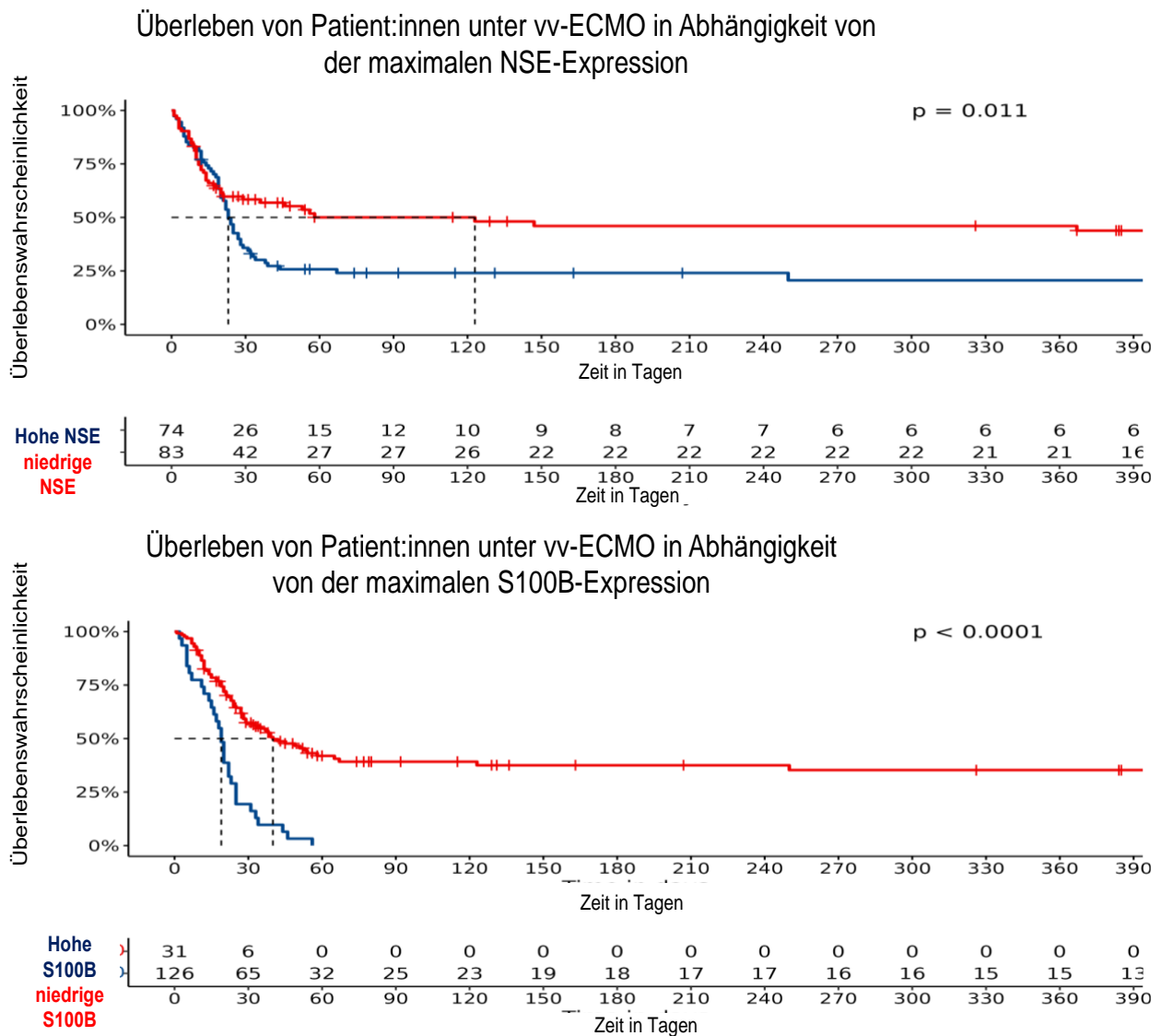


Abb. 10 Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von NSE und S100B max.

Patient:innen mit hohen NSE-Werten über 58,4 ng/ml hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit (23 vs. 123 Tage, LRT $p = 0,011$). Dies galt auch für Patient:innen, die einen maximalen S100B-Serumwert von über 1,52 $\mu\text{g/l}$ aufwiesen. (19 vs. 40 Tage, LRT $p < 0,0001$).

Überlebenszeitanalysen:

Die univariate Cox-Regression ergab eine nachteilige Hazard Ratio für das krankenhausinterne Überleben in Abhängigkeit von einer erhöhten Serum-NSE (niedrige NSE = Referenz, hohe NSE HR 1,6; CI 1,12-2,51; $p = 0,0117$) und S100B (niedrige S100B = Referenz, hohe S100B HR 3,37; CI 2,18-5,24; $p < 0,0001$). Wenn eine intrakranielle Pathologie neu diagnostiziert wurde, war das Überleben ebenfalls negativ beeinflusst (keine Pathologie = Referenz, neue Pathologie HR 1,66; KI 1,25-2,19; $p < 0,0005$). Die einzelnen Hazard Ratios für spezifische intrakranielle Pathologien sind in der angefügten Tabelle 6 aufgeführt.

Tab. 6 Hazard Ratios

Einzelne Hazard Ratios für spezifische intrakranielle Pathologien.

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; SAB = subarachnoidal bleeding, Subarachnoidalblutung; ICB = intracerebral bleeding, intrazerebrale Blutung; ns = nicht signifikant

Variable	HR	KI (5-95%)	p-Wert
SAB	2,1	1,44-3,06	< 0,001
ICB	1,6	1,09-2,27	0,015
Ischämie	1,22	0,76-1,94	ns
Globale Hypoxämie	3,78	2,07-6,97	< 0,001

Die vorhergesagten Überlebenswahrscheinlichkeiten für einen bestimmten NSE- oder S100B-Wert zeigen eine lineare Abhängigkeit für Werte bis zu 200 ng/ml (NSE) bzw. 2,8 µg/l (S100B) (Abbildung 11 A, B). Höhere Neuromarkerwerte hatten weniger Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Der durchschnittliche marginale Effekt für jeden Neuromarker ist in Abbildung 11 C und D dargestellt. Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven zeigen eine größere Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) für das Vorhersagemodell mit S100B (AUC: 0,79, Abbildung 11 F) im Vergleich zum univariablen Modell mit NSE AUC: 0,64, Abbildung 11 E).

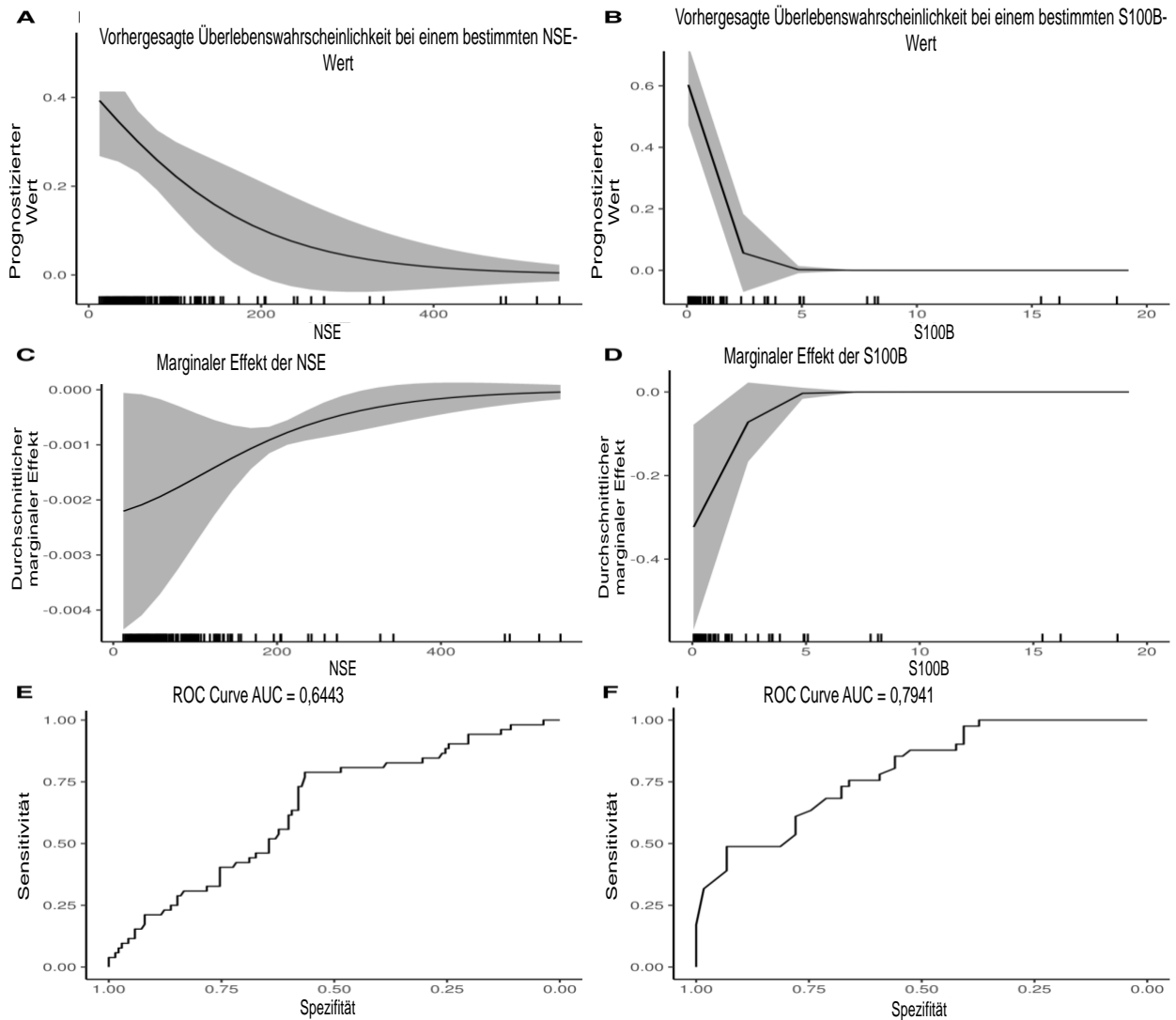


Abb. 11 Vorhergesagte Überlebenswahrscheinlichkeit

Die vorhergesagten Überlebenswahrscheinlichkeiten für einen bestimmten NSE- oder S100B-Wert zeigen eine lineare Abhängigkeit für Werte bis zu 200 ng/ml (NSE) bzw. 2,8 µg/l (S100B). Der durchschnittliche marginale Effekt für jeden Neuromarker ist in Abbildung C und D dargestellt. Die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven zeigen eine größere Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) für das Vorhersagemodell mit S100B (AUC: 0,79, Abbildung) im Vergleich zum univariablen Modell mit NSE AUC: 0,64

Das neurologische Outcome wurde anhand des modifizierten Rankin-Scores gemessen: Ein ungünstiges neurologisches Ergebnis (mRS > 3) zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung wurde in 271 aller ausgewerteten Fälle beobachtet. Ein signifikanter Unterschied in den mRS-Scores bestand bei Patient:innen mit neuer intrakranieller Pathologie im Vergleich zu Patient:innen ohne neue intrakranielle Pathologie (mit neuer intrakranieller Pathologie 83/87 vs. ohne neue intrakranielle Pathologie 188/203; $p = 0,001$ Exakter Test nach Fisher, Abbildung 12 A). Patient:innen mit einer NSE über dem Schwellenwert von 58,4 ng/ml hatten in 71/74 Fällen einen mRS > 3, verglichen mit 75/83 Fällen in der Kohorte unterhalb des Schwellenwertes. Allerdings hatte ein signifikant höherer Anteil der Patient:innen in der Kohorte mit hohem NSE-Wert einen mRS-Wert von 6 (d. h. Tod; 55/74 (75 %) vs. 42/83 (51 %), $p = 0,01$ Exakter Test nach Fisher, Abbildung 12 B). Wurde ein S100B-Wert über 1,53 µg/l beobachtet, starben alle betroffenen Patient:innen (mRS 6 33/33 Fälle (100 %)). In der Kohorte unterhalb des Cutoff-Wertes hatten 117/126 (92 %) Patient:innen mRS-Scores > 3 (Abbildung 12 C).

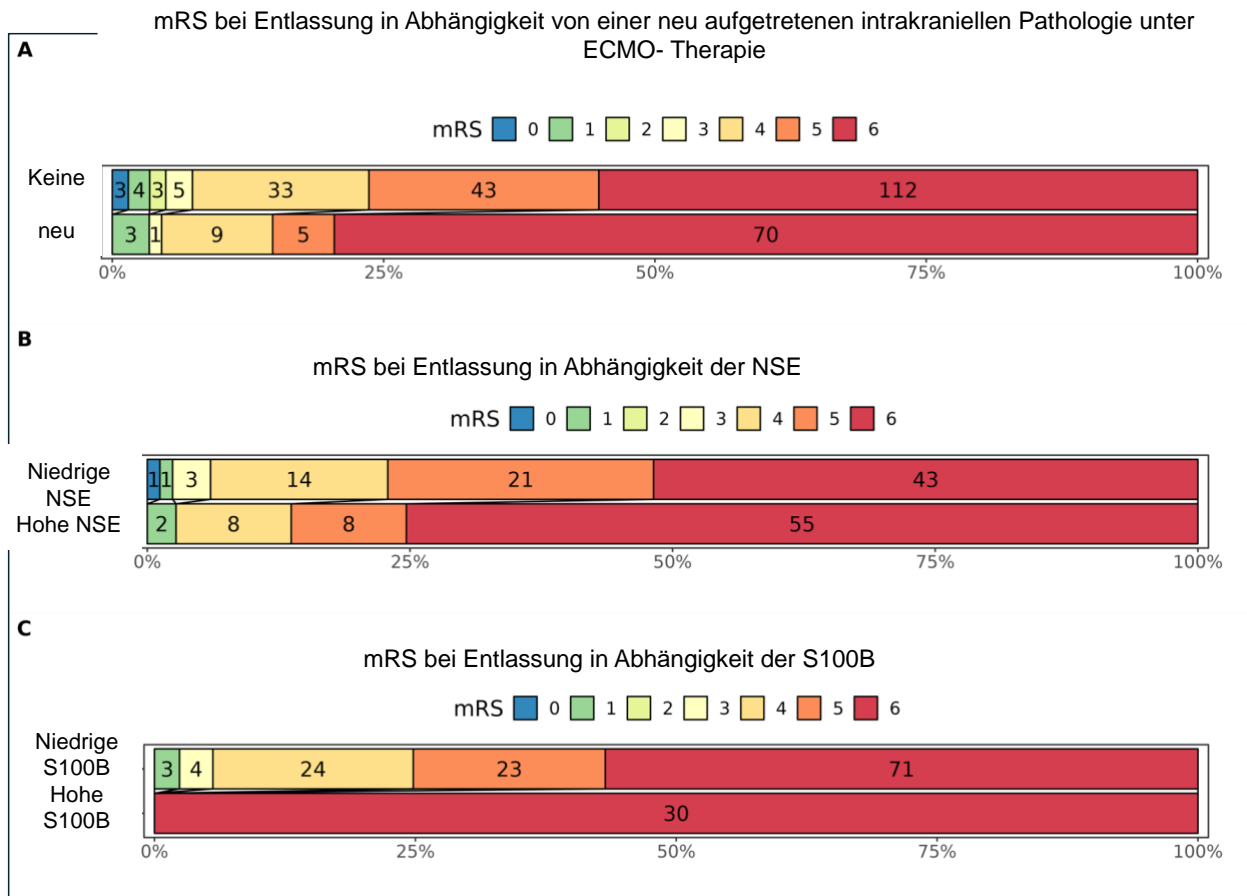


Abb. 12 Das neurologische Outcome

Verteilung der Modified-Rankin-Skala-Scores bei Krankenhausentlassung; 0 bedeutet keine Symptome, 1 keine klinisch signifikante Behinderung, 2 leichte klinische Behinderung, 3 mäßige Behinderung, aber die Fähigkeit, ohne fremde Hilfe zu gehen, 4 mäßige bis schwere Behinderung, 5 schwere Behinderung und 6 Tod. Die Anzahl der Patient:innen in jeder Gruppe wird als absolute Zahl angegeben. A Das Neuauftreten einer intrakraniellen Pathologie erhöht den Anteil der Patient:innen mit ungünstigem Ausgang ($mRS \geq 3$). B-C Verschiebung hin zu einem ungünstigen Ausgang bei Patient:innen mit NSE- oder S100B-Serumspiegeln oberhalb der berechneten Grenzwerte.

4. Diskussion

Während die inzwischen breite Anwendung neuer Technologien wie der vv-ECMO zweifellos Leben rettet, führen solche Innovationen zu neuem Denken in der Medizinethik. Möglicherweise lassen sich traditionelle ethische Grundsätze nicht ohne weiteres auf diese Patient:innen anwenden. Unsere Fähigkeit, die Grenzen des Lebens zu verschieben und den Tod (wenn auch nur vorübergehend) abzuwenden, bringen mehr potenzielle ethische Komplikationen mit sich (Bein et al., 2017). Aufgrund dessen und in Anbetracht der Schwere der Erkrankung, sowie des enormen technischen Aufwands bei der Behandlung von ECMO-Patient:innen sollten prognostische Einschätzungen so früh und so genau wie möglich erfolgen. Das gestaltet sich vor allem aufgrund der Vielzahl der individuellen Faktoren, insbesondere bezogen auf eine neurologische Schädigung und das damit verbundene Outcome für das Behandlungsteam, oft schwierig.

Betrachtet man die möglichen Mechanismen neurologischer Schädigungen unter der vv-ECMO Therapie müssen zwei besonders hervorgehoben werden. Der eine ist eine bereits vor der ECMO-Therapie bestehende unerkannte neurologische Schädigung, einschließlich hyp-/anoxischer Hirnschädigung oder hypoperfusionsbedingter Hirnschädigung. Diese tritt insbesondere aufgrund der fehlenden Beurteilbarkeit der Patient:innen bei notwendiger neuromuskulärer Blockade oder tiefer Sedierung zur Kontrolle der Beatmung und Oxygenierung auf. Der zweite Mechanismus könnte mit der notwendigen Antikoagulation unter der Therapie zusammenhängen. In der frühen Ära der vv-ECMO wurde die Antikoagulation via activated clotting time (ACT) gesteuert (180-240 Sekunden) durchgeführt, wodurch es häufig zu Entgleisungen kam. Moderne ECMO-Systeme mit heparinbeschichteten Schlauchsystemen, einem Niederdruck-Oxygenator und einer Zentrifugalpumpe ermöglichen niedrigere Erhaltungsantikoagulationen. So kann eine Ziel-PTT von 45-55 Sekunden ausreichen. Dies könnte dazu beigetragen haben, dass nach dem Jahr 2000 weniger neurologische Komplikationen auftraten (Hirose et al., 2017). Weiterhin zeigt sich jedoch, bezogen auf die prognostische Einschätzung unter der vv-ECMO Therapie, die Blutungskomplikation als relevanteste Komplikation. Hierunter werden die intrakraniellen Blutungen als die häufigste Art von neurologischen Komplikationen beschrieben. Diese haben schwerwiegende Auswirkungen sowohl auf das Überleben als auch auf die weitere Lebensqualität (Wiest

et al., 2023). Lorusso et al. untersuchten 4988 erwachsene Patient:innen, die sich einer vv-ECMO Behandlung unterzogen, anhand der Datenbank der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Sie konnten zeigen, dass, wenn unter der vv-ECMO Therapie neurologische Komplikationen auftraten, die Sterblichkeitsrate bei 75,8 % lag. Die Rate neurologischer Komplikationen der Gesamtkohorte betrug 7 %. Hierbei handelte es sich um intrakranielle Blutungen (42,5 %), Hirntod (23,5 %) und ischämische Schlaganfälle (19,9 %). Patient:innen mit mehreren ECMO-Behandlungen wurden in dieser Untersuchung ausgeschlossen (Lorusso et al., 2021).

Im Rahmen dieser Doktorarbeit konnte in 309 CT-Scans gezeigt werden, dass bei 88 Patient:innen (21 %) eine neue intrakranielle Pathologie auftrat. Wurde eine neue intrakranielle Pathologie nachgewiesen, zeigte sich das Gesamtüberleben wie in Abbildung 7 dargestellt signifikant verkürzt ($p = 0,0003$). Insgesamt konnten 153 neu entdeckte intrakranielle Pathologien nachgewiesen werden (Ischämie $n = 35$, SAB $n = 37$, ICB $n = 56$, globale Hypoxie $n = 25$), wovon 83 als klinisch relevant eingestuft wurden (14 Ischämien, 28 ICBs, 18 SAB's, 23 globale Hypoxie). Zusätzlich vorliegende MRT-Scans (12) zeigten vier neue und klinisch relevante Pathologien (2 Ischämien, 2 Fälle mit Anzeichen einer globalen Hypoxämie). Die Sterblichkeitsrate im Krankenhaus bei neu aufgetretener intrakranieller Pathologie lag, wie in Tabelle 4 zusammengefasst bei 77 %, was mit den vorliegenden Daten aus dem ELSO-Register übereinstimmt. Bezogen auf den Nachweis einer neurologischen Komplikation mit Auftreten einer neuen intrakraniellen Pathologie zeigt sich in der hier vorliegenden Arbeit mit 21 % im Vergleich zu 7 % bei Lorusso et al. ein deutlicher Unterschied. Hierfür könnten vor allem die Unterdiagnostizierung und die damit verbundene hohe Dunkelziffer in der Diagnostik neurologischer Komplikationen ursächlich sein.

Insgesamt zeigt sich die Pathophysiologie der neurologischen Schädigung unter der vv-ECMO Therapie komplex. Viele verschiedene Prozesse können hier eine Rolle spielen. Dazu gehören zum einen häufige Veränderungen von PaO_2 und PaCO_2 mit Beeinträchtigung des zerebralen Blutflusses, die mögliche Bildung von zerebralen Mikroembolien, sowie venöse Stauungen durch die Kanülierung der inneren Jugularvenen und zum anderen scheinen abrupte Veränderungen des lokalen und systemischen Blutdrucks, Ischämie/Reperfusion, Antikoagulation und die venöse

Hypertonie durch lokale Prozesse eine Rolle zu spielen. Erschwerend kommt hinzu, dass möglicherweise neurologische Ereignisse in der ELSO-Datenbank zu wenig erfasst sind, weil diese während der ECMO-Therapie oft nicht erkannt oder nicht bestätigt werden. Die Durchführung von Magnetresonanztomographien ist bei ECMO-Patienten nicht möglich, und aufgrund technischer Schwierigkeiten beim Transport von ECMO-Patienten oder einer bestehenden hämodynamischen oder respiratorischen Instabilität wird eine CT-Untersuchung häufig nicht durchgeführt (Lorusso et al., 2021). Zusätzlich gestaltet sich die klinisch neurologische Verlaufsbeurteilung bei der meist notwendigen tiefen Sedierung unter der Therapie erschwert. Invasive Monitorverfahren wie die Messung des intrakraniellen Druckes durch z.B. Anlage einer externen Ventrikeldrainage sind mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen und Tod einhergehend. Aufgrund dessen könnten nicht invasive alternative Monitoringmethoden wie Biomarker zur Detektion neu aufgetretener intrakranieller Pathologien, das cerebrale near infrared spectroscopy (NIRS) und die transcranielle Dopplersonographie (TCD) sinnvoll sein (Fletcher-Sandersjö et al. 2019).

Eine weitere Schwierigkeit im Rahmen der prognostischen Einschätzung ist die zu pessimistische Einschätzung mit frühzeitigem Therapieabbruch. Diese so genannte selbsterfüllende Prophezeiung ist für ICB-Patient:innen ohne ECMO-Therapie bereits gut beschrieben worden (Hemphill, J.C. et al. 2004). Überraschenderweise kann die Vermeidung frühzeitiger Behandlungseinschränkungen bei ICB-Patient:innen zu einer deutlich niedrigeren Sterblichkeit führen als vorhergesagt (Morgenstern, L.B. et al. 2015). Zusätzlich sind DNR-Anordnungen ein unabhängiger Prädiktor für ein schlechtes Ergebnis bei diesen Patient:innen (Zahuranec, D.B. et al. 2010).

All diese Fakten zeigen, wie wichtig es ist die medizinische Bewertung dieser Patient:innen für diese und deren Angehörige auf möglichst viele Faktoren zu stützen.

Neben der klinischen Einschätzung erscheinen die bereits zu Beginn angeführten Biomarker als prognostisches Mittel einen wichtigen Beitrag zu leisten. Das S100B-Protein (S100B) und die neuronenspezifische Enolase (NSE) wurden als Marker für Hirnschäden bei verschiedenen Krankheiten benutzt (Van Munster, B.C. et al. 2009). Im Zusammenhang mit ECMO-Patient:innen wurde die Kombination von NSE und S100B

mit klinischen Untersuchungsergebnissen zur Vorhersage des Überlebens nach der Wiederbelebung bei Herzstillstand verwendet (Calderon, L.M. et al. 2014). Dies deutet darauf hin, dass NSE und S100B bei ECMO-Patient:innen einen prognostischen Wert haben können.

Von pädiatrischen Patient:innen liegen Daten über neurologische Ergebnisse nach vv-ECMO und Herzstillstand vor, welche auf schlechtere Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dauer der Wiederbelebung vor der Rettungs-ECMO hinweisen (Sivarajan, V.B. et al. 2011). Floerchinger et al. bestätigten diese Ergebnisse bei erwachsenen Patient:innen nach einem Herzstillstand, wobei eine signifikant höhere Sterblichkeit und ein schlechteres neurologisches Outcome festgestellt wurden, wenn die NSE-Werte über 100 µg/l erhöht waren (Floerchinger, B. et al. 2014). In einer Arbeit von Schrage et al. wurden ähnliche nachteilige Ergebnisse bei noch niedrigeren NSE-Serumspiegeln von 70 µg/l beobachtet (Schrage, B. et al. 2019). Im Rahmen einer neueren, wenn auch kleinen Patient:innenkohorte mit 16 vv-ECMO-Patient:innen stellten Burzyńska et al. fest, dass NSE-Spiegel von > 28,9 µg/l bereits mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden sind (Burzyńska, M. et al. 2023). In der hier vorgestellten Arbeit mit einer deutlich größeren Kohorte von insgesamt 426 Patient:innen wurden diese Ergebnisse nun auf die Ebene der Überlebens- und Funktionsparameter bei Patient:innen, die sich einer vv-ECMO unterzogen haben ausgedehnt. Dies lässt sich vor allem Tabelle 2 und 3 sowie dem mRS in Abbildung 12 dargestellt entnehmen. Es konnte gezeigt werden, dass Patient:innen mit einer NSE über dem Schwellenwert von 58,4 ng/ml einen mRS-Wert von > 6 hatten, d.h. 75 % und bei einem S100B-Wert über 1,53 µg/l alle betroffenen Patient:innen, entsprechend 100 %, verstarben wie graphisch aufgezeigt im Rahmen der Überlebenszeitanalyse in Abbildung 10. Diese Daten erweitern frühere Erkenntnisse über die Verwendung von Serummarkern für neurologische Schäden bei Patient:innen unter vv-ECMO Therapie. Dies ist die erste Arbeit mit einer großen Patient:innenkohorte, die beweist, dass diese Marker wertvolle Informationen über Hirnschäden und neurologische Ergebnisse bei vv-ECMO-Patienten liefern können. Es sind jedoch weitere Forschungsarbeiten erforderlich, um ihren prädiktiven Wert und ihre möglichen Auswirkungen in der klinischen Praxis vollständig zu verstehen. Insbesondere müssen andere Marker für Schäden am zentralen Nervensystem untersucht werden, die sich vor

allem bei neuronaler Schädigung im ZNS und damit einhergehender Schädigung der Blut-Hirn-Schranke nachweisen lassen.

Studien haben gezeigt, dass die Neurofilament-Leichtkette (NfL), das Tau-Protein oder das gliale fibrilläre saure Protein (GFAP) eine noch höhere Sensitivität und Spezifität als NSE oder S100B (Moseby-Knappe, M. et al. 2021) aufweisen. Erste Studien zur Verwendung des Biomarker Neurofilament-Leichtketten zeigen, dass diese ein unabhängiger prognostischer Prädiktor insbesondere 72 Stunden *post reanimationem* zu sein scheinen (Wang et al. 2023). Nach vorliegenden Daten zeigt sich die NSE *post reanimationem* auf 72 Stunden begrenzt und störanfällig bezogen auf die Hämolyse. Hier haben Studien gezeigt, dass die Neurofilament-Leichtketten im Serum nach 72 Stunden *post reanimationem* ein validerer Prädiktor als die NSE für das neurologische Outcome sind (Disanto et al. 2023). Unter Hämolyse fand sich keine Erhöhung des NfL Serumlevel jedoch eine deutliche Erhöhung der NSE-Konzentration im Serum (Wihersaari et al 2021). Auch wenn die Erhöhung der S100B assoziiert ist mit einem erhöhten Risiko für eine neu aufgetretene intrakranielle Pathologie (Fletscher-Sandersjöo et al. 2019) scheint es in der Kombinationsdiagnostik aus NSE und S100B kein Benefit zu geben (Stammet et al. 2017). Das gliale fibrilläre saure Protein ist ein Intermediärfilamentprotein der Klasse III, das spezifisch für Astrozyten ist und bei reaktiver Gliose nach Verletzungen des zentralen Nervensystems hochreguliert wird. Bembea, MM et. al zeigten, dass ein hoher GFAP-Wert unter einer ECMO-Therapie bei Kindern (va- und vv-ECMO) signifikant mit einer akuten Hirnschädigung und dem Tod verbunden ist (Bembea, MM et al. 2011).

Eine Metaanalyse von Hoiland, RL et al. zeigte, dass die Schädigung der weißen Substanz in der Magnetresonanztomographie nach Reanimation der stärkste Prädiktor für einen ungünstigen neurologischen Ausgang war. Es zeigte sich, dass die NfL, ein Biomarker, der eine axonale Schädigung widerspiegelt, die größte Genauigkeit bei der Bestimmung eines ungünstigen neurologischen Ausgangs aufwies. Das Tau-Protein, das ebenfalls eine axonale Schädigung widerspiegelt, hatte im Vergleich zu NSE oder S100B eine größere diagnostische Genauigkeit (Hoiland, RL et al. 2022). Für das GFAP finden sich im Zusammenhang mit einer ECMO-Therapie lediglich Daten mit pädiatrischen Patient:innen und für das Tau-Protein experimentelle Daten an Mäusen, welche eine Tauopathie im Rahmen einer Pneumonie anschuldigen (Balczon, R et al.

2021). Neuere Daten konnten zeigen, dass Patient:innen mit einem ischämischen Schlaganfall höhere BD-tau-Werte als gesunde Kontrollpersonen (median, 1,8 pg/ml [IQR, 1,3 bis 1,9]; all $p < 0,0001$) aufwiesen. Vlegels et al. postulieren, dass das BD-tau als möglicherweise erster blutbasierter Biomarker eine fortschreitende Hirnschädigung bei akutem ischämischen Schlaganfall anzeigt (Vlegels et al., 2023).

Für die Ubiquitin-Carboxyl-Hydrolase L1 (UCH-L1) finden sich bis dato keine Studien unter ECMO-Therapie. Eine Studie an US-Soldaten über niedrige Überdrucktraumata, ausgelöst durch Stoßwellen und hierdurch postuliertem neuronalen Trauma ohne bildgebenden Nachweis, zeigt eine Erhöhung der UCH-L1 (Boutté, AM et al. 2021).

Diese in Ergänzung zur NSE und S100B aufgeführten Marker müssen jedoch noch hinsichtlich ihrer Serumspiegel und der jeweiligen Cut-offs bei Patient:innen, die insbesondere keinen Herzstillstand erlitten haben, evaluiert werden. Darüber hinaus sind sie noch nicht in allen Zentren zeitnah verfügbar und stehen daher derzeit für Routinemessungen nicht zur Verfügung.

Die vorliegende Doktorarbeit hat die Einschränkung, dass es sich um eine monozentrische und retrospektive Studie handelt. Da es jedoch nur wenige Daten zu Serummarkern für die Vorhersage des neurologischen und des Gesamtergebnisses unter einer vv-ECMO Therapie gibt, muss davon ausgegangen werden, dass diese Arbeit wertvolle Erkenntnisse zur prognostischen Bedeutung der Neuromarker NSE und S100B liefert. Es konnte gezeigt werden, dass die Überlebenschancen von Patient:innen mit einer neu diagnostizierten intrakraniellen Pathologie, unabhängig von ihrer Art, siehe Abbildung 7 (intrakranielle Blutung, Schlaganfall, Hypoxie), unter einer vv-ECMO-Therapie deutlich geringer sind und sich bei einem relevanten Anstieg der NSE und S100B oberhalb des festgelegten Maximalwertes eine neu aufgetretene intrakranielle Pathologie findet wie in Abbildung 9 dargestellt. Mit einer Kohorte von 426 veno-venösen ECMO-Therapieverläufen ist diese monozentrische, retrospektive Arbeit die größte bezogen auf die prognostische Bedeutung von Neuromarkern unter einer vv-ECMO Therapie.

Auch wenn gezeigt werden kann, dass ein Anstieg der Serum-Neuromarker mit einem schlechteren Outcome verbunden ist, kann man den Anstieg nicht ausschließlich auf eine direkte Schädigung des Nervensystems zurückführen. Sowohl die NSE als auch die

S100B können z.B. im Rahmen einer Hämolyse erhöht sein. Es zeigt sich jedoch ein Anstieg von NSE und S100B am Tag der Diagnose, wenn eine neue intrakranielle Pathologie festgestellt wird, so dass es ratsam erscheint eine erweiterte Diagnostik durchzuführen, wenn die Serummarker über dem Cut-off-Wert erhöht sind, unabhängig von direkten klinischen Anzeichen einer neuronalen Schädigung.

5. Zusammenfassung

Das primäre Ziel dieser Doktorarbeit war es, die prognostische Bedeutung der Neuromarker neuronenspezifische Enolase und S100B für das Überleben im Krankenhaus bei Patient:innen mit veno-venöser-ECMO-Unterstützung zu bewerten.

Aus der hier vorgestellten Arbeit lassen sich prognostische Werte für die neuronenspezifische Enolase und S100B für den Tod im Krankenhaus und das Auftreten von intrakraniellen Pathologien (subarachnoidale Blutungen, intrazerebrale Blutungen, Ischämien und globale Hypoxämie), sowie die Messung von Outcome-Parametern wie Überlebenszeit, Tod im Krankenhaus, Langzeitüberleben und neurologisches Outcome nach der modifizierten Rankin-Skala (Haggag H. et al. 2022) ableiten. Betrachtet man die Parameter für das Überleben und funktionelle Ergebnis bei Patient:innen, die einer veno-venöser-ECMO-Behandlung unterzogen wurden, zeigt sich, dass sowohl das Überleben reduziert als auch das neurologische Outcome nach der modifizierten Rankin-Skala signifikant erhöht sind, wenn die neuronenspezifische Enolase und S100B über den in dieser Arbeit errechnetem Maximalwert von 58,4 µg/l für die neuronenspezifische Enolase oder 1,52 µg/l für die S100B erhöht sind. In den Kaplan-Meier-Kurven für die neuronenspezifische Enolase und S100B unterschieden sich die Überlebenszeiten signifikant zwischen Patient:innen oberhalb des hier genannten Cutoff-Wertes für den jeweiligen Serummarker. Patient:innen mit hohen Werten für die neuronenspezifische Enolase (Maximalwert über 58,4 ng/ml) hatten eine signifikant kürzere mediane Überlebenszeit mit 23 vs. 123 Tage ($p = 0,011$) als Patient:innen mit niedrigen Werten für die neuronenspezifische Enolase (beobachteter Maximalwert unter 58,4 ng/ml). Dies galt auch für Patient:innen, die einen maximalen S100B-Serumwert von über 1,52 µg/l aufwiesen. Das mediane Überleben zeigte sich hier ebenfalls signifikant verkürzt mit 19 vs. 40 Tage ($p < 0,0001$). Das anhand des modifizierten Rankin-Scores gemessene neurologische Outcome bei Auftreten einer neuen intrakraniellen Pathologie war ebenfalls

signifikant. Ein ungünstiges neurologisches Ergebnis mit einem modifizierten Rankin-Score >3 zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung wurde in 271 aller ausgewerteten Fälle beobachtet. Bezogen auf das Auftreten einer neuen intrakraniellen Pathologie zeigten, ausgedrückt durch das Diagnostik Yield, die neuronenspezifische Enolase und die S100B einem relevanten Anstieg der Serumkonzentration zum Zeitpunkt des Auftretens einer intrakraniellen Pathologie unter der Therapie. Es findet sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Erhöhung der Biomarker neuronenspezifische Enolase und S100B, dem Neuauftreten einer intrakraniellen Pathologie und einem reduzierten Überleben, sowie schlechtem neurologischen Outcome ausgedrückt durch den modifizierten Rankin-Score unter einer veno-venösen-ECMO Therapie.

Eine prognostische Bedeutung der Neuromarker neuronenspezifische Enolase und S100B für das Überleben im Krankenhaus bei Patient:innen mit veno-venösen-ECMO-Unterstützung scheint relevant. Dies ist die erste Arbeit mit einer großen Patient:innenkohorte von insgesamt 426 Patient:innen unter veno-venöser-ECMO Therapie, die beweist, dass diese Marker wertvolle Informationen über mögliche Hirnschädigungen und das neurologische Outcome bei veno-venösen-ECMO-Patient:innen liefern können. Auch wenn möglicherweise der Anstieg der Serum-Neuromarker nicht ausschließlich auf eine direkte neuronale Schädigung zurückzuführen ist, und es diesbezüglich weiterführender und ergänzender Untersuchungen Bedarf, liefern diese Daten wertvolle Erkenntnisse.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der physiologische Gasaustausch der Lunge

Abb. 2: Der Pathomechanismus des ARDS: Störung des vaskulär-endothelialen Cadherins

Abb. 3: Das „concept of the „baby lung““

Abb. 4: Die „membrane lung“

Abb. 5: Aufbau der extracorporalen Membranoxygenierung

Abb. 6: Freisetzung von Biomarkern bei Hirnverletzungen

Abb. 7: Überleben von Patient:Innen unter vv-ECMO Therapie in Abhängigkeit neu diagnostizierter intrakranieller Pathologien

Abb. 8: NSE max. und S100B max. gruppiert nach neu aufgetretener intrakranieller Pathologie

Abb. 9: Veränderungen der Serummarkerspiegel in Abhängigkeit vom Tag der CT-Diagnose

Abb. 10: Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit von NSE und S100B max.

Abb. 11: Vorhergesagte Überlebenswahrscheinlichkeiten

Abb. 12: Das neurologische Outcome

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Schweregrade des ARDS

Tab. 2: Demografische Parameter

Tab. 3: Schweregrad der Erkrankung mit und ohne neu aufgetretene intracranielle Pathologie

Tab. 4: ICU-Parameter nach neu aufgetretener intrakranieller Pathologie

Tab. 5: Ergebnisse der Neuromarkergruppen

Tab. 6: Hazard Ratios

8. Literaturverzeichnis

Amato, M. B. P., Meade, M. O., Slutsky, A. S., Brochard, L., Costa, E. L. V., Schoenfeld, D. A., Stewart, T. E., Briel, M., Talmor, D., Mercat, A., Richard, J.-C. M., Carvalho, C. R. R., & Brower, R. G. (2015). Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, *372*, 747–755

Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., & Levine, B. E. (1967). Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, *2*, 319–323

Bähr, M., & Frotscher, M. (2014). *Neurologisch-topische Diagnostik: Anatomie - Funktion - Klinik* (10. Aufl). Thieme

Barrowcliffe, T. W. (2012). History of heparin. *Handbook of Experimental Pharmacology*, *207*, 3–22

Bein, T., & Brodie, D. (2017). Understanding ethical decisions for patients on extracorporeal life support. *Intensive Care Med.*, *43*, 1510–1511

Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K., Hudson, L., Lamy, M., Legall, J. R., Morris, A., & Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.*, *149*, 818–824

Beurtheret, S., Mastroianni, C., Pozzi, M., D'Alessandro, C., Luyt, C.-E., Combes, A., Pavie, A., & Leprince, P. (2012). Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome: Single-centre experience with 1-year follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg.*, *41*, 691–695

Combes, A., Hajage, D., Capellier, G., Demoule, A., Lavoué, S., Guervilly, C., Da Silva, D., Zafrani, L., Tirot, P., Veber, B., Maury, E., Levy, B., Cohen, Y., Richard, C., Kalfon, P., Bouadma, L., Mehdaoui, H., Beduneau, G., Lebreton, G., ... Mercat, A. (2018). Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.*, *378*, 1965–1975

Dechert, R. E., Park, P. K., & Bartlett, R. H. (2014). Evaluation of the oxygenation index in adult respiratory failure. *J Trauma Acute Care Surg.*, *76*, 469–473

Falke, K. J., Pontoppidan, H., Kumar, A., Leith, D. E., Geffin, B., & Laver, M. B. (1972). Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest.*, *51*, 2315–2323

Ferguson, N. D., Fan, E., Camporota, L., Antonelli, M., Anzueto, A., Beale, R., Brochard, L., Brower, R., Esteban, A., Gattinoni, L., Rhodes, A., Slutsky, A. S., Vincent, J.-L., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., & Ranieri, V. M. (2012). The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.*, *38*, 1573–1582

Fichtner, F., Moerer, O., Laudi, S., Weber-Carstens, S., Nothacker, M., Kaisers, U., & Investigators and the Guideline Group on Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Insufficiency. (2018). Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Insufficiency. *Dtsch Arztebl Int.*, 115, 840–847

Fletcher-Sandersjö, A., Lindblad, C., Thelin, E. P., Bartek, J., Sallisalmi, M., Elmi-Terander, A., Svensson, M., Bellander, B.-M., & Broman, L. M. (2019). Serial S100B Sampling Detects Intracranial Lesion Development in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Front Neurol.*, 10, 512

Gattinoni, L., & Pesenti, A. (2005). The concept of „baby lung“. *Intensive Care Med.*, 31, 776–784

Geisen, U., Benk, C., Beyersdorf, F., Klemm, R., Trummer, G., Özbek, B., Kern, F., & Heilmann, C. (2015). Neuron-specific enolase correlates to laboratory markers of haemolysis in patients on long-term circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg.*, 48, 416–420; discussion 420

Han, S., & Mallampalli, R. K. (2015). The Role of Surfactant in Lung Disease and Host Defense against Pulmonary Infections. *Ann Am Thorac Soc.*, 12, 765–774

Hickling, K. G., Henderson, S. J., & Jackson, R. (1990). Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.*, 16, 372–377

Hirose, H., & Cavarocchi, N. C. (2017). Neurological complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.*, 9, 1796–1797

Hoiland, R. L., Rikhraj, K. J. K., Thiara, S., Fordyce, C., Kramer, A. H., Skrifvars, M. B., Wellington, C. L., Griesdale, D. E., Fergusson, N. A., & Sekhon, M. S. (2022). Neurologic Prognostication After Cardiac Arrest Using Brain Biomarkers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.*, 79, 390–398

Kirino, T., Brightman, M. W., Oertel, W. H., Schmechel, D. E., & Marangos, P. J. (1983). Neuron-specific enolase as an index of neuronal regeneration and reinnervation. *J Neurosci.*, 3, 915–923

Kolobow, T., Gattinoni, L., Tomlinson, T. A., & Pierce, J. E. (1977). Control of Breathing Using an Extracorporeal Membrane Lung. *Anesthesiology*, 46, 138–141

Kolobow, T., Spragg, R. G., Pierce, J. E., & Zapol, W. M. (1971). Extended term (to 16 days) partial extracorporeal blood gas exchange with the spiral membrane lung in unanesthetized lambs. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.*, 17, 350–354

Kulkarni, T., Sharma, N. S., & Diaz-Guzman, E. (2016). Extracorporeal membrane oxygenation in adults: A practical guide for internists. *Cleve Clin J Med.*, 83, 373–384

- Langer, M., Mascheroni, D., Marcolin, R., & Gattinoni, L. (1988). The prone position in ARDS patients. A clinical study. *Chest*, 94, 103–107
- Larsen, R., & Ziegenfuß, T. (2019). *Pocket Guide Beatmung* (3., aktualisierte Auflage). Springer
- Lorusso, R., Belliato, M., Mazzeffi, M., Di Mauro, M., Taccone, F. S., Parise, O., Albanawi, A., Nandwani, V., McCarthy, P., Kon, Z., Menaker, J., Johnson, D. M., Gelsomino, S., & Herr, D. (2021). Neurological complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: Does the configuration matter? A retrospective analysis of the ELSO database. *Crit Care.*, 25, 107
- Martens, P. (1996). Serum neuron-specific enolase as a prognostic marker for irreversible brain damage in comatose cardiac arrest survivors. *Academic Emergency Medicine: Acad Emerg Med.*, 3, 126–131
- Martin, G. S., & Brigham, K. L. (2012). Fluid flux and clearance in acute lung injury. *Compr Physiol.*, 2, 2471–2480
- Mastroianni, A., Panella, R., & Morelli, D. (2020). Invisible hemolysis in serum samples interferes in NSE measurement. *Tumori*, 106, 79–81
- Matthay, M. A., Arabi, Y., Arroliga, A. C., Bernard, G., Bersten, A. D., Brochard, L. J., Calfee, C. S., Combes, A., Daniel, B. M., Ferguson, N. D., Gong, M. N., Gotts, J. E., Herridge, M. S., Laffey, J. G., Liu, K. D., Machado, F. R., Martin, T. R., McAuley, D. F., Mercat, A., ... Wick, K. D. (2023). A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*.
- Merritt-Genore, H., Lyden, E., Ryan, T., & Kwapnoski, Z. (2020). The effect of patient obesity on extracorporeal membrane oxygenator outcomes and ventilator dependency. *J Card Surg.*, 35, 1283–1286
- Murray, J. F., Matthay, M. A., Luce, J. M., & Flick, M. R. (1988). An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.*, 138, 720–723
- Påhlman, S., Esscher, T., Bergvall, P., & Odelstad, L. (1984). Purification and characterization of human neuron-specific enolase: Radioimmunoassay development. *Tumour Biol.*, 5, 127–139
- Peek, G. J., Clemens, F., Elbourne, D., Firmin, R., Hardy, P., Hibbert, C., Killer, H., Mugford, M., Thalanany, M., Tiruvoipati, R., Truesdale, A., & Wilson, A. (2006). CESAR: Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res.*, 6, 163
- Petermichl, W., Philipp, A., Hiller, K.-A., Foltan, M., Floerchinger, B., Graf, B., & Lunz, D. (2021). Reliability of prognostic biomarkers after prehospital extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with target temperature management. *Scand J Trauma*

Resusc Emerg Med., 29, 147

Pontoppidan, H., Geffin, B., & Lowenstein, E. (1972). Acute respiratory failure in the adult. *N Engl J Med.*, 287, 799–806

Ranieri, V. M., Rubenfeld, G. D., Thompson, B. T., Ferguson, N. D., Caldwell, E., Fan, E., Camporota, L., & Slutsky, A. S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*, 307, 2526–2533

Reske, A. W. (2018). Pathophysiologie des Lungenversagens. *Gottschaldt U, Reske AW: Pathophysiologie des Lungenversagens*, 5–2018, 249–264

Sameed, M., Meng, Z., & Marciniak, E. T. (2019). EOLIA trial: The future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy? *Breathe (Sheff.)*, 15, 244–246

Sandroni, C., Cavallaro, F., Callaway, C. W., D'Arrigo, S., Sanna, T., Kuiper, M. A., Biancone, M., Della Marca, G., Farcomeni, A., & Nolan, J. P. (2013). Predictors of poor neurological outcome in adult comatose survivors of cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. Part 2: Patients treated with therapeutic hypothermia. *Resuscitation*, 84, 1324–1338

Schmidt, M., Bailey, M., Sheldrake, J., Hodgson, C., Aubron, C., Rycus, P. T., Scheinkestel, C., Cooper, D. J., Brodie, D., Pellegrino, V., Combes, A., & Pilcher, D. (2014). Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.*, 189, 1374–1382

Schmidt, R. F., & Thews, G. (1997). *Physiologie des Menschen*. <http://link.springer.com/openurl?genre=book&isbn=978-3-662-00486-9>

Schoerhuber, W., Kittler, H., Sterz, F., Behringer, W., Holzer, M., Frossard, M., Spitzauer, S., & Laggner, A. N. (1999). Time course of serum neuron-specific enolase. A predictor of neurological outcome in patients resuscitated from cardiac arrest. *Stroke*, 30, 1598–1603

Sinard, J. M., & Bartlett, R. H. (1990). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): Prolonged bedside cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 5, 239–249

Stammet, P., Dankiewicz, J., Nielsen, N., Fays, F., Collignon, O., Hassager, C., Wanscher, M., Undèn, J., Wetterslev, J., Pellis, T., Aneman, A., Hovdenes, J., Wise, M. P., Gilson, G., Erlinge, D., Horn, J., Cronberg, T., Kuiper, M., Kjaergaard, J., ... Friberg, H. (2017). Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C. *Crit Care.*, 21, 153

Steiner, J., Bernstein, H.-G., Bielau, H., Berndt, A., Brisch, R., Mawrin, C., Keilhoff, G., & Bogerts, B. (2007). Evidence for a wide extra-astrocytic distribution of S100B in human brain. *BMC Neurosci.*, 8, 2

Tomashefski, J. F. (1990). Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.*, 11, 593–619

Tremblay, L., Valenza, F., Ribeiro, S. P., Li, J., & Slutsky, A. S. (1997). Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.*, 99, 944–952

Villar, J., Blanco, J., Añón, J. M., Santos-Bouza, A., Blanch, L., Ambrós, A., Gandía, F., Carriedo, D., Mosteiro, F., Basaldúa, S., Fernández, R. L., Kacmarek, R. M., & ALIEN Network. (2011). The ALIEN study: Incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.*, 37, 1932–1941

Vlegels, N., Gonzalez-Ortiz, F., Knuth, N. L., Khalifeh, N., Gesierich, B., Müller, F., Müller, P., Klein, M., Dimitriadis, K., Franzmeier, N., Liebig, T., Duering, M., Reidler, P., Dichgans, M., Karikari, T. K., Blennow, K., & Tiedt, S. (2023). Brain-derived Tau for Monitoring Brain Injury in Acute Ischemic Stroke. *medRxiv [Preprint]*, 2023.11.18.23298728

Ware, L. B., & Matthay, M. A. (2000). The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.*, 342, 1334–1349

Wiest, C., Müller, T., Lubnow, M., Fisser, C., Philipp, A., Foltan, M., Schneckenpointner, R., & Malfertheiner, M. V. (2023). Intracranial hemorrhage in a large cohort of patients supported with veno-venous ECMO. A retrospective single-center analysis. *Perfusion*, 2676591231213514

Zarantonello, F., Sella, N., Pettenuzzo, T., Andreatta, G., Calore, A., Dotto, D., De Cassai, A., Calabrese, F., Boscolo, A., & Navalesi, P. (2022). Early Physiologic Effects of Prone Positioning in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology*, 137, 327–339

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen, die mich in den letzten Jahren bei dieser für mich sehr herausfordernden Aufgabe begleitet haben, danken. Ich danke für die große Geduld, die aufbauenden und ehrlichen Worte und den unermüdlichen Glauben an mich diese Promotion fertigzustellen.

Mein besonderer Dank geht an meinen Doktorvater PD. Dr. Stefan Ehrentraut für die Möglichkeit über das für mich als Fachärztin für Neurologie besonders spannende Querschnittsthema zu diesem fortgeschrittenen Zeitpunkt meines Berufslebens zu promovieren. Ich danke ihm für seine fortwährend geduldige Unterstützung, die motivierenden Worte und das immer offene Ohr. Vor allem aber danke ich für den Glauben an mich diese Herausforderung zu meistern.

Auch Herrn Dr. Matthias Schmandt und Herrn PD Dr. Johannes Weller möchte ich für die Unterstützung danken.

Zu großem Dank bin ich meiner Arbeitskollegin und Freundin Frau Dr. Kathrin Bauerfeld verpflichtet, die mir in schwierigen Phasen stets zur Seite stand. Ich danke ihr für die wiederholte Zerstreung meiner Selbstzweifel und den nicht enden wollenden emotionalen Beistand. - Danke Kathi -

Meiner Familie und meinen Freund:innen danke ich von ganzem Herzen für die fortwährende und ausdauernde Unterstützung, die mir geholfen hat, mich immer wieder zu motivieren und somit einen wesentlichen Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat. - Danke Papa, dass du immer wieder ein offenes Ohr für meine Sorgen und Ängste gehabt hast –

Mein größter Dank geht an meine geliebte Tochter Ida die mich nach Kräften unterstütz und die schwierigen emotionalen Phasen mit Gleichmut ertragen hat. - Danke Ida für deine Unterstützung (auch über tausende Kilometer hinweg von Köln nach Australien) – Allen Genannten danke ich, dass sie mich auf diesem Weg begleitet und mir auf unterschiedliche Weise die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht haben.