

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Manfred Thiel

Effekte der extrakorporalen Membranoxygenierung auf die transpulmonale
Thermodilution bei Patienten mit akutem Lungenversagen

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Alice Marguerite Conrad
aus
Stuttgart
2021

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Jörg Krebs

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG.....	3
1.1 Definition des ARDS	4
1.2 Epidemiologie und Letalität	6
1.3 Ätiologie und Inzidenz des Lungenversagens.....	7
1.4 Pathophysiologie und Klinik.....	8
1.5 Therapie des Lungenversagens	11
1.6 Extrakorporale Membranoxygenierung	15
1.6.1 Mechanismus der extrakorporalen Membranoxygenierung.....	15
1.6.2 Akutes Cor pulmonale.....	19
1.7 Sauerstoffangebot.....	21
1.7.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens	22
1.8 Scoringssysteme.....	27
1.8.1 Simplified Acute Physiology Score (SAPS)	27
1.9 Fragestellung	27
2 MATERIAL UND METHODEN	28
2.1 Ethikvotum	28
2.2 Patientenkollektiv	28
2.3 Versuchsaufbau	30
2.3.1 Transpulmonale Thermodilution (TPTD)	31
2.3.2 Sonographische Schlagvolumenmessung	31
2.4 Statistische Analyse.....	32
2.4.1 Scoringssysteme.....	36
3 ERGEBNISSE.....	40

4	DISKUSSION	48
4.1	Vergleichbarkeit der Schlagvolumenmessung zwischen transpulmonaler Thermodilution und Echokardiographie bei Patienten ohne ECMO.....	48
4.2	Transpulmonale Thermodilution bei extrakorporaler Membranoxygenierung.....	53
4.3	Messung des ITBVI und EVLWI während und nach ECMO.....	55
4.4	Limitationen	57
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	58
6	LITERATURVERZEICHNIS	59
7	LEBENS LAUF	74
8	DANKSAGUNG.....	76

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Δ PES	Differenz zwischen end-inspiratorischem und end-expiratorischem Ösophagusdruck
ARDS	akutes Atemnotsyndrom
CI	Herzindex
CE	Fehlerkoeffizient
CV	Variationskoeffizient
CSA	Cross section area; Querschnittsfläche
CW	Continuous wave (Doppler)
Echo	Echokardiographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EVLWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
GEDVI	Globaler end-diastolischer Volumenindex
HR	Herzfrequenz
HZV	Herzeitvolumen
ITBVI	Intrathorakaler Blutvolumenindex
LAX	Longitudinal axis
LOA	Limit of agreements
LSC	Kleinste signifikante Veränderung
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
(d)LVOT	Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes
MAP	Mittlerer arterieller Druck
ME	Midesophageal

PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PE	Prozentualer Fehler
PEEP	Positiver end- expiratorischer Druck
pHa	Negativer dekadischer Logarithmus der Konzentration geladener Protonen
Pplat	End- inspiratorischer Plateaudruck
PW	Pulse wave (Doppler)
RASS	Richmond agitation and sedation score
RR	Respiratory rate, Atemfrequenz
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sequential Organ Failure Score
SD	Standardabweichung
SV	Schlagvolumen
TG	Transgastral
TPTD	Transpulmonale Thermodilution
VALI	Ventilator-assoziiertes Lungenschaden
V _t	Tidalvolumen
VTi	Velocity time integral
ZVP	Zentraler Venendruck

1 EINLEITUNG

Aktuell stellt das akute respiratorische Versagen des Erwachsenen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) eine lebensbedrohliche Organdysfunktion und somit eine klinische Herausforderung mit hoher Mortalität dar.

Charakterisierend für das ARDS sind eine Reduktion der Compliance des Lungenparenchyms einhergehend mit einer Hypoxämie und Hyperkapnie¹, welche im klinischen Alltag typischerweise eine invasive mechanische Ventilation notwendig machen. Die hier aufgebrauchten, mitunter hohen transpulmonalen Drücke können zu einer weiteren Schädigung der Lunge beitragen, dem sogenannten Ventilator-assoziierten Lungenschaden (VALI)^{2, 3}. Dieser ist ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet⁴.

In besonders schweren Fällen, in denen eine konventionelle Beatmung keine ausreichende Oxygenierung und CO₂- Elimination mehr sicherstellen kann, kann die vorübergehende Therapie mittels einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) notwendig werden. Diese reduziert den mechanischen Stress auf die Lunge, welcher als Hauptinduktor von VALI gilt^{5, 6}.

Im intensivmedizinischen Alltag ist die Evaluation der Herzfunktion und des Volumenstatus dieser Patienten unerlässlich. Hierzu wird typischerweise die Echokardiographie herangezogen. Als alternatives Messverfahren hat sich in den letzten Jahren das hämodynamische Monitoring mittels PiCCO-System (PiCCOplus™, Pulsion Medical Systems SE, München, Deutschland) etabliert.

Bei beatmeten Patienten ohne ECMO Therapie scheinen hier, bei guten Schallbedingungen, beide Methoden gleichwertig zu sein^{4, 7, 8}. Bei Patienten die einer ECMO- Therapie unterzogen werden ist die Datenlage derzeit jedoch unklar.

In dieser Arbeit wird die Reliabilität der mittels PiCCO erhobenen erweiterten hämodynamischen Parameter bei Patienten mit schwerem ARDS und konsekutiver venovenöser (VV)- ECMO evaluiert.

1.1 Definition des ARDS

Zuerst beschrieben wurde das ARDS 1967 durch Ashbaugh et al ⁹. Eine eigentliche Definition des Syndroms erfolgte jedoch erst 1994 durch die amerikanisch- europäische Konsensus-Konferenz (AECC), welche das ARDS als eine akute Hypoxämie (Verhältnis des arteriellen Partialdrucks von Sauerstoff (P_aO_2) zur Sauerstofffraktion der Inspirationsluft (F_iO_2) kleiner als 200 mmHg), mit bilateralen Infiltraten in einem Röntgenbild bei fehlendem Nachweis eines erhöhten linksatrialen Druckes beschrieben ¹⁰. Nicht mandatorisch war hingegen der akute Zeitpunkt des Auftretens der Krankheit. Die hohe Interobserver-Variabilität in der Interpretation von Röntgenbildern und Schwierigkeiten bei der Abschätzung des linksventrikulären enddiastolischen Füllungsdruckes machten eine Präzisierung der Definition notwendig.

Im Jahr 2012 erschien mit der Berlin- Definition die bis heute gültige Definition des ARDS ¹. Kennzeichnend für ein akutes Lungenversagen sind hier ein akuter Beginn im Zeitraum einer Woche mit dem Nachweis bipulmonaler Infiltrate in einem bildgebenden Verfahren.

Tabelle 1: Vergleich der ARDS Definitionen durch die Amerikanisch- europäische Konsensus Konferenz (AECC) und Berlin Definition ^(1, 7)

Kriterien	AECC Definition	Berlin Definition
Beginn	Akuter Beginn	Innerhalb einer Woche nach Nachweis klinischer Symptome oder Verschlechterung der respiratorischen Symptome
Röntgen- oder CT- Bildgebung	Bilaterale Infiltrate im Röntgenbild	Bilaterale Infiltrate - nicht gänzlich erklärbar durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde
Ursache des Lungenödems	Pulmonalarterieller Verschlussdruck <18 mmHg ohne Hinweis auf ein Linksherzversagen	Respiratorisches Versagen nicht gänzlich erklärbar durch kardiales Versagen oder Volumenüberladung; bei Fehlen von Risikofaktoren ist eine Objektivierung (z.B. durch Echokardiographie) erforderlich
Oxygenierung:		
mild		$PaO_2/FiO_2 = 201 - 300$ mmHg mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cmH ₂ O
moderat	$PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg	$PaO_2/FiO_2 = 101 - 200$ mmHg mit PEEP ≥ 5 cmH ₂ O
schwer		$PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg mit PEEP ≥ 5 cmH ₂ O

Die Einschränkung des Gasaustausches und damit Schwere des ARDS teilt die Berlin Definition in drei Grade ein:

Ein mildes ARDS liegt demnach vor, sobald das Verhältnis des appliziertem Sauerstoffs zum Sauerstoffpartialdruck im Blut (PaO_2/FiO_2) zwischen 200-300 mmHg liegt. Zwischen 200-100 mmHg handelt es sich um ein moderates ARDS. Von einem schweren ARDS spricht man bei einer PaO_2/FiO_2 - Ratio kleiner 100 mmHg.

1.2 Epidemiologie und Letalität

Bezüglich der epidemiologischen Inzidenz des akuten Lungenversagens existieren unterschiedliche, zum Teil regional stark divergierende Angaben. So gibt es für Europa Inzidenz-Angaben zwischen 4,9-7,2 Fällen pro 100.000 Einwohnern/ Jahr (AECC- Definition) und 10,6- 13,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern/ Jahr (Berlin- Definition) ¹¹⁻¹³. Im Unterschied hierzu zeigte eine Studie in Frankreich eine deutlich höhere Inzidenz mit 32 Fällen pro 100.000 Einwohnern nach Berlin Definition ¹⁴. Die Angaben für die Inzidenz des akuten Lungenversagens in den USA werden mit 33,8/ 100.000 Einwohnern angegeben ¹².

Diese Zahlen beziehen sich jedoch auf einen Zeitraum vor der SARS CoV- 2 Pandemie von 2020.

Hinzu kommt, dass laut der LUNG- SAFE Studie, welche die Epidemiologie, Behandlungsmuster und Mortalität des ARDS in 50 verschiedenen Ländern prospektiv verglich, eine mangelnde oder fehlerhaften Einschätzung der Inzidenz des Krankheitsbildes auftritt ^{15,16}. So werden laut dieser Studie nur 51,3 % der Patienten mit mildem ARDS und 78,5 % der Patienten mit schwerem ARDS als solche erkannt und behandelt.

Auch bezüglich der Letalität und der Behandlungsmodalitäten differieren die Ergebnisse und die Leitlinienadhärenz regional erheblich. Laut der LUNG- SAFE Studie ist die Letalität des ARDS abhängig vom Schweregrad bei 34,9 % (mild), 40,3 % (moderat) bzw. 46,1 % (schwer). 82,6 % der Patienten wurden mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von kleiner 12 cmH₂O, 35 % mit einem Tidalvolumen größer 8 ml pro Kilogramm kg⁻¹ idealem Körpergewicht therapiert. Auch begleitende Therapien wurden in unterschiedlichen Maßen, jedoch insgesamt unzureichend häufig umgesetzt. Nur 16 % der Patienten erhielten eine Bauchlagerung, 23 % Kortikosteroide, 33 % Recruitmentmaneuver und 38 % eine neuromuskuläre Blockade ohne Messung des Plateaudruckes ¹⁶⁻¹⁸. Die Behandlung in einem spezialisierten Zentrum scheint geeignet zu sein, die Mortalität zu reduzieren ¹⁹.

Bestimmend für das Outcome der Patienten mit ARDS war neben dem Management auf den Intensivstationen vor allem das Alter, das Vorerkrankungsprofil und das Auftreten weiterer Organdysfunktionen im Rahmen der Erkrankung^(7, 8). Die Mortalität des primären ARDS, also eines Lungenversagens aufgrund einer pulmonalen Erkrankung, wie zum Beispiel einer Aspiration oder einer Pneumonie, wird mit 38,8 % angegeben.

Die Erkrankungsschwere und Mortalität steigt bei sekundärem ARDS, eines Lungenversagen in Folge einer extrapulmonalen Erkrankung, mit 66,7 % erheblich^{20, 21}. Tatsächlich stellte die pneumogene Sepsis mit 46 % das größte Risiko zur Entwicklung eines ARDS dar, gefolgt von schwerer Sepsis ohne pulmonale Ursache der Sepsis mit 33 %¹¹.

1.3 Ätiologie und Inzidenz des Lungenversagens

Mit 57,9- 59,4 % aller Fälle stellt die Pneumonie den häufigster Auslöser eines primären akuten Lungenversagens dar¹⁵. An zweiter Stelle wird mit einem Anteil von 16- 17,3 % die Sepsis aufgrund einer extrapulmonalen Infektion genannt, direkt gefolgt von Aspirationsgeschehen (14,2- 15,6 %), nicht- kardiogenem Schock (7,6- 8,37 %) und Traumata (4,2- 4,5 %) ^{15, 18}. Zudem wirken sich auf die Entstehung eines Lungenversagens bereits vorhandene chronische Erkrankungen begünstigend aus. So zeigten 21,7 % der Patienten mit ARDS entweder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder einen Diabetes mellitus in der Vorgeschichte. Bei 12,1 % der Patienten lag eine Immuninkompetenz anderer Ursache vor, bei 10,4 % eine chronische Herz- und bei 9,42 % eine chronische Niereninsuffizienz ^{15, 18}. Eine exzessive Volumentherapie, inadäquate empirische antimikrobielle Therapie, Beatmung mit hohen Tidalvolumina oder Massivtransfusionen im Rahmen der Grunderkrankung erwiesen sich zudem als Risikofaktoren für die Entwicklung ein sekundäres ARDS²²⁻²⁴.

1.4 Pathophysiologie und Klinik

Die Klinik der akuten schweren respiratorischen Insuffizienz basiert auf drei pathophysiologisch relevanten Mechanismen: der Alteration der Lungenmechanik, der Einschränkung des Gasaustausches und der Affektion der Kardiozirkulation.

Die pathologischen Vorgänge, welche dem ARDS zugrunde liegen und Lungenmechanik sowie Gasaustausch beeinflussen, lassen sich in drei Phasen gliedern die sowohl nacheinander als auch zeitgleich ablaufen können: eine entzündliche, eine proliferative und eine fibrotische Phase. Die entzündliche Phase ist charakterisiert durch die zellvermittelte Immunantwort mit Schädigung des Alveolarepithels und der Epithelschranke. Durch die erhöhte Permeabilität kommt es zu einer zunehmenden Flüssigkeitsansammlung in den Alveolen und des Interstitiums. Dieses Exsudat ist proteinreich und stimuliert lokale Makrophagen, welche über Interaktion mit T- Helfer- Zellen proinflammatorische Zytokine exprimieren. Dies führt zur Migration weiterer Makrophagen und Monozyten, aber auch zur Rekrutierung neutrophiler Zellen. Zu einer zusätzlichen Verstärkung des Entzündungsprozesses tragen zudem die Affektion des Alveolarepithels durch Nekrose und Apoptose und Endothelschäden benachbarter Gefäße bei, denen eine zunehmende Schädigung der Basalmembran und der endothelialen Barriere folgt. Aufgrund der so erhöhten Permeabilität gelingt weitere Flüssigkeit in das Interstitium und den Alveolarraum und führt zur Ausbildung eines interstitiellen und alveolären Ödems. Durch mechanische Belastung im Rahmen der maschinellen Beatmung werden diese Schäden perpetuiert^{19, 22}. Somit erhöht sich der Durchmesser der Alveolo- kapillären Membran und erschwert den Gasaustausch zwischen Alveole und Gefäßsystem.

Der Untergang von Pneumozyten Typ II führt zudem zu einer Mindersekretion von Surfactant. Hieraus resultiert eine Zunahme der Oberflächenspannung. Durch Beeinträchtigung der Gerinnungskaskaden können zudem Mikrothromben zu einem Verschluss der

Alveolarkapillaren führen. Dies und das zunehmende Ödem begünstigen das Entstehen von Atelektasen mit konsekutiv zunehmender Einschränkung des Gasaustausches^{25, 26}.

In der proliferativen Phase beginnt der Regenerationsprozess der Lunge mit Phagozytose abgestorbener Zellen, Neubildung von Pneumozyten und Wiederaufnahme der endothelialen Barrierefunktion. Durch Proliferation fibroblastischer Zellverbände entsteht hierbei eine vorläufige Matrix und die Möglichkeit das entstandene Alveolarödem zu resorbieren²⁵⁻²⁸. Die durch den Ventilator applizierten physikalischen Scherkräfte führen nicht nur zu regionalen Schäden, es kommt auch zur Freisetzung eben jener Entzündungsmediatoren, welche in der entzündlichen Phase der Lungenschädigung eine Rolle spielen²⁹. Bei Patienten, die eine lange maschinelle Beatmung benötigen, tritt daher in 50 % der Fälle eine dritte Phase des ARDS auf. Diese wird als fibrotische Phase bezeichnet und zeichnet sich durch eine fehlende Neubildung des Alveolarepithels aus^{26, 30, 31}. Hierbei kommt es zu einer zunehmenden intraalveolaren und intestinalen Fibrosierung durch progressive Proliferation der Fibroblasten mit Verlust der ursprünglichen Zell- und Barrierefunktionen. Dies unterhält die Entzündungskaskaden und verhindert die Produktion von Surfactant und die Resorption des Alveolarödems, da Makrophagen und verbleibende Alveolarepithelzellen zu weiteren Zytokinsekretionen angeregt werden^{27, 32-34}. Zudem kommt es bei hohen Scherkräften zur Translokation von Bakterien in die systemische Zirkulation³⁵. Dieses Biotrauma trägt maßgeblich zur Bildung einer pulmonalen Fibrose bei³².

Durch die systemische Freisetzung von Mediatoren kann es zur Beeinträchtigung anderer Organsysteme und zu deren Schädigung mit konsekutivem Multiorganversagen kommen^{36, 37}. Da die Fibrosierung der Lunge einer der relevanten Prädiktoren eines schlechten klinischen Verlaufs des ARDS ist^{15, 18, 38}, ist es in der Ventilator-Therapie von zentraler Bedeutung, die auf die Lunge wirkenden Scherkräfte zu minimieren und eine progrediente Lungenschädigung zu vermeiden.

Klinisch charakterisierend für das ARDS sind radiologisch nachweisbare bilaterale Infiltrate mit diffusem Verteilungsmuster, welche Ausdruck eben jener erhöhten Gefäßpermeabilität der Lunge darstellen¹. Durch diese konsolidierten Lungenabschnitte verringert sich das end-expiratorische Lungenvolumen, welches die Elastizität der Lunge und damit die Compliance maßgeblich bestimmt^{39, 40}. Diese führt zur Ausbildung von Atelektasen gefolgt von einer ausgeprägten Störung des pulmonalen Gasaustausches im Sinne einer Hypoxie und Hyperkapnie^{1, 31, 32}. Dem zugrunde liegt auch eine Dysbalance des Ventilations-Perfusionsverhältnisses. Durch die Entstehung minderbelüfteter und in Folge minderdurchbluteter atelektatischer Lungenareale kommt es zu einem ausgeprägten Rechts-Links- Shunt mit konsekutiver Hypoxämie⁴¹. Durch die hypoxische Vasokonstriktion der Lungengefäße und Mikrothrombosierungen kommt es zudem zu einer Erhöhung des Totraumvolumens, da minder perfundierte Lungenabschnitte zwar ventiliert werden, jedoch nicht am Gasaustausch teilnehmen können³⁹.

Die Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast, welche aus der Gefäßkonstriktion und durch maschinelle Beatmung resultiert, begünstigen die Entstehung einer Rechtsherzbelastung bis hin zum Rechtsherzversagen. Dieser Mechanismus bedingen die pulmonal assoziierte Alteration der Kardiozirkulation⁴². Unabhängig voneinander lassen sich drei Parameter differenzieren, welche mit einem akuten Cor pulmonale assoziiert sind: ein hoher driving pressure ($P_{\text{driv}} \geq 18$ cmH₂O), ein Kohlendioxidpartialdruck ($P_{\text{aCO}_2} \geq 48$ cmH₂O) und eine PaO₂/FiO₂Ratio <150 mmHg⁴².

Da das akute Lungenversagen häufig mit einer Kreislaufinstabilität einher geht und mehr als die Hälfte aller Patienten mit ARDS ein Vasomotorenversagen aufweisen und katecholaminerge Kreislaufunterstützung erhalten müssen⁴³, wird das Kreislaufversagen als einer der Hauptfaktoren für die hohe Mortalität des ARDS angesehen^{44, 45}.

So wird im ARDS das Schockgeschehen von drei Einflussfaktoren unterhalten. Zum einen von der pulmonalen Hypertension durch die bereits genannte Bildung von Mikrothromben und der

Vasokonstriktion. Zum anderen von dem Einfluss der Beatmung auf den rechten Ventrikel mit der Ausbildung eines akuten Cor pulmonale. Zuletzt kommt es durch die Sepsis und die dadurch verursachten Veränderungen des Gewebes mit Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren zu einem konsekutiven endokapillären Leck und einem Vasomotorenversagen. Hiermit einhergehend ist die Reduktion der rechtsventrikulären Vorlast ⁴.

Für das Outcome des Patienten ist es daher entscheidend, ob die dem ARDS zugrundeliegende Erkrankung behandelt werden kann und in welchem Maße die Lunge durch einen etwaigen fibrotischen Umbau irreversiblen Schaden erleidet ^{9, 32, 46}. Letzteres ist mit einer längeren Beatmungspflichtigkeit, Multiorganversagen und somit schlechterem Überleben vergesellschaftet ^{31, 35, 46, 47}.

1.5 Therapie des Lungenversagens

Oberste Priorität bei der Behandlung des ARDS sollte die Identifikation und Behandlung der dem ARDS zugrundeliegenden Erkrankung sein. Ist das Lungenversagen durch ein infektiöses Geschehen ausgelöst, bedarf es des Einsatzes einer geeigneten antibiotischen Therapie und einer leitliniengerechten Sepsistherapie ⁴⁸.

Weiterhin sollte das Ziel der maschinellen Beatmung die ausreichende Ventilation des Patienten mit Sicherstellung der Oxygenierung und Kohlendioxid- Elimination sein. Außerdem gilt es, das Auftreten eines VALI zu verhindern.

Die hierfür angewendeten Strategien der lungenprotektiven Beatmung umfasst die Reduktion des applizierten Tidalvolumens auf ein Minimum von 4-6 ml pro Kilogramm Körpergewicht, die Minimierung des aufzubringenden maximalen Plateaudrucks (P_{Plat}) auf kleiner 30 mmH₂O und die Optimierung des Verhältnisses des eingestellten PEEP gemäß der notwendigen FiO₂ ³⁸.

⁴⁹.

Dies kann jedoch zu einer unzureichenden Kohlendioxid- Elimination und folgender respiratorischer Azidose führen, die wiederum die pulmonale Strombahn verengt und damit die Performance des rechten Ventrikels einschränkt ⁴³.

Die Limitierung des Tidalvolumens und des maximalen inspiratorischen Plateaudrucks wird jedoch einem Teil der Patienten nicht gerecht. So können stark konsolidierte Lungenabschnitte, die ein niedriges end- expiratorisches Volumen aufweisen auch bei reduziertem Tidalvolumen ein Volutrauma erleiden. Eine Ventilator-assoziierte Schädigung des Lungenparenchyms lässt sich in diesem Falle nicht durch oben genannte Mechanismen verhindern.

Die Ausbildung von Atelektasen in kollabierten Lungenabschnitten und damit zusätzliche Scherkräfte lassen sich durch die Wahl eines adäquaten positiven endexpiratorischen Druckes (PEEP) vermeiden. Die Eröffnung vormals minderbelüfteter Lungenareale vermeidet Atelekttraumata, führt zu einer verbesserten Oxygenierung und Reduktion des intrapulmonalen Shunts und zu einer Vergrößerung des end- expiratorischen Lungenvolumens ⁵⁰⁻⁵³.

Allerdings kann es durch die Applikation eines inadäquaten PEEP einerseits zu einer Überblähung belüfteter Lungenareale bei zu hohem PEEP und andererseits einer Atelektasenbildung bei zu niedrigem PEEP kommen. In beiden Fällen kann es durch lokoregionale parenchymatöse Inhomogenitäten zu alveolärer Überblähung oder zyklischem Kollaps kommen. Die Erhöhung des intrathorakalen Druckes führt zu einer zusätzlichen Belastung des rechten Ventrikels mit Erhöhung der rechtsventrikulären Nachlast, einer Reduktion des venösen Rückstroms und des Herzzeitvolumens ^{42, 54-56}. Dem entgegen steht jedoch der durch die Eröffnung atelektatischer Bezirke reduzierte pulmonalarterielle Druck, welcher die Nachlast des rechten Ventrikels reduziert ⁵⁷. Das ARDS- Network publiziert daher eine Tabelle, welche den optimalen PEEP für Patienten mit schwerem ARDS abhängig von der jeweils benötigten Sauerstoffkonzentration im Atemgas empfiehlt (Tabelle 2) ³⁷. Diese garantiert jedoch nicht bei jedem Patienten eine lungenprotektive Beatmung, weshalb ein individualisiertes Behandlungskonzept angestrebt werden sollte ⁵⁸.

Tabelle 2: FiO₂/PEEP- Tabelle des ARDS- Network, PEEP in cmH₂O

FiO ₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Um das applizierte Tidalvolumen und die Compliance des respiratorischen Systems, welche von dem end- expiratorisch belüfteten Volumen abhängt, ins Verhältnis zu setzen, bedient man sich des Driving Pressures ($P_{\text{driv}} = V / C$). Dieser kann auch als Differenz aus inspiratorischem Plateaudruck und dem PEEP berechnet werden ($P_{\text{driv}} = P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$) und korreliert mit zunehmender Höhe mit der Letalität des akuten Lungenversagens. Es zeigt sich, dass ein erhöhter PEEP dann zu einem verbesserten Outcome führt, wenn hierdurch die Differenz zu dem notwendigen Plateaudruck, durch Eröffnen atelektatischer Lungenabschnitte, minimiert und dadurch die Compliance gesteigert wird^{39, 51 58, 59}.

Die Compliance des respiratorischen Systems wird nicht alleine durch die der Lunge, sondern auch durch die der Thoraxwand beeinflusst, deren Elastizität unter anderem vom Körpergewicht und dem intraabdominellen Druck abhängt^{60, 61}.

Bei Patienten mit schwerem ARDS und einer PaO₂/FiO₂- Ratio von <150 mmHg konnte gezeigt werden, dass die frühe Etablierung einer Bauchlagerungstherapie zu einer Mortalitätsreduktion führt¹⁷. Zudem konnte eine Reduktion der ARDS-bedingten Rechtsherzbelastung unter Bauchlagerung nachgewiesen werden⁶².

Kontrovers diskutiert wird die muskuläre Blockade von Patienten mit schwerem ARDS. Papazian et al. zeigten, dass seine neuromuskuläre Blockade von Patienten zu einem frühen Zeitpunkt des schweren ARDS mit einer Mortalitätsreduktion und Abnahme der Beatmungsdauer einherging⁶³. Durch die muskuläre Blockade soll die patienteneigene

Atemanstrengung und damit verbundene unkontrollierbare Tidalvolumina verhindert werden. Hierdurch wird eine optimale Synchronität des Patienten mit dem Beatmungsgerät gewährleistet. Der transpulmonale Druck ist dadurch kontrollierbar, was zu einer Reduktion des ventilatorassoziierten Schadens führen soll⁶⁴⁻⁶⁶. Im Rahmen der Berlin Definition entstand ein Stufenschema, welches die möglichen therapeutischen Ansätze dem Schweregrad des ARDS zuteilt (Abbildung 1).

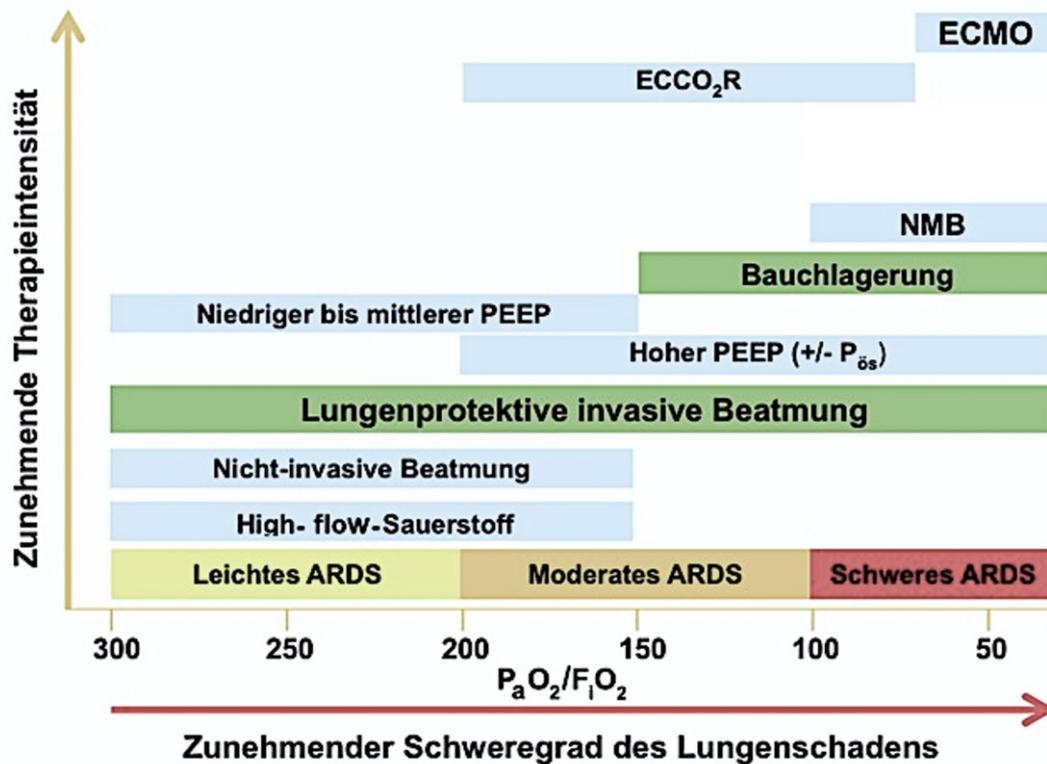


Abbildung 1: Stufenschema der ARDS Therapie gemäß der Berlin Definition^{1, 67}

1.6 Extrakorporale Membranoxygenierung

Bei Patienten, die auch unter neuromuskulärer Blockade und nach Bauchlagerung entweder keine ausreichende Oxygenierung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Ratio < 60) erzielen oder durch progrediente Kohlendioxidretention eine lebensgefährliche respiratorische Azidose ($\text{pH} < 7,25$) entwickeln, stellt eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) häufig die letzte Möglichkeit dar, ein ausreichendes Sauerstoffangebot oder eine Normalisierung des pH-Wertes zu erreichen⁶⁸. ECMO beschreibt einen veno-venösen extrakorporalen Kreislauf, der dazu dient, das Blut mit Sauerstoff zu sättigen und gleichsam das anfallende Kohlendioxid zu entfernen. Die Lungenfunktion kann hierdurch nahezu vollständig ersetzt werden⁶⁹. Dies bedeutet auch, dass bei Patienten unter Therapie mit einem extrakorporalen Verfahren die Invasivität der Beatmung deutlich reduziert werden kann⁷⁰. Combes et al. zeigten jedoch 2020 in einer Metaanalyse eine 90- Tage- Mortalitätsreduktion von 16 % bei ARDS-Patienten mit ECMO Therapie⁷¹. So zeigten Patienten, die zuvor eine extrakorporalen Therapie erhalten hatten, mehr Tage ohne Katecholaminbedarf (35 vs. 28 Tage), eine geringere Inzidenz an Nierenersatzverfahren (35 vs. 28 Tage) und geringere neurologische Ausfälle (38 vs. 31 Tage). Aber vor allem zeigten diese Patienten 90 Tage nach Randomisierung mehr Tage Beatmungspflichtigkeit (40 vs. 31 Tage) und einen kürzeren Aufenthalt auf einer Intensivstation (36 vs. 28 Tage) als die Kontrollgruppe. Als Ursache für die geringer 90- Tage Mortalität wird neben der Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoffversorgung vor allem die Minimierung des Volumen- und Barotraumas unter minimalinvasiver Beatmung während der ECMO- Therapie gesehen⁷⁰.

1.6.1 Mechanismus der extrakorporalen Membranoxygenierung

Membranoxygenatoren können sowohl die Funktion der Oxygenierung als auch der CO_2 -Elimination übernehmen. Typischerweise wird eine femoro-juguläre Kanülen-Konfiguration für ein veno-venöses ECMO-Verfahren gewählt⁷². Über die femorale Kanüle wird das Blut

aktiv aus dem venösen System drainiert und über die Oxygenierungsmembran geführt. Nach Oxygenierung und CO₂- Elimination über der Membran gelangt das Blut über eine Rückführkanüle in das venöse System zurück (Abbildung 1). Über den an der Membran anliegenden Gasfluss (Sweep) wird das Ausmaß der CO₂ Elimination gesteuert⁷²⁻⁷⁴.

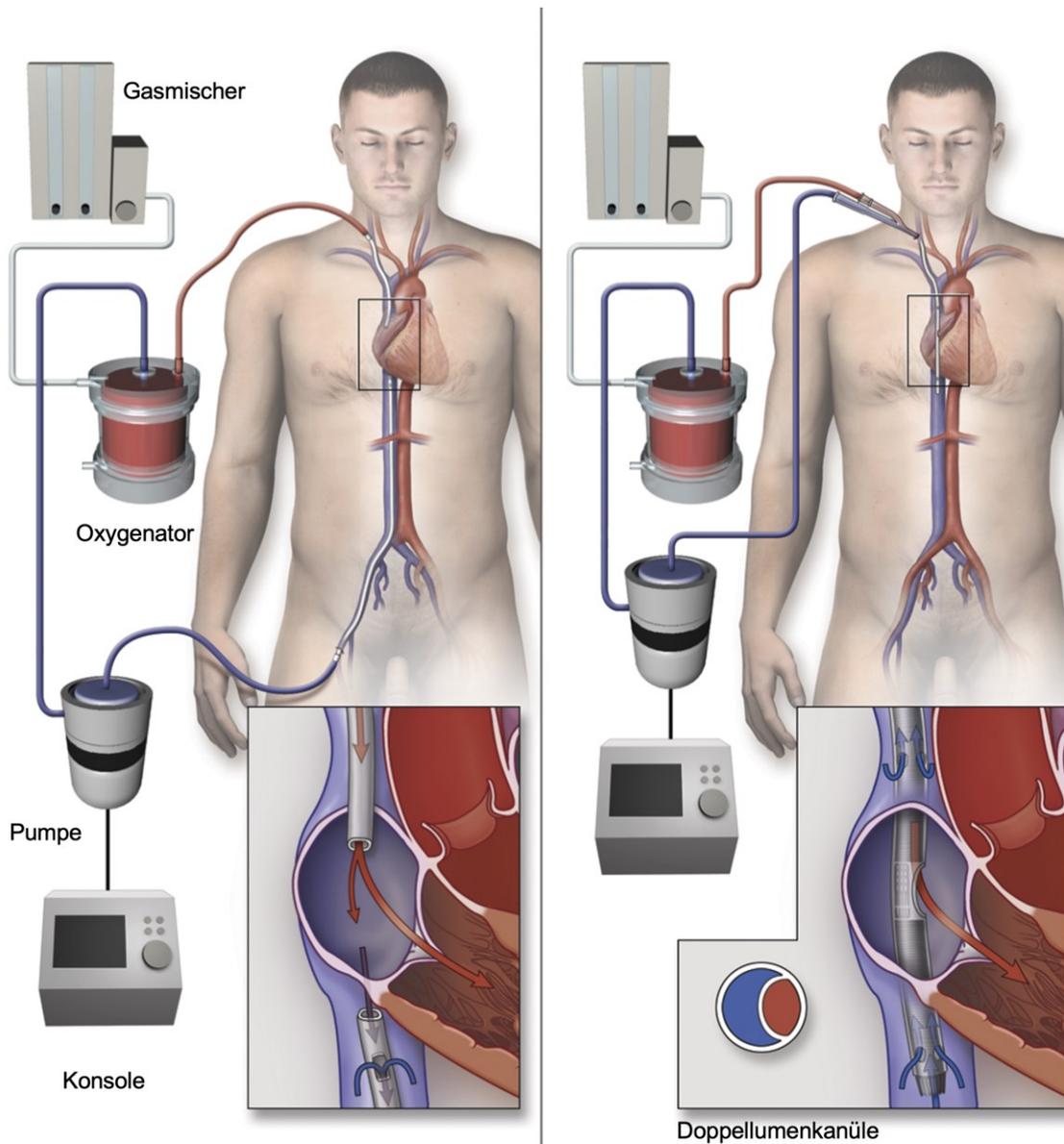


Abbildung 2: Darstellung des Aufbaus einer veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung über einlumige und zweilumige Kanülen⁶⁸. Hier dargestellt ist die Anlage der Drainagekanüle in der V. femoralis rechts und der Rückführkanüle in der V. jugularis interna rechts, bzw. die Anlage einer Doppellumenkanüle in der V. jugularis rechts.

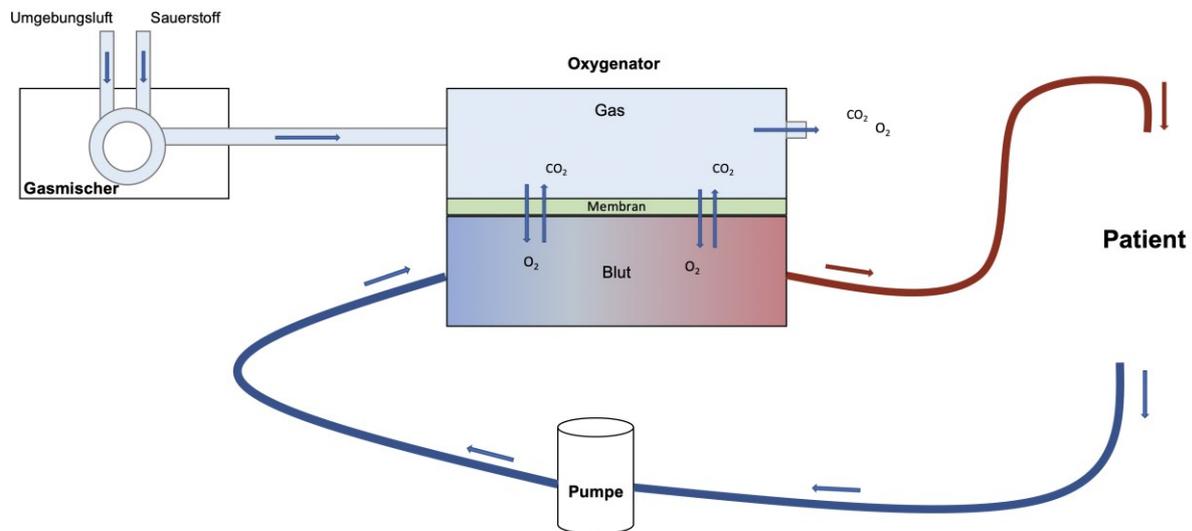


Abbildung 3: Aufbau eines Oxygenators⁶⁸. Die Zentrifugalpumpe pumpt das venöse Blut des Patienten von der Drainagekanüle zum Oxygenator. Dieser besteht aus drei Teilen: dem Blutkompartiment, einer semipermeablen Membran und dem Gaskompartiment. Das entsättigte Blut wird im Blutkompartiment an der semipermeablen Membran vorbei gepumpt, während im Gaskompartiment Frischgas zugeführt wird. Der Gasaustausch (Oxygenierung und CO₂- Elimination) findet an der semipermeablen Membran statt. Das mit Sauerstoff angereicherte und vom CO₂ befreite Blut wird über die venöse Rückführkanüle dem Patienten wieder zugeführt.

Der über die Pumpe generierbare Blutfluss hängt von dem Durchmesser der einliegenden Kanülen, dem Volumenstatus, Durchmesser und Länge des konnektierten Schlauchsystems sowie des Widerstandes des Oxygenators ab⁷². Bei einer venösen Sauerstoffsättigung von 70-80 % beträgt der benötigte Blutfluss über die extrakorporale Membran für eine ausreichende arterielle Oxygenierung durchschnittlich 4-6 l/min⁷⁵.

Die Höhe des Sauerstoffangebotes hängt somit von der Hämoglobinkonzentration des Blutes, der Flussrate über das extrakorporale System, der Sauerstoffsättigung des drainierten venösen Blutes und dem relativen Beitrag des residualen Gasaustausches der verbleibenden Lunge ab^{68, 69, 76}. Im Rahmen der VV- ECMO Therapie werden beide Systeme in Reihe geschaltet. So beeinflusst die Aktivität der künstlichen Lunge die der natürlichen. Je mehr Sauerstoff dem Blut über die künstliche Lunge zugeführt wird, desto höher ist die gemischt-venöse Sättigung (SvO₂) und desto niedriger wird der Gasaustausch über die nativen Lunge entlang des Partialdruckgefälles sein^{65, 77, 78}.

Die Verbesserung der arteriellen Oxygenierung im Rahmen der VV- ECMO- Therapie ist daher Folge eines mit höherem Sauerstoffgehalt gesättigtem Blutflusses durch Shuntregionen der Lunge⁷⁹. Dies hat eine Reduktion der hypoxisch bedingten Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße zur Folge, sodass eine Mehrperfusion von Shuntregionen und eine Minderperfusion von funktionell unbeeinträchtigten Lungenabschnitten erfolgt⁷⁷.

Die Oxygenierung ist zudem abhängig von dem Verhältnis des extrakorporalen Blutflusses zum Herzzeitvolumen^{2, 69, 80}. Je höher das Verhältnis des extrakorporalen Blutflusses zum Herzzeitvolumen ist, desto besser gelingt die extrakorporale Oxygenierung. Die Zusammensetzung des gemischt-venösen Blutes im rechten Atrium ist letztendlich nichts anderes als eine Mischung aus dem oxygeniertem Blut aus dem extrakorporalen Kreislauf und dem desoxygenierten zentralvenösen Blut. Je höher der Fluss über die extrakorporale Membran im Verhältnis zum zentralvenösen Rückfluss ist, desto höher ist die erreichte Sauerstoffsättigung des gemischtvenösen Blutes⁸¹.

Im Rahmen einer Extrakorporaltherapie ist ein Quotient von Blutfluss zu Herzzeitvolumen von 0,6 notwendig, um eine arterielle Sauerstoffsättigung von über 90 % zu erzielen^{73, 82}.

1.6.2 Akutes Cor pulmonale

Durch die erhöhte Nachlast des rechten Ventrikels im Rahmen des ARDS kann es wie in Kapitel 1.4 bereits beschrieben zur Belastung des rechten Ventrikels und zur Ausbildung eines Cor pulmonale kommen. Dieses ist die schwerste Form der rechtsventrikulären Dysfunktion. Mekontso Dessap et al. konnten 2016 zeigen, dass die Prävalenz eines akuten Cor pulmonale bei Patienten mit ARDS in den ersten drei Tagen unter protektiver mechanischer Beatmung 20-25 % beträgt und bei starker Ausprägung der Rechtsherzbelastung eine signifikant höhere Mortalität aufweist^{43, 74}. Die Diagnose wurde echokardiographisch bei Darstellung eines dilatierten rechten Ventrikels mit einem Verhältnis von $> 0,6$ zum linken Ventrikel und einer septalen Dyskinesie gestellt⁴³. So entwickelten die Arbeitsgruppe einen Score, der das Risiko zur Entwicklung eines frühen akuten Cor pulmonale abschätzbar machen soll. Er umfasst vier Variablen: primäres ARDS, Driving pressure ≥ 18 cm H₂O, PaO₂/FiO₂- Ratio < 150 mmHg und PCO₂ ≥ 48 mmHg.

Tabelle 3: Risiko Score akutes Cor pulmonale (ACP- Risk- Score)⁴³

Parameter	Score
Primäres ARDS	1
Driving Pressure ≥ 18 cmH ₂ O	1
PaO ₂ /FiO ₂ - Ratio < 150 mmHg	1
PCO ₂ ≥ 48 mmHg	1
Summe	0-4

Die Autoren empfehlen eine routinemäßige Echokardiographie zur Evaluation des rechten als auch des linken Ventrikels bei Patienten mit einem ACP- Risiko- Score ≥ 2 , da diese Patienten ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines akuten Cor pulmonale aufwiesen. (Abbildung 4).

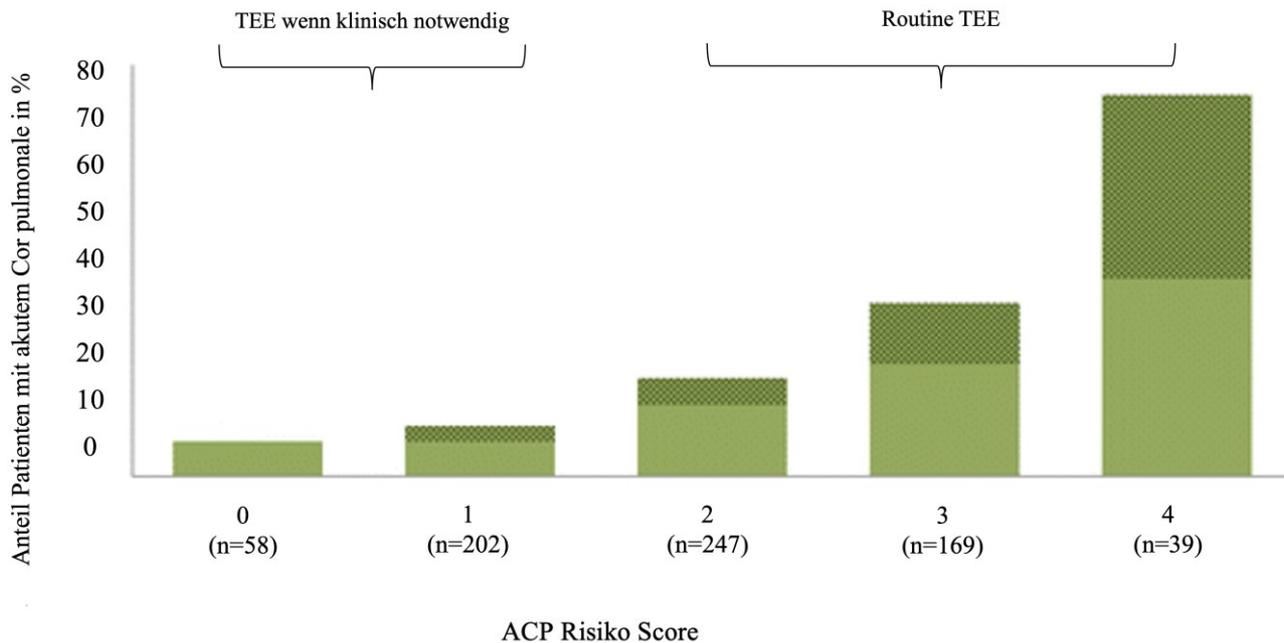


Abbildung 4: ACP- Risiko Score bei Patienten mit ARDS ⁴³

Patienten, die im Rahmen eines schweren ARDS die Voraussetzungen für die Durchführung eines extrakorporalen Verfahren erfüllen, weisen typischerweise jene Merkmale auf, welche der ACP- Risiko Score als prädestinierend für eine Rechtsherzbelastung benennt ⁷². Es ist daher zu erwarten, dass die Inzidenz der Rechtsherzbelastung bei Patienten, die einer ECMO-Therapie zugeführt werden, hoch ist. Eine kontinuierliche Erhebung der kardialen Funktion ist daher anzustreben.

1.7 Sauerstoffangebot

Der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes (CaO_2) berechnet sich wie folgt:

Formel 1: Sauerstoffgehalt

$$\text{CaO}_2 \left[\frac{\text{ml}}{\text{dl}} \right] = \text{Hb} [\text{g/dl}] \times \text{SpaO}_2 [\%] \times 1,34 [\text{ml/O}_2/\text{g}] + \text{PaO}_2 \times 0,003 [\text{ml/mmHg/dl}]$$

Die Menge an Sauerstoff die dem Körper angeboten werden kann hängt zudem von dem Herzzeitvolumen, also der Menge an Blut, das pro Minute transportiert wird, ab.

Formel 2: Sauerstoffangebot

$$\text{DO}_2 [\text{ml/min}] = \text{HZV} \times \text{CaO}_2$$

$$= \text{HZV} \times \text{Hb} [\text{g/dl}] \times \text{SpaO}_2 [\%] \times 1,34 [\text{ml/O}_2/\text{g}] + \text{PaO}_2 \times 0,003 [\text{ml/mmHg/dl}]$$

Die Normwerte eines Erwachsenen liegt bei etwa 600 ml/min/m^2 . Ein normaler Sauerstoffbedarf in Ruhe (VO_2) beläuft sich auf etwa 120 ml/min/m^2 ⁸². Unter physiologischen Bedingungen ist das Sauerstoffangebot fünf Mal höher als der Verbrauch, sodass 20 % des angebotenen Sauerstoffs für den Metabolismus verwendet werden und 80 % im venösen Blut zum Herzen zurückfließen. Ein normaler Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut beträgt daher etwa 90 mmHg bei einer peripheren Sauerstoffsättigung von 100 %, der normale Sauerstoffpartialdruck des venösen Blutes liegt bei 40 mmHg bei einer peripheren Sauerstoffsättigung von 80 %^{82, 83}.

Der Sauerstoffbedarf (VO_2) erhöht sich durch körperliche Arbeit oder auch bei einer Sepsis. In diesem Fall versucht der Organismus durch Erhöhung des HZV das Verhältnis Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch von 5:1 aufrecht zu erhalten. Gelingt dies nicht, zum Beispiel durch eine Hypoxämie, Anämie oder eine eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens,

sinkt der Sauerstoffgehalt des venösen Blutes. Ist das Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffverbrauch jedoch kleiner zwei, ist das Sauerstoffangebot unzureichend und der Körper geht in eine anaerobe Stoffwechsellage über, in welcher dann zunehmend Laktat entsteht anstatt Kohlenstoffdioxid. Dies führt zu Laktatazidose und bedingt im weiteren Verlauf Organdysfunktionen bis hin zum Organversagen^{83, 84}. Daher ist ein Ziel der intensivmedizinischen Therapie, das Sauerstoffangebot im physiologischen Bereich und die DO_2/VO_2 Ratio nahe 5:1 zu halten. Während der Therapie mit einem extrakorporalen Oxygenierungsverfahren gelingt dies unabhängig von der verbleibenden Lungenfunktion. Das Sauerstoffangebot des extrakorporalen Kreislaufes (DO_{2ECMO}) berechnet sich aus der Multiplikation des extrakorporalen Blutflusses (ECBF) und der Differenz des Sauerstoffgehaltes des Blutes vor und nach der Membran⁸¹

Formel 3: Sauerstoffangebot ECMO

$$DO_{2ECMO} = \text{ECBF [ml/min]} \times (C_{\text{post}O_2} - C_{\text{prä}O_2}) \text{ [ml/dl]}$$

Es gibt also zwei Möglichkeiten, das Sauerstoffangebot über den extrakorporalen Kreislauf zu erhöhen: die Erhöhung des Blutflusses oder die Erhöhung der Differenz des Sauerstoffgehaltes vor und nach der Oxygenatormembran. Dies entspricht einer Erhöhung des DO_2 , welche zum Beispiel durch anheben des Hämoglobingehaltes mithilfe der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erreicht werden kann³.

1.7.1 Bestimmung des Herzzeitvolumens

Gemäß der Taskforce der European Society of Intensive Care Medicine ist die Evaluation des Herzzeitvolumens, der kardialen Funktion sowie der Vorlast- und Nachlastparameter essentiell zur Identifizierung und Behandlung sämtlicher Schockformen⁸⁵. Bereits aus der Berechnung

des Sauerstoffangebotes und – bedarfs geht hervor, dass das Herzzeitvolumen eine zentrale Rolle in der Therapie des Schocks und des ARDS spielt. Da sich das Herzzeitvolumen aus dem Produkt aus Herzfrequenz und Schlagvolumen berechnet, gilt es beide Determinanten zu bestimmen. Im Falle der Herzfrequenz gelingt dies leicht, da sie durch das dauerhafte Monitoring durch EKG und Pulsoxymetrie erfasst wird. Das Schlagvolumen ist abhängig von Vorlast, Nachlast und myokardialer Kontraktilität. Im klinischen Alltag existieren verschiedene Möglichkeiten, die Herzfunktion zu ermitteln. Neben Systemen, die das Schlagvolumen mittels Thermodilution abschätzen, wie beispielsweise die Messung mittels eines pulmonalarteriellen Katheters (PAC) oder des PiCCO-Systems, gibt es auch eine Reihe von Systemen, die eine unkalibrierte Pulsdruckkurvenanalyse durchführen (FloTrac/ Vigileo). Das LiDCO- System verwendet Lithium als transpulmonale Kalibrationssubstanz. Neben der Möglichkeiten zur Schlagvolumenabschätzung mittels Pulse- recording analytical method (PRAM) und der CO₂-Rückatmung mit Hilfe des NICO Systems (Novamatrix Medical System) als invasive Verfahren, existieren mit der TTE, der thorakale Bioimpedanzmessung sowie der Magnetresonanz-Bildgebung auch nichtinvasive Verfahren zur Herzzeitvolumenmessung ⁸⁶.

Die Echokardiographie stellt den etablierten Untersuchungsstandard der Herzfunktion bei Patienten mit extrakorporalem Kreislauf dar ⁷. Zwar ist eine kontinuierliche Darstellung der Herzfunktion nicht möglich, dennoch hilft die leicht verfügbare bettseitige Untersuchung bei der Einschätzung der kardialen Funktion durch zeitgenaue Abbildung der Herzfunktion und der Morphologie.

Im Gegensatz zur transthorakalen Echokardiographie (TTE) stellt die transösophageale Echokardiographie (TEE) eine invasivere Untersuchungsmethode dar, die jedoch auch bei schwierigen Messverhältnissen (Adipositas, Ödemen, Hautemphysem) Aufschluss über die Herzfunktion bieten kann ^{7, 87-89}. Hierbei bieten moderne transösophageale Echokardiographiesonden horizontale oder transverse Bildebenen an. Zusätzlich sind durch

Drehung des Ultraschallkopfes biplane Messungen zwischen 0°-90° oder sogar omniplane Darstellungen der Strukturen im Winkel zwischen 0°- 180° möglich.

Die Größenbestimmung und damit die Volumetrie des linken Ventrikels erfolgt endsystolisch und enddiastolisch in der midösophagealen langen Achse im Vier- und Zweikammerblick. Lineare Messungen, wie die Vermessung des linksventrikulären Ausflusstraktes, erfolgen ebenfalls in diesem Schnitt.

Das Volumen (V), dass per Zeiteinheit (t) bei laminarem Fluss eine Struktur durchströmt, ist das Produkt aus Fluss (Q) und Zeit (t).

Formel 4: Volumenstrom

$$V = Q \times t$$

Herzzeitvolumen: Mit Hilfe des pulse- wave (PW) Dopplers und der Flussgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt wird mit der Kontinuitätsgleichung das Schlagvolumen berechnen. Da der Blutfluss (Q) einer inkompressiblen laminar strömenden Flüssigkeit durch einen Zylinder das Produkt aus der Zylinderfläche (a) und der Flussgeschwindigkeit (v) ist, ergibt sich:

Formel 5: Kontinuitätsgleichung

$$Q = a \times v = \pi \times \left(\frac{\text{Durchmesser}}{2}\right)^2 \times v$$

Da dies am Herzen nicht der Fall ist, berechnet das Ultraschallgerät automatisch die Fläche unter der Flusskurve, dem Fluss- Zeit- Integral (Velocity Time Integral, VTi) über dem linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT). Dieses gibt an, wie weit das Blut in einer gewissen

Zeit fließt. Trotz des nichtlaminaren Flusses macht man sich das Fluss- Zeit- Integral zur Abschätzung des Schlagvolumens (SV) zu Nutze:

Formel 6: Schlagvolumen

$$SV = \text{Radius LVOT}^2 \times \pi \times VT_{LVOT}$$

Über Multiplikation mit der Herzfrequenz lässt sich nun das Herzzeitvolumen abschätzen.

Die Pulse Contour Cardiac Output (PiCCO) Technik bedient sich der Kombination aus arteriellen Pulskonturanalyse sowie der transpulmonalen Thermodilution, um ein kontinuierliches erweitertes hämodynamisches Monitoring zu ermöglichen. Hierzu wird ein zentralvenöser Venenzugang sowie ein dafür vorgesehener arterieller Katheter in einer peripheren Arterie benötigt. Das PiCCO System liefert dann kontinuierliche Informationen über das Herzzeitvolumen des Patienten. Nach Kalibration über eine transpulmonale Thermodilution können Informationen über kardiale Vor- und Nachlastparameter erhalten werden.

Die Kalibration erfolgt durch venöse Injektion eines vordefinierten Bolus kalter Kochsalzlösung über den zentralen Venenkatheter. Der Kältebolus wird am peripheren arterielle PiCCO-Katheter erkannt. Zur Berechnung des HZVs kommt eine modifizierte Form der Stewart- Hamilton- Formel zur Anwendung.

Formel 7: Modifizierte Stewart- Hamilton- Formel

$$HZV_{TPTD} = \frac{(T_B - T_I) \times V_I \times K}{\int \Delta T_B \times dt}$$

Hierbei sind T_B und T_I die Temperaturen des Blutes und des Injektats, V_I beschreibt das Injektatvolumen und K eine Konstante, welche das spezifische Gewicht von Blut und Injektat sowie dessen Temperatur berücksichtigt. $\int \Delta T_B \times dt$ beschreibt die Fläche unter der Thermodilutionskurve⁹⁰.

Über die Berechnung der Mean Transit Time, die Hälfte der Zeit die benötigt wird um den arteriellen Detektionsort zu erreichen, und der Downslope Time, der Beschreibung der exponentiellen Abnahme der Thermodilutionskurve und damit des durchflossenen Lungenvolumens, lassen sich das intrathorakale Thermovolumen (ITTV) und das pulmonale Thermovolumen (PTV) berechnen. Diese bilden die Grundlage für die Berechnung sämtlicher weiterer Parameter. Durch die Multiplikation des Herzzeitvolumens und der Mean Transit Time ergibt sich das intrathorakale Thermovolumen. Das pulmonale Thermovolumen (PTV) erhält man über Multiplikation des Herzzeitvolumens und der Downslope Time. Zieht man nun das pulmonale Thermovolumen vom intrathorakalen Thermovolumen ab, erhält man das Volumen, welches sich am Ende der Diastole in den Herzkammern befindet, das sogenannte globale enddiastolische Volumen. Es dient der Abschätzung der kardialen Vorlast. Das ITBVI ist konstant 25 % größer als das globale enddiastolische Volumen.

Subtrahiert man das intrathorakale Blutvolumen vom intrathorakalen Thermovolumen, erhält man jenes Volumen welches sich intrathorakal aber extravaskulär befindet. Das extravaskuläre Lungenwasser bezogen auf die Körperoberfläche ist ein Parameter, der zur Quantifizierung eines Lungenödems dienen soll.

1.8 Scoringsysteme

1.8.1 Simplified Acute Physiology Score (SAPS)

Seit 1981 wurden verschiedene Scoringsysteme für Patienten auf Intensivstationen vorgestellt. Die ersten waren die Acute Physiology and Chronic Health Evaluation- Scores (APACHE) deren vereinfachte Form der SAPS darstellt ⁹¹. Sie sollten als objektive Instrumente zur Erfassung des Mortalitätsrisikos auf Intensivstationen eingesetzt werden können. 24 Stunden nach Aufnahme auf einer Intensivstation wird der jeweils pathologischste Wert einer vorher festgelegten Variable erfasst und einem Punktwert zugeordnet. Je höher der errechnete Punktwert, desto höher die erwartbare Mortalität des Patienten ⁹². Die beinhalteten Variablen zur Bildung des Scores werden in Tabelle 4 dargestellt ⁹¹.

1.9 Fragestellung

Der Einfluss einer extrakorporalen Membranoxygenierung und des dafür notwendigen extrakorporalen Blutflusses auf die Reliabilität der mittels einer TPTD erhobenen hämodynamischen Messwerte wurde bisher nicht untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Daten für die mittels TPTD erhobene Schlagvolumenmessungen mit den zeitgleich durchgeführten echokardiographischen Schlagvolumenmessungen korreliert.

Weiterhin sollte untersucht werden, inwieweit die Höhe des extrakorporalen Blutflusses Einfluss auf die mittels TPTD erhobenen volumetrische Parameter wie ITBVI und EVLWI hat

43, 93-96.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Ethikvotum

Ein positives Ethikvotum wurde durch die medizinische Ethikkommission II der Universität Heidelberg, Medizinische Fakultät Mannheim unter dem Arbeitstitel „Herz- Zeit- Volumen-Messung bei Patienten mit extrakorporaler Membranoxygenierung“ unter dem Zeichen 2019-719N-MA erteilt. Die Studie wurde beim Deutschen Register Klinische Studien registriert (DRKS00021050).

Diese unizentrische Studie wurde auf den Intensivstationen der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Universitätsmedizin Mannheim durchgeführt. Dort werden in einem überregionalen spezialisierten Zentrum jährlich über 100 Patienten mit ARDS behandelt.

2.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden im Zeitraum von 6 Monaten nach entsprechender schriftlicher und mündlicher Aufklärung 20 Patienten im akuten Lungenversagen mit der Notwendigkeit einer extrakorporalen Membranoxygenierung.

Die ECMO-Therapie wurde gemäß den etablierten Behandlungsstandards der Abteilung initiiert, welche im Wesentlichen den durch die ELSO publizierten Kriterien² entsprechen.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, welche jünger als 18 Jahre alt waren, eine prognostizierte Überlebenszeit von kleiner 24 Stunden hatten oder bei denen anamnestisch angeborene Herzfehler oder hochgradige Klappendysfunktionen vorlagen. Weiterhin durften keine Kontraindikationen für eine transösophageale Echokardiographie oder eine nicht

korrigierbare hämodynamische Instabilität (definiert als mittlerer arterieller Druck kleiner 65 mmHg, Herzfrequenz größer 130 /min oder einem Herzindex kleiner 2 l/min/m²) bestehen.

Neben dem Alter und dem Geschlecht der Patienten wurde erfasst, ob sie ein ARDS aufgrund einer primären oder sekundären Ursache erlitten hatten. Neben der Anzahl an Tagen auf der Intensivstation wurde der SAPS II-, der SOFA- und der RESP- Score erhoben. Bereits bei Aufnahme auf unserer Intensivstation wurde der SAPS II automatisch erfasst. Die Ermittlung des SOFA-Scores erfolgte täglich durch die behandelnden Kollegen der Intensivstation und durch die Studienärzte am Tag der Messungen. Der RESP- Score wurde nachträglich durch die vorhandenen Daten ermittelt und ebenfalls tabellarisch dokumentiert.

Die Messung der Zielparameter wurden bei allen Studienpatienten mit standardisierten Respiratoreinstellungen (Engström Carestation, GE Healthcare Gruppe, München, Deutschland) durchgeführt. Die Atemfrequenz betrug 12/min, das Tidalvolumen 3 ml/kg/min (eingestellt nach idealem Körpergewicht) sowie einem Inspirations- zu Expirationverhältnis von 1:1. Der eingestellte PEEP richtete sich nach den Empfehlungen des ARDS Network ⁹⁷. Der Blutfluss über die extrakorporale Membran wurde so angepasst, dass der partielle Sauerstoffdruck mindestens 60 mmHg betrug.

Bei allen Patienten wurde die Vena femoralis mittels einer 25 oder 29 French messenden Drainagekanüle (HLS Cannula, Maquet, Rastatt, Deutschland) kanüliert, die Vena jugularis interna rechts mittels einer 21 oder 23 French messenden Rückführkanüle (HLS Cannula, Maquet, Rastatt, Deutschland). Das extrakorporale System wurde mittels eines Spaltröhropumpenkopfes (Centrimag Circulatory Support System, Abbot, GmbH, Wiesbaden, Deutschland) und einer Gasaustauschmembran (PLS- System, Maquet, Rastatt, Deutschland) komplettiert.

Bei allen Patienten wurde ein zentralvenöser Katheter in die Vena jugularis interna, die Vena subclavia oder die Vena axillaris eingebracht. Diese wurden zur transpulmonalen Thermodilution verwendet. Hierfür waren alle Patienten zudem mit einem in den Arteria femoralis oder axillaris liegenden arteriellen Thermodilutionskatheter (4 oder 5 Fr PulsioathTM, Pulsion Medical System, München, Deutschland) ausgestattet. Über einen Pulskonturkurvenmonitor (PiCCOplusTM, Pulsion Medical Systems, München, Deutschland) erfolgten die hämodynamischen Messungen⁸⁵.

Die Patienten wurden mit Midazolam (5 bis 15 mg/h) und Sufentanil (0,5 bis 2,5 µg/h) analgosediert (Richmond Agitation Score von -5⁹⁸). Zudem erfolgte während der experimentellen Messung eine Muskelrelaxierung mit Cisatracurium (6-20 mg/h)⁶³. Bei unzureichendem arteriellem Blutdruck (mittlerer arterieller Druck kleiner 65 mmHg) und ausreichendem intravaskulärem Volumen wurde kontinuierlich Noradrenalin infundiert. Bei einem Herzindex kleiner 2 l/min/m² trotz ausreichender Vor- und Nachlast erhielten die Patienten Dobutamin.

2.3 Versuchsaufbau

Die vergleichenden Messungen mittels transösophagealer Echokardiographie und transpulmonaler Thermodilution erfolgten mindestens fünf Mal während des Intensivaufenthaltes des Patienten. Im Rahmen der Studie erfolgten die Messungen der Zielparameter zum Zeitpunkt 0-24 Stunden nach Aufnahme, >24-72 Stunden (1.-3. Aufenthaltstag); >72-144 Stunden (3.-5. Aufenthaltstag), >144-216 Stunden (5.-7. Aufenthaltstag) und >216-288 Stunden (7.-9. Aufenthaltstag). Weitere Messungen wurden bei klinischer Notwendigkeit nach Ermessen des behandelnden Arztes durchgeführt.

Nach klinischer Besserung der Lungenfunktion und unmittelbar vor Beenden der extrakorporalen Membrantherapie wurden bei 7 Patienten der ITBVI und der EVLWI bei einem

Blutfluss von sechs, vier und zwei Litern pro Minute sowie direkt nach Diskonnektion des extrakorporalen Kreislaufes bestimmt.

2.3.1 Transpulmonale Thermodilution (TPTD)

Über die transpulmonale Thermodilution wurden das Schlagvolumen (SV), der intrathorakale Blutvolumenindex (ITBVI) und der extravaskuläre Lungenwasserindex (EVLWI) bestimmt. Es wurden drei, bei Vorliegen einer Arrhythmie fünf Kalibrationen durchgeführt. Hierfür wurden 20 ml kristalloider Lösung mit einer Temperatur von 4°C gemäß den Empfehlungen des Herstellers (PiCCOplus™, Pulsion Medical Systems SE, München, Deutschland) über den zentralvenösen Katheter injiziert.

2.3.2 Sonographische Schlagvolumenmessung

Die transösophageale Echokardiographie erfolgte in Linksseitenlage mit einer Lagerung des Oberkörpers in einem Winkel von 45 Grad zur Unterlage. Die Messungen erfolgten gemäß den Empfehlungen der American Society of Echocardiography und wurden durch zwei erfahrene Intensivmediziner durchgeführt⁸⁸. Zur Anwendung kamen hierzu ein Ultraschallgerät und eine transösophageale Echokardiographiesonde (Vivid S4, GE healthcare, Solingen, Deutschland). Der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (dLVOT) wurde in einem midösophagealen Schnitt (ME LAX 120°) bestimmt und daraus der Durchmesser (Cross sectional area = CSA) mit folgender Formel berechnet:

Formel 8: Durchmesser linksventrikulärer Ausflusstrakt

$$CSA = \pi \times \left(\frac{\text{Durchmesser}}{2} \right)^2$$

Über einen transgastralen Schnitt durch die lange Herzachse (TG LAX 110-130°) oder über einen tiefen transgastralen Schnitt durch die lange Herzachse (deep TG LAX 0°) wurde das Geschwindigkeits-Zeitintegral (Velocity Time Index = VTi) im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) mittels Pulsed wave Doppler (PW-Doppler) gemessen. Die Messung des VTi erfolgte drei Mal, im Zeitraum dreier vollständiger Atemzyklen, also 15 Sekunden. Insgesamt konnten so 170 Messwertpaare erhoben werden. Das Schlagvolumen wurde wie folgt berechnet:

Formel 9: Schlagvolumen

$$SV = CSA \times VTi_{\text{meanLVOT}}$$

Der die Echokardiographie durchführende Intensivmediziner war gegenüber den Ergebnissen der transpulmonalen Thermodilution verblindet.

2.4 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen erfolgten mittels SigmaPlot 11.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) und R 3.3.1 (R Core Team, 2016) durch einen dezidierten Statistiker. Als Signifikanzgrenze wurde p-Wert von < 0,05 festgelegt.

Unserer Hypothese entsprechend nahmen wir an, dass der Blutfluss im extrakorporalen System ein entscheidender Einflussfaktor in der Messung des Herzzeitvolumens mittel transpulmonaler Thermodilution sei.

Die vergleichenden Schlagvolumenmessungen bei einer bestimmten ECMO- Flussrate vergleichen wurden daher gemäß dem ECMO- Fluss (2.0 – 2.9 l/min, 3.0 – 3.9 l/min, 4.0 – 4.9 l/min, > 5.0 l/min) in Gruppen eingeteilt.

Die untersucherabhängige Präzision der echokardiographischen Messungen wurde über einen Variationskoeffizienten (CV) und den Fehlerkoeffizienten (CE) berechnet. Wobei sich die Präzision der Messungen aus 2x CE ergibt (siehe Formeln 10 -12).

Formel 10: Variationskoeffizient (CV)

$$CV = \frac{\text{Standardabweichung der Messungen}}{\text{Mittelwert der Messungen}}$$

Formel 11: Fehlerkoeffizient (CE)

$$CE = \frac{CV}{\text{Anzahl der Messungen}}$$

Formel 12: Präzision der Messmethode (P)

$$P = 2 \times CE$$

Die kleinste zu unterscheidende Veränderung zwischen zwei Messungen (Least significant change, LSC) ist definiert als ⁹⁹ :

Formel 13: Kleinste signifikante Veränderung (LSC)

$$LSC = CE \times 1,96 \times \sqrt{2}$$

Zur Analyse der Präzision der einzelnen Untersuchungen wurde die Präzision gemäß Jozwiak et al. zwischen den Messwerten des ersten und dritten Atemzyklus ermittelt ¹⁰⁰.

Zur graphischen Darstellung des Zusammenhanges zwischen den echokardiographisch und mittels transpulmonaler Thermodilution gewonnener Daten benutzen wir einen Bland- Altman-

Plot ¹⁰¹. Das Resultat ergibt eine Aussage über die Austauschbarkeit der neuen Methode gegenüber der Referenztechnik. Der über die Bland-Altman-Analyse bestimmte den Bias oder mittlere Differenz der beiden Messtechniken kann als Maß der Präzision gesehen werden. Um die Präzision der vergleichenden Messungen zu bestimmen werden die Übereinstimmungsgrenzen (Limit of agreement, LAO) bestimmt. Sie berechnet sich aus dem Bias, der Anzahl Messungen (n), dem dem entsprechenden Freiheitsgrad (n-1) zugehörigen, t-Wert ($t_{\alpha, n-1}$), der Standardabweichung der Differenzen (SD) und dem Typ I Error α von 0,05.

Formel 14: Limit of agreements, LOA

$$LOA = (\text{Bias}) \pm t_{\alpha, n-1} * (SD) = (\text{Bias}) \pm 1.96 * \sqrt{\frac{\sum (SV_{RM_1} - SV_{TM_1})^2}{n}}$$

Das LOA beschreibt demnach die Grenzen welche gemäß einer Gaus'schen Verteilung 95 % der Differenzen einschließt. In unserer Studie wurde das 95 % LAO gemäß Bland et al. als mittleren Differenz der Messung von Echokardiographie und transpulmonaler Thermodilution $\pm 1,96$ -fache der Standardabweichung der mittleren Differenzen festgelegt ¹⁰².

Der prozentuale Fehler wurde angegeben als 1,96-mal die Standardabweichung der Differenz beider Messungen (SD) geteilt durch das gemittelte Schlagvolumen beider Messungen (SV_{mean})

94.

Formel 15: Prozentualer Fehler, PE

$$PE (\%) = 1.96 * \frac{(SD)}{(SV_{\text{mean}})} = 1.96 * \frac{\sqrt{\frac{\sum (SV_{RM_1} - SV_{TM_1})^2}{n}}}{\frac{\sum SV}{n}}$$

Vergleichbarkeitsanalysen auf der Grundlage der Berechnung des Wiederholbarkeitsindex unserer echokardiographischen Messungen erfolgte gemäß Lorne et al. und wurde graphisch dargestellt in einem entsprechenden Vergleichbarkeitssektor dargestellt.

Zusammenfassend gilt ein Messwertepaar als vergleichbar, wenn die absolute Differenz zwischen den beiden Messungen kleiner oder gleich der maximalen Differenz entspricht. Diese Vergleichbarkeit ergibt sich durch Wiederholung der Messung mittels der Referenzmethode¹⁰³.

Die akzeptable Differenz ist definiert über die Wiederholbarkeit der Referenzmethode (R_{RM}), welche sich aus der Quadratwurzel der Summe der Differenzen im Quadrat der gemessenen Werte von deren Mittelwert geteilt durch die Anzahl der Messungen ergibt¹⁰³.

Formel 16: Wiederholbarkeit der Referenzmethode

$$R_{SVRM} = \frac{\sqrt{\sum(SV RM_1 - SV RM_2)^2}}{n} = \frac{\sqrt{\sum(SV Echo_1 - SV Echo_2)^2}}{n}$$

Für jedes individuelle Messwertepaar ist die maximale Differenz abhängig von den gemessenen Werten (Testmethode TM, Referenzmethode RM) und dem Wiederholbarkeitskoeffizienten der Referenzmethode (RC_{RM}). Der Wiederholbarkeits-Koeffizient der Referenzmethode (RC_{RM} , %) ist 1,96-mal R_{RM} geteilt durch den Mittelwert der Differenzen:

Formel 17: Wiederholbarkeitskoeffizient der Referenzmethode

$$RC_{SVRM} = 1,96 \times \frac{R_{SVRM}}{\text{Mittelwert der Differenzen}}$$

So ergibt sich als maximal akzeptable Differenz, um die Messwerten aus Echo und TPTD vergleichbar nennen zu können, folgender Zusammenhang: Messwert aus Echo plus Messwert aus TPTD, geteilt durch zwei, mal der Quadratwurzel der Summe der Quadrate aus RC_{RMEcho} und RC_{RMTPTD} :

Formel 18: Akzeptable Differenz

$$\text{Akzeptable Differenz} = \frac{SV_{Echo} + SV_{TPTD}}{2} \times \sqrt{(RC_{SV Echo})^2 + (RC_{SV Echo})^2}$$

Die Austauschbarkeitsrate kann damit berechnet werden über das Verhältnis der Anzahl der Austauschbaren Messwertepaare zu der gesamten Anzahl an erfolgten Messungen.

Wir bedienen uns eines linearen Mischeffektmodells (LMEM) mit der Flussrate als festgelegten Effekt und einem subjektspezifischen zufälligen Effekt für den Messzeitpunkt und den Fluss, um den Einfluss der ECMO-Laufrate auf den Bias zwischen den Echo und TPTD Messungen zu untersuchen.

Die Daten des Einflusses der ECMO- Durchflussrate auf sowohl EVLWI als auch ITBVI wurde als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Bei beiden Fragestellungen erfolgte die Datenanalyse mittels Varianzanalyse und Holm- Sidak Post-hoc-Test.

2.4.1 Scoringsysteme

Neben den echographischen und TPTD- Untersuchungen wurden der SAPS II, RESP- und SOFA Score erhoben.

Tabelle 4: SAPS II Score

		Punkte
Alter (Jahre)	< 40	0
	40- 59	7
	60- 69	12
	70- 79	15
	> 79	18
Herzfrequenz (/min)	< 40	11
	40- 69	2
	70- 119	0
	120- 159	4
	> 160	7
Körpertemperatur (°C)	< 39	0
	> 39	3
Blutdruck (systolisch, mmHg)	< 70	13
	70- 99	5
	100- 199	0
	> 200	2
PaO ₂ / FiO ₂	< 100	11
	100- 199	9
	> 200	6
Urinausscheidung (l/Tag)	< 0.5	11
	0.5- 0.99	4
	> 1	0
Harnstoff im Serum (mg/dl)	< 60	0
	60- 179	6
	> 180	10
Leukozyten (10 ³ /mm ³)	< 1	12
	1- 19.9	0
	> 20	3
Kalium im Serum (mmol/l)	< 3	3
	3- 4.9	0
	> 5	3
Natrium im Serum (mmol/l)	< 125	5
	125- 144	0
	> 145	1
Bikarbonat im Serum (mEq/l)	< 15	6
	15- 19	3
	> 20	0
Bilirubin im Serum (mg/dl)	< 4	0
	4- 5.9	4
	> 6	9
Glasgow Coma Scale (vor Sedierung)	< 6	26
	6- 8	13
	9- 10	7
	11- 13	5
	14- 15	0
Vorerkrankungen	Metastasiertes Karzinom	9
	Maligne hämatologische Erkrankung	10
	AIDS	17
Zuweisung auf ICU	Elektiv chirurgisch	0
	Medizinisch	6
	Nicht geplant chirurgisch	8
Krankenhaus Mortalität nach SAPS II- Score (%):	29	10
	40	25
	52	50
	64	75
	77	90

Tabelle 5: SOFA Score ¹⁰⁴

Organsystem		SOFA Score	
Respiratorisches System	PaO ₂ / FO ₂	> 400	0
		< 400	1
		< 300	2
		< 200 mit Unterstützung durch Respirator	3
		< 100 mit Unterstützung durch Respirator	4
Neurologie	Glasgow Coma Scale	15	0
		13- 14	1
		10- 12	2
		6- 9	3
		<6	4
Kardiovaskuläres System	Mittlerer arterieller Druck (MAP)	> 70 mmHg	0
		< 70 mmHg	1
	Dobutamin	Unabhängig von Dosis	2
	Noradrenalin oder Adrenalin	< 0.1 µg/kg/min	3
		> 0.1 µg/kg/min	4
Leber	Bilirubin im Serum (mg/dl)	< 1.2	0
		1.2- 1.9	1
		2.0- 5.9	2
		6.0- 11.9	3
		> 12.0	4
Nieren	Kreatinin im Serum (mg/dl)	< 1.2	0
		1.2- 1.9	1
		2.0- 3.4	2
		3.5- 4.9 Oder < 500ml/d	3
		> 5.0 Oder < 200 ml/d	4
Koagulation	Thrombozytenzahl x 10 ³ /ml	> 150	0
		< 150	1
		< 100	2
		< 50	3
		< 20	4

Tabelle 6: RESP Score vor ECMO Initiierung¹⁰⁵

Parameter		Punkte
Alter (Jahre)	18- 49	0
	50- 59	-2
	> 60	-3
Immunkompromittierung	(maligne hämatologische Neoplasien, solide Tumore, Organtransplantation, HIV, Zirrhose)	-2
Mechanische Ventilation vor Beginn der ECMO Therapie	< 48 Stunden	3
	2 – 7 Tage	1
	> 7 Tage	0
Akutes respiratorisches Versagen aufgrund Diagnosegruppe (nur eine wählen)	Virale Pneumonie	3
	Bakterielle Pneumonie	3
	Asthma	11
	Trauma oder Verbrennung	3
	Aspirationspneumonie	5
	Andere akute respiratorische Diagnose	1
Neurologische Dysfunktion	Nichtrespiratorische oder chronisch-respiratorische Diagnose	0
	Neurotrauma, Schlaganfall, Enzephalopathie, zerebrale Thrombose, Epilepsie	-7
Akute assoziierte (nicht pulmonale) Infektion	Weitere bakterielle, virale, parasitäre oder fungale Infektion, nicht die Lunge betreffend	-3
Neuromuskuläre Blockade vor ECMO		1
Stickstoffmonoxid- Therapie vor ECMO		-1
Bikarbonatinfusion vor ECMO		-2
HerzKreislaufstillstand vor ECMO		-2
PacO ₂ (mmHg)	< 75	0
	> 75	-1
Maximaler Inspirationsdruck (cmH ₂ O)	< 42	0
	> 42	-1
Gesamtpunktzahl	Risiko- Klasse	Überleben
> 6	I	92 %
3 bis 5	II	76 %
-1 bis 2	III	57 %
-5 bis -2	IV	33 %
< -6	V	18 %

3 ERGEBNISSE

Wir konnten 170 vergleichende Messwertpaare erheben und auswerten. Tabelle 7 zeigt die neben dem Alter und dem Geschlecht der Patienten die Ursachen des ARDS, also Lungenversagen aufgrund einer pulmonalen Ursache oder einer sekundären Infektion. Aufgrund frühzeitiger Entlassung, konservativen Therapieverfahrens, Eskalation der Therapie auf ein VAV- System oder Versterben, konnten, von den 65 im Studienzeitraum mit kardiopulmonaler Dysfunktion aufgenommenen Patienten, 45 nicht in die Studie eingeschlossen werden.

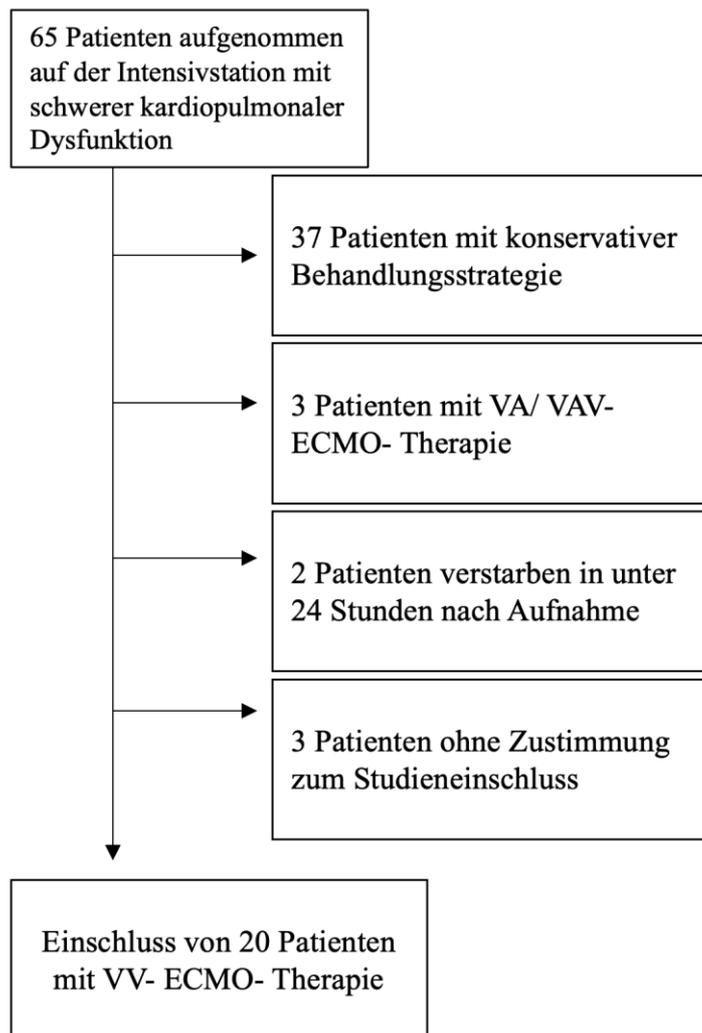


Abbildung 5 Einschlussdiagramm

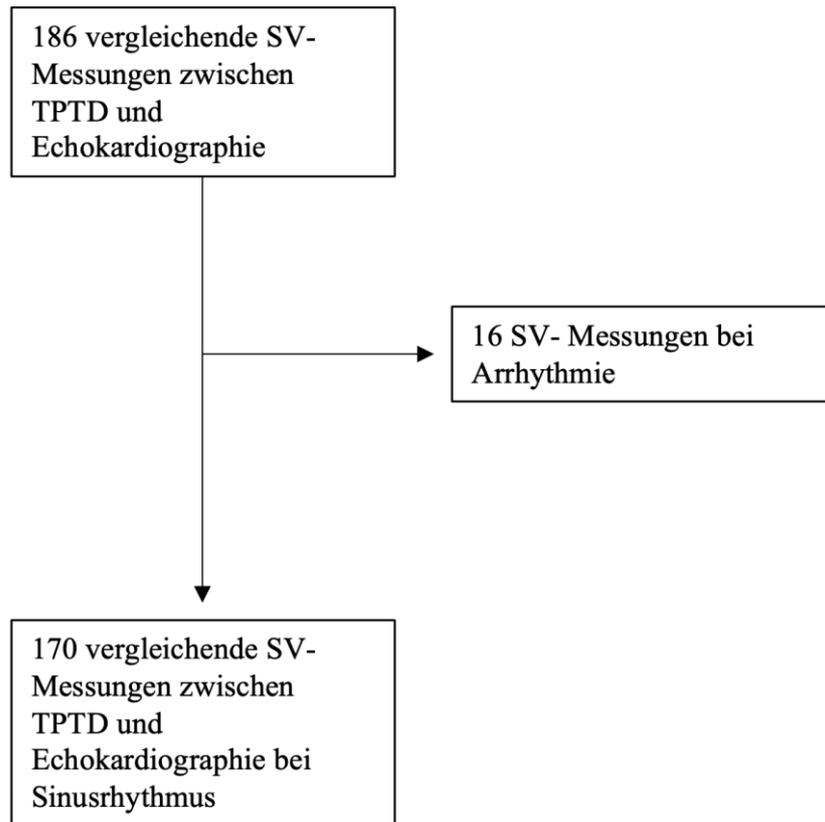


Abbildung 6 Auswahl Messwertepaare

Zudem wurde die Dauer des Intensivaufenthaltes in Tagen erfasst. Die Gesamtmortalität der eingeschlossenen Patienten lag bei 35 %. Die überlebenden Patienten wiesen einen signifikant höheren Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) Score auf als jene, die während des Intensivaufenthaltes verstarben (4 ± 3 vs. -1 ± 3 , $p = 0.006$). Zwischen den erhobenen Punktwerten aus Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II und Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)- Score konnten keine Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten festgestellt werden, wie in Tabelle 7 dargestellt.

Tabelle 7: Patienteneigenschaften in Überlebende und Nicht- Überlebende

	alle (n = 20)	Überlebende (n = 13)	Nicht- Überlebende (n = 7)	
Geschlecht (m/w)	11/9	7/6	4/3	p = 0.927
Alter (Jahre)	57 ± 11	54 ± 13	61 ± 6	p = 0.255
pARDS vs. sARDS	18	13	5	p = 0.057
ICU [d]	27 ± 10	26 ± 10	30 ± 11	p = 0.474
SAPS II	61 ± 13	61 ± 15	60 ± 12	p = 0.968
SOFA	11 ± 3	12 ± 3	11 ± 3	p = 0.787
RESP	2 ± 4	4 ± 3	-1 ± 3	p = 0.006

In einem ersten statistischen Analyseschritt wurden die untersucherabhängige Präzision der echokardiographischen Einzelmessungen (least significant change, LSC) berechnet, welche bei 5.5 % (3- 5.6 %) lag. Die durchschnittliche Genauigkeit der echokardiographisch erhobenen Schlagvolumenmessungen lag bei 2.4 % (1.8- 2.7) mit einem CV von 5.6 % (3.6- 6.1).

Abbildung 5 veranschaulicht den Bland-Altman-Plot, der sich aus den Messwertepaaren der Schlagvolumenmessungen mittels transösophagealer Echokardiographie und transpulmonaler Thermodilution ergaben.

Die mittlere Differenz (Bias) zwischen beiden Messmethoden betrug 0,28. Somit ergab sich als oberes Übereinstimmungsintervall (Limit of agreements, LOA) 40 ml und für das untere -39 ml. Der prozentuale Fehler (PE) betrug 45 %.

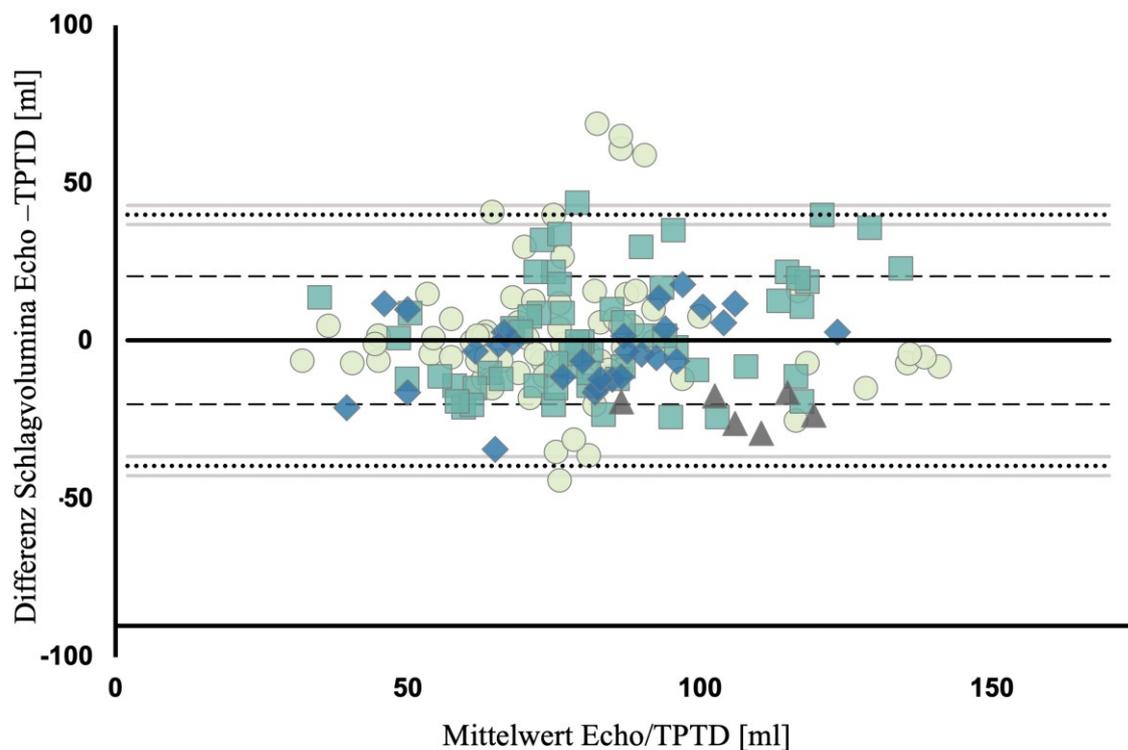


Abbildung 7: Bland-Altman-Plot Schlagvolumen Echo und TPTD

Die Austauschbarkeitsrate der Schlagvolumenmessungen mittels Echo und TPTD betrug 64 %. Diese Berechnungen beruhen auf dem aus den sonographischen Messungen erhaltenen Wiederholbarkeitskoeffizienten RC_{SVRM} von 0.11. Dies wird in Abbildung 6 veranschaulicht.

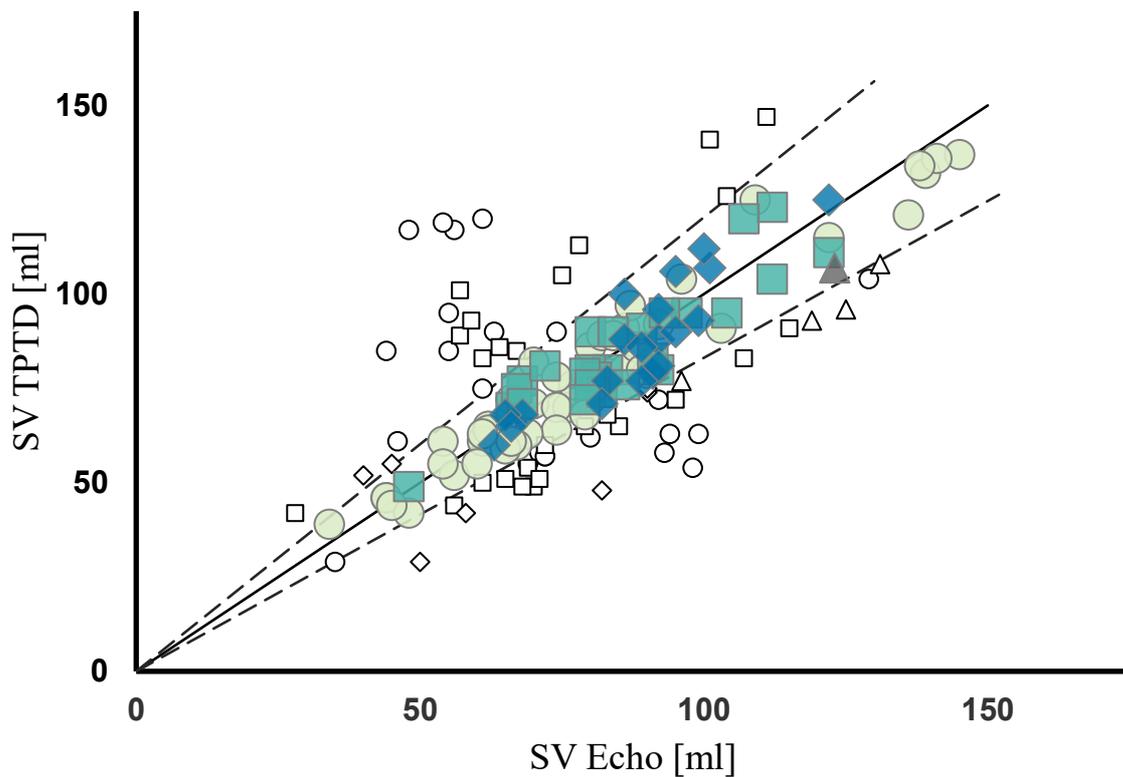


Abbildung 8: Austauschbarkeitsrate Echo und TPTD

Die durchschnittliche ECMO- Flussrate während aller Messungen betrug 3.2 ± 0.9 l/min. Abbildung 7 zeigt, dass die Laufrate des extrakorporalen Kreislaufes keine signifikante Auswirkung auf den durchschnittlichen Bias zwischen den Schlagvolumenmessungen mittels Echo und TPTD hatte. Eine Erhöhung der ECMO-Laufrate um 1 Liter pro Minute hatte eine Veränderung des mittels TPTD gemessenen Schlagvolumens um 0.03 ml ($p= 0.992$, CI -6.74-6.81) zur Folge.

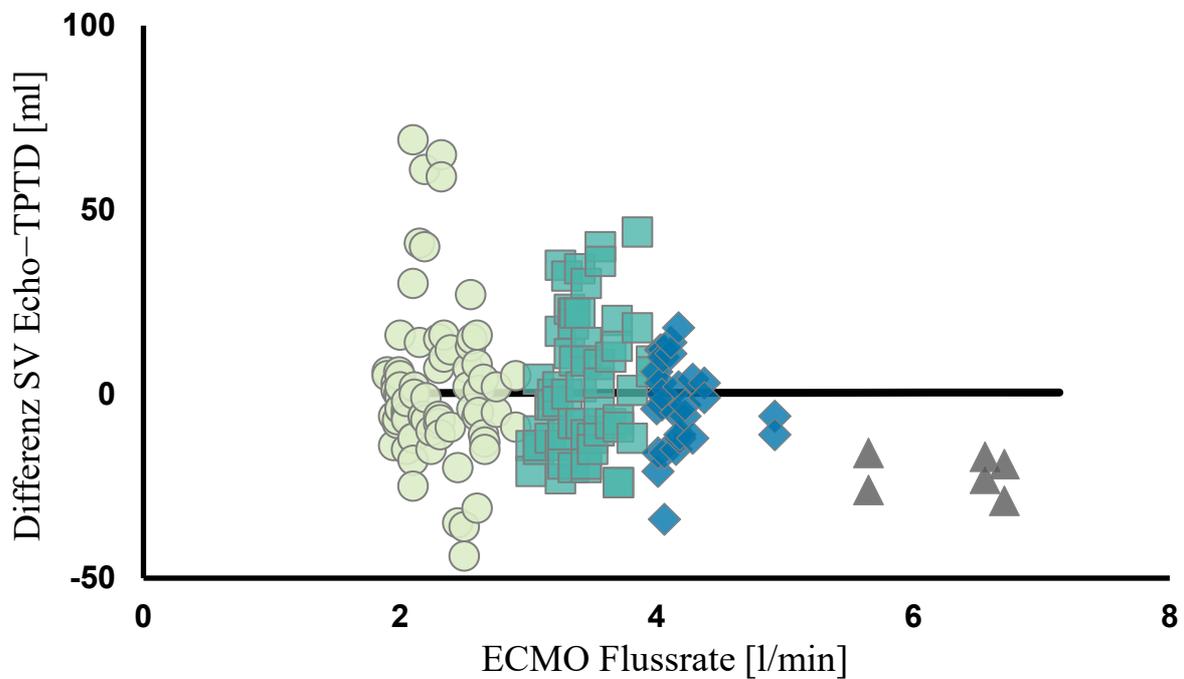


Abbildung 9: Einfluss ECMO-Laufrate auf Bias zwischen Echo und TPTD

Zusätzlich zu diesen Untersuchungen wurden bei sieben Patienten die Messungen von erweiterten hämodynamischen Parametern wie ITBVI und EVLWI mittels transpulmonaler Thermodilution bei ECMO-Laufraten von 6, 4, 2, und 0 l/min verglichen. Diese Messungen erfolgten im Rahmen des Studienprotokolls unter laufender ECMO-Therapie und unmittelbar nach Trennung des Patienten vom extrakorporalen Kreislauf. Hier zeigte sich trotz unterschiedlicher ECMO-Flußraten kein signifikanter Unterschied zwischen den jeweils erhobenen ITBVI-Werten (Abbildung 8).

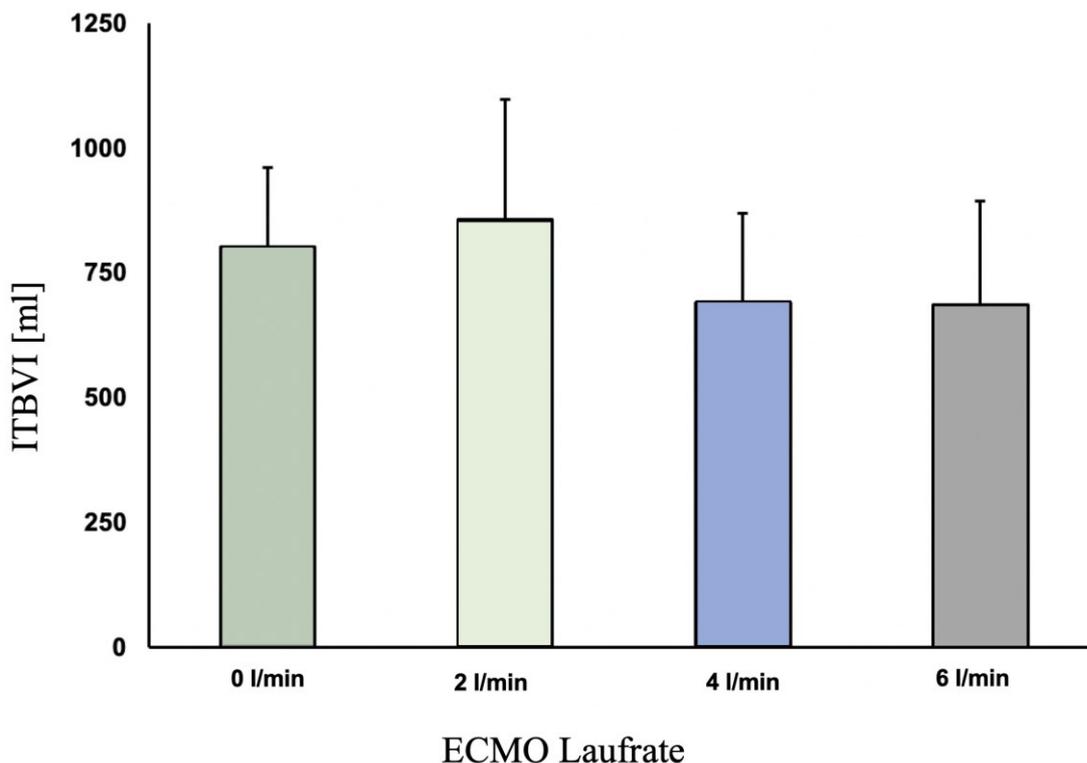


Abbildung 10: ITBVI bei unterschiedlichen ECMO- Laufraten

Im Gegensatz dazu unterschieden sich die gemessenen EVLWI-Werte signifikant zwischen einer ECMO- Laufrate von 6 l/min im Vergleich zu 0 l/min (25.9 ± 10.1 vs. 11.0 ± 4.2 ml/kg, $p= 0.0035$) (Abbildung 9).

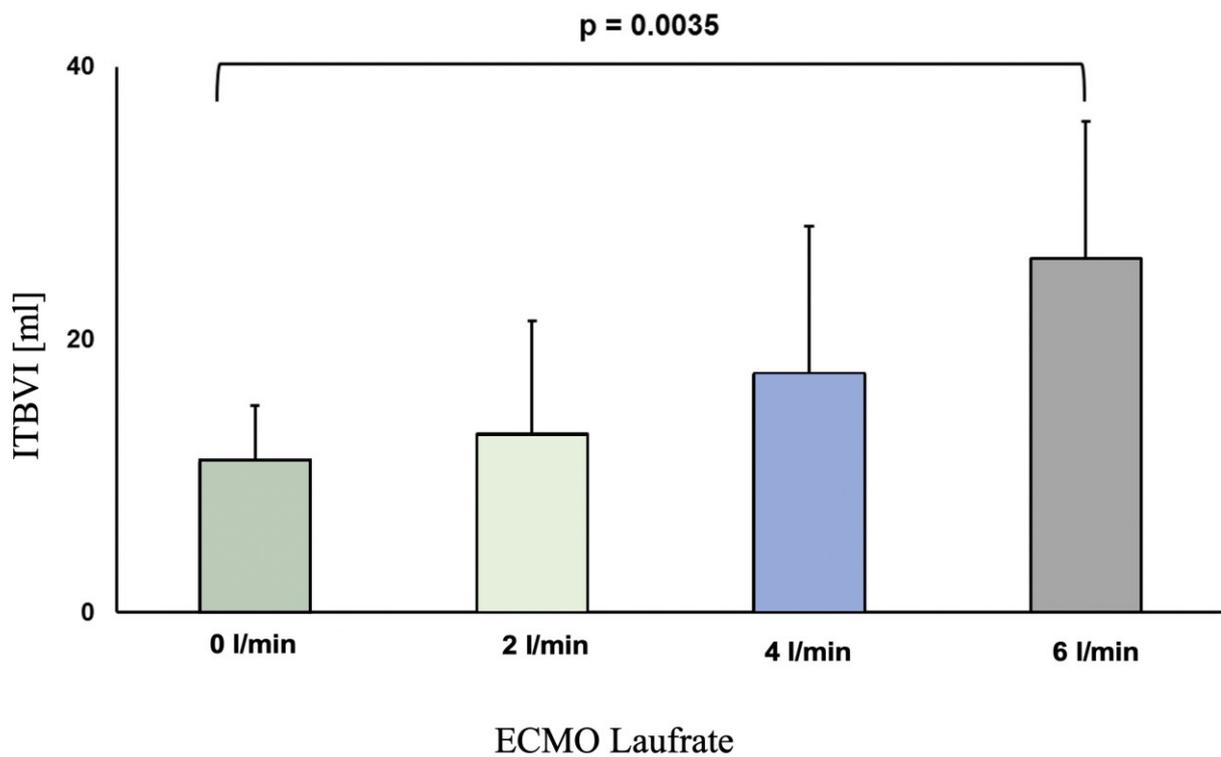


Abbildung 11: EVLWI bei unterschiedlichen ECMO- Laufraten

4 DISKUSSION

4.1 Vergleichbarkeit der Schlagvolumenmessung zwischen transpulmonaler Thermodilution und Echokardiographie bei Patienten ohne ECMO

Die Vergleichbarkeit verschiedener Messmethoden des Herzzeitvolumens wird wissenschaftlich engagiert diskutiert. Ziel ist es, auf möglichst non-invasive Art ein genaues Bild der hämodynamischen Situation eines Patienten zu erhalten.

Aktuellen Studien beziehen sich zumeist auf die Messung des Herzzeitvolumens mittels transösophagealem Ultraschall, TPTD, partieller CO₂-Rückatmung und transthorakaler Bioimpedanz, auch wenn die letztgenannten Methoden im klinischen Alltag nicht etabliert sind^{106, 107}. Abgesehen von der Genauigkeit einer Messmodalität wird ihre Effektivität auch über die Sicherheit, Simplizität, Anpassungsfähigkeit, Wiederholbarkeit und Kosteneffizienz in der Anwendung bestimmt. Jede Methode weißt hier ihre eigenen praktischen Vorteile und Limitationen auf.

Für das Erheben der Messwerte mittels TPTD ist die Anlage eines dezidierten Katheters in ein arterielles Gefäß notwendig. Zwar ist bei Patienten im intensivmedizinischen Setting häufig die Anlage eines arteriellen Katheters zur kontinuierlichen Blutdruckmessung notwendig, die Anlage des PiCCOplus™- Systems muss jedoch in großlumigere Gefäße, wie die Arteria femoralis oder brachialis, erfolgen. Die hiermit verbundenen potentiellen Komplikationen werden in der Literatur kritisch betrachtet¹⁰⁸. Zudem ist die regelmäßige Kalibrierung des PiCCOplus™ Systems notwendig, wenn das kardiale Schlagvolumen mittels Pulsconturanalyse kontinuierlich überwacht werden soll.

Vorteilhaft hingegen ist, dass die untersucherabhängige Varianz gering ist. Zudem sind die Messungen auch an wachen Patienten möglich und die erhobenen Werte können zudem leicht von nichtärztlichem Personal interpretiert werden⁹⁵.

Im Gegensatz hierzu benötigen die Patienten zur Durchführung einer transösophagealen Echokardiographie häufig sedierende Medikation. Zudem bildet diese nur eine Momentaufnahme der kardiozirkulatorischen Situation ab und erfordert einen gut ausgebildeten Untersucher⁹⁵. Bioimpedanz und die Fick'sche- CO₂-Rückatmungsmethode sind nur bei beatmeten Patienten anwendbar sowie mit hohem Kosten und Materialaufwand zu realisieren^{107, 109, 110}.

Gegenstand der aktuellen Diskussion ist die akzeptable Diskrepanz vergleichender Schlagvolumenmessungen zwischen zwei unterschiedlichen Messverfahren¹¹¹. In einer 25 Studien umfassenden Metaanalyse empfahlen Critchley et al. einen prozentuellen Fehler von 30 % zwischen zwei das Schlagvolumen messenden Methoden zu akzeptieren¹¹². Hierbei wurden Bioimpedanz und Dopplerultraschall im Vergleich zu Thermodilution, Kontrastmitteldilution oder Fick'schem Prinzip untersucht. Sie erhielten einen prozentualen Fehler von 37 % bei TEE und 65 % bei TPTD. Die Grundlage des Vorschlages, ein engeres Limit von 30 % zu akzeptieren, bildete die Annahme einer subjektspezifischen Abweichung des gemessenen Herzzeitvolumens von 10-20 % im Vergleich zum tatsächlichen Herzzeitvolumen. Anzumerken ist, dass in die Metaanalyse von Critchley et. al. Daten aus Tierversuchen, *in vitro* Simulationen und vor allem Daten aus dem Herzkatheterlabor eingegangen sind¹¹³. Die klinische Relevanz der Metaanalyse und der daraus resultierende Vorschlag, einen prozentualen Fehlers von 30 % als Maß der Übereinstimmung zweier Messverfahren zu akzeptieren, wird daher überwiegend kritisch gesehen¹¹⁴.

Ein weiteres systematisches Review, durchgeführt von Wettersley et al., konnte eine Messdifferenz der ermittelten Schlagvolumina zwischen 11 und 69 % feststellen. Hierbei wurden ebenfalls verschiedene echokardiographische Untersuchungen- (transthorakal und transösophageal) und Thermodilutionstechniken (über Pulmonalkatheter) verglichen¹¹¹. Aus den eingeschlossenen 24 Studien wurden die Daten der Bland- Altman- Analysen genutzt, um die Genauigkeit der einzelnen Methoden, die LAO und der prozentuale Fehler zu errechnen.

Die Studien beinhalteten sowohl echokardiographische Messungen mittels TEE (19 der 24 Studien) und TTE (5 Studien) an Patienten während kardiochirurgischen Eingriffen oder in einem intensivmedizinischen Setting bei Schock, Subarachnoidalblutung, pulmonaler arterieller Hypertonie oder nach Lebertransplantation. Jedoch widmeten sich nur zwei der untersuchten Studien dem Vergleich der Messgenauigkeiten von Echokardiographie und TPTD. Die methodenspezifische Messgenauigkeit der TPTD belief sich auf 8 %¹¹⁵ und 4,8 %¹¹⁶; die des TEE auf 8,6 %¹¹⁵ und 16 %¹¹⁶ mit einem prozentualen Fehler zwischen den Herzzeitvolumenmessungen von 39 %¹¹⁵ und 53 %¹¹⁶. Hierbei war jedoch die Studie von Møller- Sørensen et al.¹¹⁵ die einzige der 24 Studien, die auf die Genauigkeit und den Trendverlauf der unterschiedlichen Messmethoden einging. Eingeschlossen wurden hier 25 Patienten, deren Herzzeitvolumen mittels pulmonalarteriellen Katheter (PAC) und Messung des VTi mittels TEE erhoben wurden. Die Ergebnisse wurden auf Reproduzierbarkeit, Präzision und Trendverlauf untersucht¹¹⁷. Wie in der vorliegenden Arbeit maßen auch Møller-Sørensen und Kollegen zur Berechnung des Herzzeitvolumens das VTi und den LVOT über eine Darstellung in tiefgastraler und mittösophagealer langer Herzachse. Auch hier wurde der Mittelwert aus drei Messungen während der systolischen Herzaktion gebildet. Der Unterschied zwischen den einzelnen Messergebnissen war signifikant. Zudem ergab sich bei einer radialen Abweichung von 53,5° im Polar Plot trotz der guten Genauigkeit der einzelnen Messtechniken Hinweise auf eine schlechte Trendverlaufsabbildung. Trotz des allgemein niedrigen Bias unterschieden sich individuelle Messpaare signifikant. Die Genauigkeit der Messmethoden in dieser Studie unterschied sich ebenfalls signifikant, wobei PAC TD mit 8,42 % eine gute und TEE mit 16 % eine von den Autoren als moderate eingestufte Genauigkeit aufwiesen. Hieraus ergab sich eine akzeptable LOA von < 17,7 %, welche jedoch mit einem prozentualen Fehler von 33,6- 55,4 % überschritten wurde. Da das echokardiographisch erhobene Herzzeitvolumen über zwei gemessene Parameter berechnet wird, gaben die Autoren zu bedenken, dass die Messmethode vulnerabel für Messfehler dieser beiden Einzelparameter sei und sich der

erhaltene Messfehler proportional zur Herzfrequenz multiplizieren würde. Dies könnte erklären, weshalb die echokardiographischen Messwerte nach Erhöhung der Herzfrequenz auf 110/ min größere Wertunterschiede ergaben als die Werte, die durch Thermodilution erhoben wurden. Insgesamt zogen die Autoren den Schluss, dass die pulmonalarterielle Thermodilution und die TEE aufgrund der weiten LOA und des schlechten Trendverlaufs bei höheren Herzfrequenzen trotz des geringen Bias nicht austauschbar seien.

Unsere Messungen ergaben einen prozentualen Fehler von 45 % bei dem Vergleich der Messwerte der transösophagealen Echokardiographie und der transpulmonalen Thermodilution. Dieses Ergebnis entspricht neben den Ergebnissen der oben aufgeführten Studien in etwa den Ergebnissen von Botero et al., welche die CO₂- Rückatmung, die Bolus- sowie die kontinuierliche Thermodilution und die Transit- Time- Fluss- Messmethode als Goldstandard vorschlugen und dieser Untersuchungsmethode einen prozentualen Fehler von 37,3 % und 64,7 %¹¹⁸ ermittelten. Bei dem Vergleich der Messergebnisse durch Greaser et al. 3D-mittels Echokardiographie und Thermodilution zeigte sich ebenfalls ein weites Übereinstimmungsintervall und ein prozentueller Fehler von 55 %¹¹⁵.

Eine Metaanalyse von Peyton et al., welche 47 Studien miteinander verglich, ergab eine ähnliche Streuweite der Messergebnisse und der Genauigkeiten der einzelnen Untersuchungsmethoden. Hier wurden die Herzzeitvolumenmessungen mittels transösophagealem Doppler, partieller CO₂- Rückatmung, transthorakaler Bioimpedanz und Pulskonturanalyse miteinander verglichen¹⁰⁷. Neben 24 Studien zur TPTD konnten jedoch nur zwei Studien zu TEE identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Die Erhebung des Schlagvolumens mittels transösophagealem Echo zeigte den geringsten Standardfehler, gefolgt von der TPTD, wobei hier das Schlagvolumen im Vergleich zur Echokardiographie tendenziell überschätzt und durch andere Formen der Sonographie eher unterschätzt wurde. Die Unterschiede hierbei waren jedoch nicht statistisch signifikant^{106, 107}.

Zusammengefasst befanden sich die von uns erhobenen Messwerte somit innerhalb der in den oben genannten Studien angegebenen Abweichungsgrenzen.

Die Einschränkungen der alleinigen Analyse des Bland- Altman- Plots und des prozentualen Fehlers wurden ebenfalls beschrieben. Vor allem reflektiert das Übereinstimmungsintervall nicht notwendigerweise die klinische Relevanz und den klinischen Nutzen der einzelnen Methoden ^{101, 103}.

Um auf diese Tatsache einzugehen, bedienten wir uns einer Austauschbarkeitsanalyse, wie sie bereits zuvor von Lorne et al. beschrieben wurde ¹⁰³. Die Autoren definierten eine Austauschbarkeit von größer 95 % als klinisch exzellent verwertbar, > 90 % als gut, 75-90 % als schlecht und < 75 % als nicht verwertbar. Der für die Berechnung der Austauschbarkeit notwendige Wiederholungskoeffizient wurde für unserer Studie mit 11 % berechnet. Dies entspricht den in vorhergegangenen Studien beschriebenen Werten, die in Bereichen zwischen 8,6 % ¹¹⁶, 12,6 % ¹¹⁹, und 16 % ¹¹⁷ lagen. Zhang et al. schlossen hierzu in einer Metaanalyse 43 Studien ein, in 19 Studien erfolgte die Messung des Herzzeitvolumens mittels TTE, in 24 mittels TEE.

Rowland et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit der transthorakalen Echokardiographie an 13 gesunden männlichen Probanden vor und nach maximaler kardialer Belastung im Rahmen eines Ergometertrainings zu zwei verschiedenen Zeitpunkten. Das gemessene Schlagvolumen zeigte einen Wiederholungskoeffizienten von 12,6 % ¹¹⁹.

Die von uns aufgrund unserer vergleichenden SV-Messungen mittels Echokardiographie und TPTD erhobene Austauschbarkeit betrug 64 %.

Ob zwei Messmodalitäten desselben Parameters austauschbar sind, hängt stark von der Genauigkeit der Referenzmethode ab. Die hypothetische Implementierung der beschriebenen

Genauigkeit von 16 %¹¹⁷ führt zu einer Austauschbarkeitsrate von 74 %. Die Implementierung einer Genauigkeit von 20 % hingegen, wie es Critchley et al. empfohlen, führt zu einer Austauschbarkeit unserer Messpaare von 84 %.

Leider existieren nach unserem aktuellen Kenntnisstand keine weiteren Studien, welche sich einer solchen Austauschbarkeitsanalyse bedienen und die Vergleichbarkeit zwischen TPTD und echokardiographischen Messungen bei Patienten mit extrakorporalem Kreislauf untersuchen. Zudem werden in den Metaanalysen vor allem Bland-Altman-Ploteigenschaften der Daten untersucht^{111, 120}. Da diese auf einer linearen Beziehung zwischen Fehlern und Messungen beruhen, ist ein Bias zweier Messungen von einem Liter pro Minute daher bei niedrigeren Herzzeitvolumina signifikanter als bei höheren Herzzeitvolumina¹²¹. Es wird daher empfohlen, diesen „Proportionalitätseffekt“ über die Kalkulation eines prozentualen Fehlers zu vermeiden¹¹².

Durch das Fehlen vergleichbarer Studien ist aktuell nur anzunehmen, dass unsere Messergebnisse in der Spanne der verglichenen prozentualen Fehler und der Austauschbarkeit liegen, welche an Patienten ohne ECMO erhoben wurden. Ein Rückschluss auf die klinische Verwertbarkeit konnte jedoch nicht gezogen werden.

4.2 Transpulmonale Thermodilution bei extrakorporaler Membranoxygenierung

Wegen der möglichen Rezirkulation der Indikatorflüssigkeit in den extrakorporalen Kreislauf wird die Erhebung des Herzzeitvolumens mittels transpulmonale Thermodilution bei Patienten mit ECMO normalerweise nicht empfohlen^{122, 123}. Die Rezirkulation des Injektats führt zur Messung falsch hoher Schlagvolumina^{85, 116, 120}. Sie wird von mehreren Faktoren beeinflusst, wie der ECMO-Flussrate, dem Reinfusionsdruck, dem Kanüledesign, dem Kanüledurchmesser und der Lage der Kanülen zueinander^{124, 125}. In einem *ex vivo* Experiment untersuchten Broman et al. Druck- und Flussprofile verschiedener Kanülenarten mit dem Ziel,

das ideale Design zur Minimierung der Rezirkulation zu finden. Sie schlussfolgerten, dass die Verwendung von „multistage“ Kanülen, also Kanülen mit mehreren Austrittslöchern über den Kanülenverlauf mit größeren Durchmessern zu einer Reduktion der Rezirkulation führten ¹²⁶.

Da die Erhebung des Ausmaßes der Rezirkulation die Messung der zentralvenösen Sättigung ohne Beimengung oxygenierten Blutes des extrakorporalen Kreislaufes bedarf, gestaltet sich diese im klinischen Alltag schwierig ¹²⁷. Heijst et al. schlugen vor, den Frischgasfluss auf der Membran während der Quantifizierung einer Rezirkulation auszuschalten. Wir verzichteten in unserer Studie aufgrund der möglichen Ausbildung einer Hypoxämie und einer respiratorischen Azidose auf eine Messung der Rezirkulation ^{128, 129}.

Der vom Hersteller PiCCOplus™ vorgesehene mathematische Algorithmus geht bereits bei physiologischen Verhältnissen, also bei Patienten ohne extrakorporalen Kreislauf, von einer gewissen Rezirkulation des Thermoindikators aus. Diese beeinflusst die Form des absteigenden Kurventeils (Downslope) der TPTD-Kurve. Das durch die TPTD gemessene Schlagvolumen bezieht sich also bereits auf einen korrigierten Messwert ¹³⁰. Es kann demnach vermutet werden, dass der Effekt der Injektatzirkulation in den ECMO- Kreislauf auf die Messung des Schlagvolumens durch den Algorithmus des PiCCOplus™- Systems bereits gemildert wird.

Herner et al. verglichen die Messung des Schlagvolumens mittels TPTD bei Patienten vor und nach Anlage eines extrakorporalen Kreislaufes ¹³¹. Im Gegensatz zu der kleinen Studie von Haller et al., die eine Überschätzung des Herzzeitvolumens von 300 % ergab ¹²³, konnten Herner et al. keine signifikanten Veränderungen der gemessenen Schlagvolumina vor und nach dem Beginn der ECMO- Therapie feststellen. Auch ergab sich keine signifikante Veränderung der Messwerte abhängig von der Injektatstelle (Venae jugularis oder femoralis). Limitiert werden diese Studienergebnisse jedoch durch das Zeitintervall zwischen den einzelnen Messungen ($13,5 \pm 9,3$ h). Somit ist unklar, ob bei den untersuchten Patienten zum jeweiligen Messzeitpunkt vergleichbare kardiozirkulatorische Verhältnisse vorlagen.

Der Einfluss des extrakorporalen Blutflusses auf den mittleren Unterschied zwischen Echokardiographie und TPTD wurde durch uns mit 0,03ml pro Liter Blutfluss berechnet.

Aufgrund dessen nehmen wir an, dass es zu keiner relevanten systematischen Überschätzung des Schlagvolumens bei dem Vergleich beider Modalitäten zum selben Messzeitpunkt kam.

Dies bedeutet, dass entweder keine signifikante Rezirkulation vorlag, oder unser Versuchsaufbau nicht zu einem nennenswerten Verlust an Injektatflüssigkeit führte. Eine Abnahme der Vergleichbarkeit in Bezug auf ein Zunehmen der ECMO-Flussrate konnte ebenfalls nicht dargestellt werden. Wie dargestellt beeinflusst die Laufrate über den extrakorporalen Kreislauf weder die Schlagvolumenmessungen mittels Echokardiographie noch die Messung mittels TPTD. Es können demnach dieselben Annahmen gestellt werden wie bei Patienten ohne ECMO- Therapie.

4.3 Messung des ITBVI und EVLWI während und nach ECMO

Die potentielle Rezirkulation der Injektatflüssigkeit in den extrakorporalen Kreislauf wirft die Frage auf, ob die gemessenen Werte für ITBVI und EVLWI bei Patienten mit ECMO überhaupt reliabel sind ¹²³. Die Rezirkulation der Injektatflüssigkeit scheint vor allem die Downslope Time, jedoch nicht die mittlere Durchlaufzeit der Temperaturkurve des PiCCOplus™ Thermodilutionsmonitors zu beeinflussen ¹³². Die Downslope Time beschreibt das exponentielle Auswaschen des Thermoindikators über den Zeitraum einer Messung. Sie ist der wichtigste Parameter der Thermodilutionskurve zur Erfassung des EVLWI ¹³³. Ist sie verlängert, steigt der gemessene EVLWI ¹³⁴. Zuerst wurde dies bei Patienten mit intrakardialen Links- Rechts-Shunt beschrieben, bei denen beobachtet werden konnte, dass das EVLWI zu- und gleichsam das gemessene ITBVI abnahm. Dies wurde auf die Zirkulation des Indikators zwischen den beiden Herzvorhöfen zurückgeführt ^{135, 136}. Schmidt et al. konnten bei Patienten mit Nierenersatzverfahren eine Verlängerung der Downslope Time der TPTD nachweisen.

Diese war abhängig vom Blutfluss über das extrakorporale System. Folglich konnte bei Patienten an der kontinuierlichem Nierenersatzverfahren eine Zunahme des gemessenen EVLWI festgestellt werden ¹³⁴.

Herner et al. berichteten über eine Zunahme des EVLWI nach Beginn der ECMO Therapie. In der folgenden Multiregressionsanalyse konnte die Zunahme des EVLWI jedoch lediglich mit der Messung über einen in der V. femoralis gelegenen Zugang, nicht jedoch mit dem Blutfluss über das extrakorporale System in Verbindung gebracht werden¹³¹. Daraus schloss die Arbeitsgruppe, dass der EVLWI, und zu einem geringeren Anteil auch der ITBVI, eher dann zu veränderten Messwerten neigten, wenn es zu einer Rezirkulation des Thermoindikators in das extrakorporale System kam. Gestützt wurde diese Vermutung durch eine signifikante Zunahme der in der Studie erhobenen Downslope Time nach Beginn der ECMO- Therapie. In unserer Studie ergab sich ebenfalls bei einem Blutfluss von 6 l/min über den extrakorporalen Kreislauf eine signifikante Zunahme des EVLWI, verglichen zu dem EVLWI welches bei einem extrakorporalen Blutfluss von null Litern pro Minute gemessen werden konnte. Da es uns nicht möglich war eine Rezirkulation des Thermoindikators und damit verlängerte Downslope Time zu messen, können wir nur Vermutungen über die Genese unserer Daten anstellen.

Hinsichtlich des ITBVI konnten wir keine Messwertveränderungen in Bezug auf den über das extrakorporale System angebrachte Laufrate nachweisen. Auch dies stimmt mit den Untersuchungsergebnissen von Herner et al. überein. Diese konnten ebenfalls keine Veränderungen des ITBVI vor und nach ECMO-Therapie, gemessen über einen zentralvenösen Katheter in der Vena jugularis, nachweisen ¹³¹.

Die Mean Transit Time beschreibt den Zeitpunkt an dem die Hälfte des applizierten Thermoindikators den Messpunkt am arteriellen Katheter passiert hat. Sie ist die wichtigste Komponente zur Berechnung des ITBVI. Im Gegensatz zur Downslope Time, welche durch mehrere Rezirkulationen über den extrakorporalen Kreislauf maßgeblich verlängert werden

kann, wird die Mean Transit Time lediglich durch den ersten Durchlauf des Kreislaufes und den entsprechenden Indikatorverlust in das extrakorporale System beeinflusst. Trotz der signifikanten Zunahme der Mean Transit Time in ihrer Studie schlossen Herner et al., dass die gemessenen Absolutwerte dieser Zunahme nicht hoch genug waren, um die Messwerte des ITBVI mathematisch maßgeblich zu beeinflussen ¹³¹.

4.4 Limitationen

Vor allem bei Patienten unter ECMO-Therapie existiert kein klinisch verfügbarer Goldstandard zur Messung des Schlagvolumens ⁴. Trotz der aktuellen Diskussion bezüglich der Verwertbarkeit, der Durchführbarkeit und der untersucherabhängigen Reliabilität der Echokardiographie bei kritisch kranken Patienten war es unser Ziel, das echokardiographisch ermittelte Schlagvolumen mit dem mittels transpulmonaler Thermodilution gemessenem Schlagvolumen zu vergleichen ^{110, 137}. Die Wahl der Echokardiographie als unsere Referenzmethode lässt also Raum für Diskussionen. Andererseits zeigen unsere Daten dasselbe Maß an Genauigkeit, welches bereits in vorhergegangenen Studien beschrieben worden war ^{107, 111, 115-119}. Auch unsere Ergebnisse bezüglich der Messwerte des ITBVI und des EVLWI entsprechen denen, die andere Autoren bereits beschrieben haben ¹³¹. Da das Patientenkollektiv, an dem die Messungen durchgeführt wurden, sehr begrenzt war, können wir über die zugrundeliegenden Mechanismen der Ergebnisse lediglich Vermutungen anstellen. Die Messwerte des erweiterten hämodynamischen Monitorings scheinen jedoch eher dem Einfluss der Laufrate über das extrakorporale System, der Lage der ECMO-Kanülen und deren Design zu unterliegen, als dies für die Messung des Schlagvolumens der Fall ist.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Durchführung der Schlagvolumenmessung mittels TPTD ist leicht erlernbar und zeigt eine geringe Abhängigkeit der Messwerte vom Untersucher. Die dadurch erhaltenen Messwerte sind präzise und unabhängig von der Blutlauftrate über das extrakorporale System. Der prozentuale Fehler und der Vergleichbarkeitsindex liegen im Rahmen der Messwtergebnisse der Patienten ohne extrakorporale Therapie. Die mittels TPTD ermittelten Messwerte unterliegen demnach denselben limitierenden Faktoren wie jene, die mittels Echokardiographie erhoben werden. Die Ergebnisse sind demnach entsprechend zu werten.

Dieselben Vorbehalte gelten gegenüber den Messwerten von ITBVI und EVLWI. Diese scheinen einer Beeinflussung durch die Lauftrate des extrakorporalen Systems, insbesondere bei hohen Blutflüssen, zu unterliegen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Force, ADT, Ranieri, VM, Rubenfeld, GD, Thompson, BT, Ferguson, ND, Caldwell, E, Fan, E, Camporota, L, Slutsky, AS: Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*, 307: 2526-2533, 2012. 10.1001/jama.2012.5669
2. 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, Brochard, L, Ferguson, ND, Fan, E, Slutsky, AS, Brodie, D, Mercat, A: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 378: 1965-1975, 2018. 10.1056/NEJMoa1800385
3. Messaï E, BA, Harmelin G, Di Lascio G, Cianchi G, Bonacchi M A new formula for determining arterial oxygen saturation during venovenous extracorporeal oxygenation. *Intensive Care Medicine*, 39(2):327-334. doi:10.1007/s00134-012-2756-0, 2013.
4. Vieillard-Baron, A, Matthay, M, Teboul, JL, Bein, T, Schultz, M, Magder, S, Marini, JJ: Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Medicine*, 42: 739-749, 2016. 10.1007/s00134-016-4326-3
5. Protti, A, Andreis, DT, Milesi, M, Iapichino, GE, Monti, M, Comini, B, Pugini, P, Melis, V, Santini, A, Dondossola, D, Gatti, S, Lombardi, L, Votta, E, Carlesso, E, Gattinoni, L: Lung anatomy, energy load, and ventilator-induced lung injury. *Intensive Care Med Exp*, 3: 34, 2015. 10.1186/s40635-015-0070-1
6. Güldner, A, Braune, A, Ball, L, Silva, PL, Samary, C, Insorsi, A, Huhle, R, Rentzsch, I, Becker, C, Oehme, L, Andreeff, M, Vidal Melo, MF, Winkler, T, Pelosi, P, Rocco, PR, Kotzerke, J, Gama de Abreu, M: Comparative Effects of Volutrauma and Atelectrauma on Lung Inflammation in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*, 44: e854-865, 2016. 10.1097/ccm.0000000000001721
7. Lazzeri, C, Cianchi, G, Bonizzoli, M, Batacchi, S, Peris, A, Gensini, GF: The potential role and limitations of echocardiography in acute respiratory distress syndrome. *Ther Adv Respir Dis*, 10: 136-148, 2016. 10.1177/1753465815621251
8. Giraud, R, Siegenthaler, N, Merlani, P, Bendjelid, K: Reproducibility of transpulmonary thermodilution cardiac output measurements in clinical practice: a systematic review. *J Clin Monit Comput*, 31: 43-51, 2017. 10.1007/s10877-016-9823-y
9. Ashbaugh DG, BD, Petty TL, Levine BE: Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2(7511): 319-323, 1967. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(67\)90168-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(67)90168-7)

10. Bernard GR, AA, Brigham KL, et al: The American- European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*: 818-824, 1994.
11. Rubenfeld, GD, Caldwell, E, Peabody, E, Weaver, J, Martin, DP, Neff, M, Stern, EJ, Hudson, LD: Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, 353: 1685-1693, 2005. 10.1056/NEJMoa050333
12. Villar, J, Blanco, Jesus, Kacmarek, Robert.: Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. *Current Opinion Critical Care*, 22(1):1-6, 2016.
13. Bernard, GR, Artigas, A, Brigham, KL, Carlet, J, Falke, K, Hudson, L, Lamy, M, LeGall, JR, Morris, A, Spragg, R: Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med*, 20: 225-232, 1994. 10.1007/bf01704707
14. Hernu, R, Wallet, F, Thiollière, F, Martin, O, Richard, JC, Schmitt, Z, Wallon, G, Delannoy, B, Rimmelé, T, Démaret, C, Magnin, C, Vallin, H, Lepape, A, Baboi, L, Argaud, L, Piriou, V, Allaouchiche, B, Aubrun, F, Bastien, O, Lehot, JJ, Ayzac, L, Guérin, C: An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Medicine*, 39: 2161-2170, 2013. 10.1007/s00134-013-3122-6
15. Bellani, G, Laffey, John, Pham, Tai, et al: Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*, 315(8):788-800. doi:10.1001/jama.2016.0291, 2016.
16. John G Laffey, FM, Giacomo Bellani, Tai Pham, Eddy Fan, Laurent Brochard, Pravin Amin, Yaseen Arabi, Ednan K Bajwa, Alejandro Bruhn, Vladimir Cerny, Kevin Clarkson, Leo Heunks, Kiyoyasu Kurahashi, Jon Henrik Laake, Jose A Lorente, Lia McNamee, Nicolas Nin, Jose Emmanuel Palo, Lise Piquilloud, Haibo Qiu, Juan Ignacio Silesky Jiménez, Andres Esteban, Daniel F McAuley, Frank van Haren, Marco Ranieri, Gordon Rubenfeld, Hermann Wrigge, Arthur S Slutsky, Antonio Pesenti,: Geoeconomic variations in epidemiology, patterns of care, and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE prospective cohort study. *Lancet Respir Med*, S2213-2600(17)30213-8, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/>
17. Guerin, C, Reignier, J, Richard, JC, Beuret, P, Gacouin, A, Boulain, T, Mercier, E, Badet, M, Mercat, A, Baudin, O, Clavel, M, Chatellier, D, Jaber, S, Rosselli, S, Mancebo, J, Sirodot, M, Hilbert, G, Bengler, C, Richecoeur, J, Gannier, M, Bayle, F, Bourdin, G, Leray, V, Girard, R, Baboi, L, Ayzac, L, Group, PS: Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 368: 2159-2168, 2013. 10.1056/NEJMoa1214103

18. Laffey, JG, Bellani, G, Pham, T, Fan, E, Madotto, F, Bajwa, EK, Brochard, L, Clarkson, K, Esteban, A, Gattinoni, L, van Haren, F, Heunks, LM, Kurahashi, K, Laake, JH, Larsson, A, McAuley, DF, McNamee, L, Nin, N, Qiu, H, Ranieri, M, Rubenfeld, GD, Thompson, BT, Wrigge, H, Slutsky, AS, Pesenti, A, The, LSI, the, ETG: Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Medicine*, 42: 1865-1876, 2016. 10.1007/s00134-016-4571-5
19. Raymondos, K, Dirks, T, Quintel, M, Molitoris, U, Ahrens, J, Dieck, T, Johanning, K, Henzler, D, Rossaint, R, Putensen, C, Wrigge, H, Wittich, R, Ragaller, M, Bein, T, Beiderlinden, M, Sanmann, M, Rabe, C, Schlechtweg, J, Holler, M, Frutos-Vivar, F, Esteban, A, Hecker, H, Rosseau, S, von Dossow, V, Spies, C, Welte, T, Piepenbrock, S, Weber-Carstens, S: Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany. *Critical Care*, 21: 122, 2017. 10.1186/s13054-017-1687-0
20. Brun-Buisson, C, Minelli, C, Bertolini, G, Brazzi, L, Pimentel, J, Lewandowski, K, Bion, J, Romand, J-A, Villar, J, Thorsteinsson, A, Damas, P, Armaganidis, A, Lemaire, F, for the, ASG: Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Medicine*, 30: 51-61, 2004. 10.1007/s00134-003-2022-6
21. Sheu, C-C, Gong, MN, Zhai, R, Chen, F, Bajwa, EK, Clardy, PF, Gallagher, DC, Thompson, BT, Christiani, DC: Clinical Characteristics and Outcomes of Sepsis-Related vs Non-Sepsis-Related ARDS. *Chest*, 138: 559-567, 2010. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2933>
22. Radermacher, P, Maggiore, SM, Mercat, A: Fifty Years of Research in ARDS. Gas Exchange in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 196: 964-984, 2017. 10.1164/rccm.201610-2156SO
23. Ahmed, AH, Litell, JM, Malinchoc, M, Kashyap, R, Schiller, HJ, Pannu, SR, Singh, B, Li, G, Gajic, O: The role of potentially preventable hospital exposures in the development of acute respiratory distress syndrome: a population-based study. *Crit Care Med*, 42: 31-39, 2014. 10.1097/CCM.0b013e318298a6db
24. Odeyemi, YE, Herasevich, S, Gong, MN, Gajic, OO: Clinical Strategies to Prevent Acute Respiratory Distress Syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*, 40: 129-136, 2019. 10.1055/s-0039-1683997
25. Hughes KT, BM: Pulmonary Manifestations of Acute Lung Injury. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 141(7):916–22., 2017.
26. Cardinal-Fernández, P, Lorente, JA, Ballén-Barragán, A, Matute-Bello, G: Acute Respiratory Distress Syndrome and Diffuse Alveolar Damage. New Insights on a

- Complex Relationship. *Ann Am Thorac Soc*, 14: 844-850, 2017. 10.1513/AnnalsATS.201609-728PS
27. Chapman, HA: Epithelial responses to lung injury: role of the extracellular matrix. *Proc Am Thorac Soc*, 9: 89-95, 2012. 10.1513/pats.201112-053AW
28. Tomashefski, JF, Jr.: Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med*, 21: 435-466, 2000. 10.1016/s0272-5231(05)70158-1
29. Tremblay, LN, Slutsky, AS: Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*, 110: 482-488, 1998.
30. Thille, AW, Esteban, A, Fernández-Segoviano, P, Rodriguez, JM, Aramburu, JA, Vargas-Errázuriz, P, Martín-Pellicer, A, Lorente, JA, Frutos-Vivar, F: Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies. *Lancet Respir Med*, 1: 395-401, 2013. 10.1016/s2213-2600(13)70053-5
31. Thille, AW, Peñuelas, O, Lorente, JA, Fernández-Segoviano, P, Rodriguez, JM, Aramburu, JA, Panizo, J, Esteban, A, Frutos-Vivar, F: Predictors of diffuse alveolar damage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective analysis of clinical autopsies. *Crit Care*, 21: 254, 2017. 10.1186/s13054-017-1852-5
32. Thompson, BT, Chambers, RC, Liu, KD: Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 377: 562-572, 2017. 10.1056/NEJMra1608077
33. Aggarwal, NR, King, LS, D'Alessio, FR: Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 306: L709-725, 2014. 10.1152/ajplung.00341.2013
34. Fukuda, Y, Ishizaki, M, Masuda, Y, Kimura, G, Kawanami, O, Masugi, Y: The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol*, 126: 171-182, 1987.
35. Cabrera-Benítez, NE, Parotto, M, Post, M, Han, B, Spieth, PM, Cheng, WE, Valladares, F, Villar, J, Liu, M, Sato, M, Zhang, H, Slutsky, AS: Mechanical stress induces lung fibrosis by epithelial-mesenchymal transition. *Crit Care Med*, 40: 510-517, 2012. 10.1097/CCM.0b013e31822f09d7
36. Quílez, ME, López-Aguilar, J, Blanch, L: Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*, 18: 23-28, 2012. 10.1097/MCC.0b013e32834ef3ea

37. Network, TARDS: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*, 2000. 342(18)- p. 1301-8..pdf>.
38. Slutsky, AS, Ranieri, VM: Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*, 369: 2126-2136, 2013. 10.1056/NEJMra1208707
39. Gattinoni, L, Pesenti, A: The concept of “baby lung”. *Intensive Care Medicine*, 31: 776-784, 2005. 10.1007/s00134-005-2627-z
40. Gattinoni, L, Marini, JJ, Pesenti, A, Quintel, M, Mancebo, J, Brochard, L: The "baby lung" became an adult. *Intensive Care Medicine*, 42: 663-673, 2016. 10.1007/s00134-015-4200-8
41. Ferguson, ND, Fan, E, Camporota, L, Antonelli, M, Anzueto, A, Beale, R, Brochard, L, Brower, R, Esteban, A, Gattinoni, L, Rhodes, A, Slutsky, AS, Vincent, JL, Rubenfeld, GD, Thompson, BT, Ranieri, VM: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*, 38: 1573-1582, 2012. 10.1007/s00134-012-2682-1
42. Repessé, X, Vieillard-Baron, A: Right heart function during acute respiratory distress syndrome. *Annals of Translational Medicine*, 5: 14, 2017.
43. Mekontso Dessap, A, Boissier, F, Charron, C, Bégot, E, Repessé, X, Legras, A, Brun-Buisson, C, Vignon, P, Vieillard-Baron, A: Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*, 42: 862-870, 2016. 10.1007/s00134-015-4141-2
44. McAuley, DF, Laffey, JG, O'Kane, CM, Perkins, GD, Mullan, B, Trinder, TJ, Johnston, P, Hopkins, PA, Johnston, AJ, McDowell, C, McNally, C: Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 371: 1695-1703, 2014. 10.1056/NEJMoal1403285
45. Vieillard-Baron, A, Girou, E, Valente, E, Brun-Buisson, C, Jardin, F, Lemaire, F, Brochard, L: Predictors of mortality in acute respiratory distress syndrome. Focus On the role of right heart catheterization. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 1597-1601, 2000.
46. Chiumello, D, Carlesso, E, Cadringer, P, Caironi, P, Valenza, F, Polli, F, Tallarini, F, Cozzi, P, Cressoni, M, Colombo, A, Marini, JJ, Gattinoni, L: Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 178: 346-355, 2008. 10.1164/rccm.200710-1589OC

47. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 342: 1301-1308, 2000. 10.1056/nejm200005043421801
48. Rhodes, A, Evans, LE, Alhazzani, W, Levy, MM, Antonelli, M, Ferrer, R, Kumar, A, Sevransky, JE, Sprung, CL, Nunnally, ME, Rochweg, B, Rubenfeld, GD, Angus, DC, Annane, D, Beale, RJ, Bellingham, GJ, Bernard, GR, Chiche, JD, Coopersmith, C, De Backer, DP, French, CJ, Fujishima, S, Gerlach, H, Hidalgo, JL, Hollenberg, SM, Jones, AE, Karnad, DR, Kleinpell, RM, Koh, Y, Lisboa, TC, Machado, FR, Marini, JJ, Marshall, JC, Mazuski, JE, McIntyre, LA, McLean, AS, Mehta, S, Moreno, RP, Myburgh, J, Navalesi, P, Nishida, O, Osborn, TM, Perner, A, Plunkett, CM, Ranieri, M, Schorr, CA, Seckel, MA, Seymour, CW, Shieh, L, Shukri, KA, Simpson, SQ, Singer, M, Thompson, BT, Townsend, SR, Van der Poll, T, Vincent, JL, Wiersinga, WJ, Zimmerman, JL, Dellinger, RP: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*, 43: 304-377, 2017. 10.1007/s00134-017-4683-6
49. Slutsky, AS, Ranieri, VM: Ventilator-Induced Lung Injury. *New England Journal of Medicine*, 369: 2126-2136, 2013. 10.1056/NEJMra1208707
50. Ranieri, VM, Eissa, NT, Corbeil, C, Chassé, M, Braidy, J, Matar, N, Milic-Emili, J: Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*, 144: 544-551, 1991. 10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.544
51. Gattinoni, L, D'Andrea, L, Pelosi, P, Vitale, G, Pesenti, A, Fumagalli, R: Regional Effects and Mechanism of Positive End-Expiratory Pressure in Early Adult Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*, 269: 2122-2127, 1993. 10.1001/jama.1993.03500160092039
52. Maggiore, SM, Jonson, B, Richard, JC, Jaber, S, Lemaire, F, Brochard, L: Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 795-801, 2001. 10.1164/ajrccm.164.5.2006071
53. Malbouisson, LM, Muller, JC, Constantin, JM, Lu, Q, Puybasset, L, Rouby, JJ: Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 1444-1450, 2001. 10.1164/ajrccm.163.6.2005001
54. Fougères, E, Teboul, JL, Richard, C, Osman, D, Chemla, D, Monnet, X: Hemodynamic impact of a positive end-expiratory pressure setting in acute respiratory distress syndrome: importance of the volume status. *Crit Care Med*, 38: 802-807, 2010. 10.1097/CCM.0b013e3181c587fd

55. Vieillard-Baron, A, Matthay, M, Teboul, JL, Bein, T, Schultz, M, Magder, S, Marini, JJ: Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med*, 42: 739-749, 2016. 10.1007/s00134-016-4326-3
56. Cournand, A, Motley, HL: Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *Am J Physiol*, 152: 162-174, 1948. 10.1152/ajplegacy.1947.152.1.162
57. Luecke, T, Pelosi, P: Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care*, 9: 607-621, 2005. 10.1186/cc3877
58. Henderson, WR, Chen, L, Amato, MBP, Brochard, LJ: Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 196: 822-833, 2017. 10.1164/rccm.201612-2495CI
59. Amato, MBP, Meade, MO, Slutsky, AS, Brochard, L, Costa, ELV, Schoenfeld, DA, Stewart, TE, Briel, M, Talmor, D, Mercat, A, Richard, J-CM, Carvalho, CRR, Brower, RG: Driving Pressure and Survival in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 372: 747-755, 2015. 10.1056/NEJMsa1410639
60. Ranieri, VM, Brienza, N, Santostasi, S, Puntillo, F, Mascia, L, Vitale, N, Giuliani, R, Memeo, V, Bruno, F, Fiore, T, Brienza, A, Slutsky, AS: Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 1082-1091, 1997. 10.1164/ajrccm.156.4.97-01052
61. Pelosi, P, Luecke, T, Rocco, PR: Chest wall mechanics and abdominal pressure during general anaesthesia in normal and obese individuals and in acute lung injury. *Curr Opin Crit Care*, 17: 72-79, 2011. 10.1097/MCC.0b013e3283427213
62. Vieillard-Baron, A, Charron, C, Caille, V, Belliard, G, Page, B, Jardin, F: Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS. *Chest*, 132: 1440-1446, 2007. 10.1378/chest.07-1013
63. Papazian, L, Forel, JM, Gacouin, A, Penot-Ragon, C, Perrin, G, Loundou, A, Jaber, S, Arnal, JM, Perez, D, Seghboyen, JM, Constantin, JM, Courant, P, Lefrant, JY, Guérin, C, Prat, G, Morange, S, Roch, A: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 363: 1107-1116, 2010. 10.1056/NEJMoa1005372
64. Hraiech, S, Yoshida, T, Annane, D, Duggal, A, Fanelli, V, Gacouin, A, Heunks, L, Jaber, S, Sottile, PD, Papazian, L: Myorelaxants in ARDS patients. *Intensive Care Med*: 1-16, 2020. 10.1007/s00134-020-06297-8

65. Fan, E, Brodie, Daniel, Slutsky, Arthur Acute Respiratory Distress Syndrome: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*, 319(7):698-710. doi:10.1001/jama.2017.21907, 2018.
66. Peck, TJ, Hibbert, KA: Recent advances in the understanding and management of ARDS. *F1000Res*, 8, 2019. 10.12688/f1000research.20411.1
67. Ferguson, ND, Fan, E, Camporota, L, Antonelli, M, Anzueto, A, Beale, R, Brochard, L, Brower, R, Esteban, A, Gattinoni, L, Rhodes, A, Slutsky, AS, Vincent, J-L, Rubenfeld, GD, Thompson, BT, Ranieri, VM: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Medicine*, 38: 1573-1582, 2012. 10.1007/s00134-012-2682-1
68. Brodie, D, Bacchetta, M: Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*, 365: 1905-1914, 2011. 10.1056/NEJMct1103720
69. Combes, A, Pesenti, A, Ranieri, VM: Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management? *Am J Respir Crit Care Med*, 195: 1161-1170, 2017. 10.1164/rccm.201701-0217CP
70. Brodie, D, Slutsky, AS, Combes, A: Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review. *Jama*, 322: 557-568, 2019. 10.1001/jama.2019.9302
71. Combes, A, Peek, GJ, Hajage, D, Hardy, P, Abrams, D, Schmidt, M, Dechartres, A, Elbourne, D: ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*, 46: 2048-2057, 2020. 10.1007/s00134-020-06248-3
72. Organization, ELS: ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. 2017.
73. Schmidt, M, Tachon, G, Devilliers, C, Muller, G, Hekimian, G, Bréchet, N, Merceron, S, Luyt, CE, Trouillet, JL, Chastre, J, Leprince, P, Combes, A: Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med*, 39: 838-846, 2013. 10.1007/s00134-012-2785-8
74. Vieillard-Baron, A, Schmitt, JM, Augarde, R, Fellahi, JL, Prin, S, Page, B, Beauchet, A, Jardin, F: Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med*, 29: 1551-1555, 2001. 10.1097/00003246-200108000-00009
75. Gattinoni, L, Pesenti, A, Kolobow, T, Damia, G: A new look at therapy of the adult respiratory distress syndrome: motionless lungs. *Int Anesthesiol Clin*, 21: 97-117, 1983. 10.1097/00004311-198308000-00008

76. Combes A, BM, Brodie D, Muller T, Pellegrino V: Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults. *Current opinion in critical care*, 18(1):99-104., 2012.
77. Lamy, M, Eberhart, RC, Fallat, RJ, Dietrich, HP, Ratliff, J, Hill, JD: Effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on pulmonary hemodynamics, gas exchange and prognose. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 21: 188-198, 1975.
78. Fan, E, Gattinoni, L, Combes, A, Schmidt, M, Peek, G, Brodie, D, Muller, T, Morelli, A, Ranieri, VM, Pesenti, A, Brochard, L, Hodgson, C, Van Kiersbilck, C, Roch, A, Quintel, M, Papazian, L: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure : A clinical review from an international group of experts. *Intensive Care Med*, 42: 712-724, 2016. 10.1007/s00134-016-4314-7
79. Cressoni, M, Caironi, P, Polli, F, Carlesso, E, Chiumello, D, Cadringer, P, Quintel, M, Ranieri, VM, Bugeo, G, Gattinoni, L: Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 36: 669-675, 2008. 10.1097/01.Ccm.0000300276.12074.E1
80. Del Sorbo, L, Cypel, M, Fan, E: Extracorporeal life support for adults with severe acute respiratory failure. *Lancet Respir Med*, 2: 154-164, 2014. 10.1016/s2213-2600(13)70197-8
81. Quintel, M, Bartlett, RH, Grocott, MPW, Combes, A, Ranieri, MV, Baiocchi, M, Nava, S, Brodie, D, Camporota, L, Vasques, F, Busana, M, Marini, JJ, Gattinoni, L: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. *Anesthesiology*, 132: 1257-1276, 2020. 10.1097/aln.0000000000003221
82. Bartlett, RH: Physiology of Gas Exchange During ECMO for Respiratory Failure. *J Intensive Care Med*, 32: 243-248, 2017. 10.1177/0885066616641383
83. J, W: Respiratory Physiology. The Essentials. *Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins*, 6th ed, 1999.
84. de Oliveira Manoel, AL, Goffi, A, Marotta, TR, Schweizer, TA, Abrahamson, S, Macdonald, RL: The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*, 20: 21, 2016. 10.1186/s13054-016-1193-9
85. Cecconi, M, De Backer, D, Antonelli, M, Beale, R, Bakker, J, Hofer, C, Jaeschke, R, Mebazaa, A, Pinsky, MR, Teboul, JL, Vincent, JL, Rhodes, A: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 40: 1795-1815, 2014. 10.1007/s00134-014-3525-z

86. Sangkum, L, Liu, GL, Yu, L, Yan, H, Kaye, AD, Liu, H: Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth*, 30: 461-480, 2016. 10.1007/s00540-016-2154-9
87. Puchalski, MD, Lui, GK, Miller-Hance, WC, Brook, MM, Young, LT, Bhat, A, Roberson, DA, Mercer-Rosa, L, Miller, OI, Parra, DA, Burch, T, Carron, HD, Wong, PC: Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic: Examination in Children and All Patients with Congenital Heart Disease: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 32: 173-215, 2019. 10.1016/j.echo.2018.08.016
88. Carol Mitchell, P, ACS, RDMS, RDCS, RVT, RT(R), FASE, Co-Chair, Peter S. Rahko, MD, FASE, Co-Chair, Lori A. Blauwet, MD, FASE, Barry Canaday, RN, MS, RDCS, RCS, FASE, Joshua A. Finstuen, MA, RT(R), RDCS, FASE, Michael C. Foster, BA, RCS, RCCS, RDCS, FASE, Kenneth Horton, ACS, RCS, FASE, Kofo O. Ogunyankin, MD, FASE, Richard A. Palma, BS, RDCS, RCS, ACS, FASE, and Eric J. Velazquez, MD, FASE, Madison, Wisconsin; Rochester, Minnesota; Klamath Falls, Oregon; Durham, North Carolina; Salt Lake City, Utah; Ikoyi, Lagos, Nigeria; and Hartford, Connecticut: Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 32: 1-64, 2019.
89. Lang, RM, Badano, LP, Mor-Avi, V, Afilalo, J, Armstrong, A, Ernande, L, Flachskampf, FA, Foster, E, Goldstein, SA, Kuznetsova, T, Lancellotti, P, Muraru, D, Picard, MH, Rietzschel, ER, Rudski, L, Spencer, KT, Tsang, W, Voigt, JU: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 28: 1-39 e14, 2015. 10.1016/j.echo.2014.10.003
90. Moody, NF, Barber, HD, Holmlund, BA, Merriman, JE: A cardiac output computer for the rapid analysis of indicator dilution curves. *Medical electronics and biological engineering*, 1: 203-215, 1963. 10.1007/BF02475889
91. Le Gall, JR, Lemeshow, S, Saulnier, F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama*, 270: 2957-2963, 1993. 10.1001/jama.270.24.2957
92. Godinjak, A, Iglica, A, Rama, A, Tančica, I, Jusufović, S, Ajanović, A, Kukuljac, A: Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad*, 45: 97-103, 2016. 10.5644/ama2006-124.165

93. Bond, O, Pozzebon, S, Franchi, F, Zama Cavicchi, F, Creteur, J, Vincent, J-L, Taccone, FS, Scolletta, S: Comparison of estimation of cardiac output using an uncalibrated pulse contour method and echocardiography during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*, 0: 0267659119883204, 10.1177/0267659119883204
94. Wetterslev, M, Møller-Sørensen, H, Johansen, RR, Perner, A: Systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution: the techniques are not interchangeable. *Intensive Care Medicine*, 42: 1223-1233, 2016. 10.1007/s00134-016-4258-y
95. Monnet, X, Teboul, JL: Transpulmonary thermodilution: advantages and limits. *Crit Care*, 21: 147, 2017. 10.1186/s13054-017-1739-5
96. Mercado, P, Maizel, J, Beyls, C, Titeca-Beauport, D, Joris, M, Kontar, L, Riviere, A, Bonef, O, Soupison, T, Tribouilloy, C, de Cagny, B, Slama, M: Transthoracic echocardiography: an accurate and precise method for estimating cardiac output in the critically ill patient. *Crit Care*, 21: 136, 2017. 10.1186/s13054-017-1737-7
97. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 351: 327-336, 2004. 10.1056/NEJMoa032193
98. Ely, EW, Truman, B, Shintani, A, Thomason, JW, Wheeler, AP, Gordon, S, Francis, J, Speroff, T, Gautam, S, Margolin, R, Sessler, CN, Dittus, RS, Bernard, GR: Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama*, 289: 2983-2991, 2003. 10.1001/jama.289.22.2983
99. Cecconi, M, Rhodes, A, Poloniecki, J, Della Rocca, G, Grounds, RM: Bench-to-bedside review: the importance of the precision of the reference technique in method comparison studies--with specific reference to the measurement of cardiac output. *Crit Care*, 13: 201, 2009. 10.1186/cc7129
100. Jozwiak, M, Mercado, P, Teboul, JL, Benmalek, A, Gimenez, J, Dépret, F, Richard, C, Monnet, X: What is the lowest change in cardiac output that transthoracic echocardiography can detect? *Crit Care*, 23: 116, 2019. 10.1186/s13054-019-2413-x
101. Montenij, LJ, Buhre, WF, Jansen, JR, Kruitwagen, CL, de Waal, EE: Methodology of method comparison studies evaluating the validity of cardiac output monitors: a stepwise approach and checklist. *Br J Anaesth*, 116: 750-758, 2016. 10.1093/bja/aew094
102. Martin Bland, J, Altman, D: STATISTICAL METHODS FOR ASSESSING AGREEMENT BETWEEN TWO METHODS OF CLINICAL MEASUREMENT. *The Lancet*, 327: 307-310, 1986. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(86\)90837-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(86)90837-8)

103. Lorne, E, Diouf, M, de Wilde, RBP, Fischer, MO: Assessment of interchangeability rate between 2 methods of measurements: An example with a cardiac output comparison study. *Medicine (Baltimore)*, 97: e9905, 2018. 10.1097/md.00000000000009905
104. Lambden, S, Laterre, PF, Levy, MM, Francois, B: The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care*, 23: 374, 2019. 10.1186/s13054-019-2663-7
105. Schmidt, M, Bailey, M, Sheldrake, J, Hodgson, C, Aubron, C, Rycus, PT, Scheinkestel, C, Cooper, DJ, Brodie, D, Pellegrino, V, Combes, A, Pilcher, D: 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, 2014. 10.1164/rccm.201311-2023OC
106. Zhang, Y, Wang, Y, Shi, J, Hua, Z, Xu, J: Cardiac output measurements via echocardiography versus thermodilution: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 14: e0222105, 2019. 10.1371/journal.pone.0222105
107. Peyton, PJ, Chong, SW: Minimally invasive measurement of cardiac output during surgery and critical care: a meta-analysis of accuracy and precision. *Anesthesiology*, 113: 1220-1235, 2010. 10.1097/ALN.0b013e3181ee3130
108. Vender, JS: Pulmonary artery catheter utilization: the use, misuse, or abuse. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 20: 295-299, 2006. 10.1053/j.jvca.2006.03.018
109. Bundgaard-Nielsen, M, Holte, K, Secher, NH, Kehlet, H: Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand*, 51: 331-340, 2007. 10.1111/j.1399-6576.2006.01221.x
110. Garcia, YA, Quintero, L, Singh, K, Lakticova, V, Iakovou, A, Koenig, SJ, Narasimhan, M, Mayo, PH: Feasibility, Safety, and Utility of Advanced Critical Care Transesophageal Echocardiography Performed by Pulmonary/Critical Care Fellows in a Medical ICU. *Chest*, 152: 736-741, 2017. 10.1016/j.chest.2017.06.029
111. Wetterslev, M, Møller-Sørensen, H, Johansen, RR, Perner, A: Systematic review of cardiac output measurements by echocardiography vs. thermodilution: the techniques are not interchangeable. *Intensive Care Med*, 42: 1223-1233, 2016. 10.1007/s00134-016-4258-y
112. Critchley, LA, Critchley, JA: A meta-analysis of studies using bias and precision statistics to compare cardiac output measurement techniques. *J Clin Monit Comput*, 15: 85-91, 1999. 10.1023/a:1009982611386

113. Stetz, CW, Miller, RG, Kelly, GE, Raffin, TA: Reliability of the thermodilution method in the determination of cardiac output in clinical practice. *Am Rev Respir Dis*, 126: 1001-1004, 1982. 10.1164/arrd.1982.126.6.1001
114. Feldman, JM: Is it a bird? Is it a plane? The role of patient monitors in medical decision making. *Anesth Analg*, 108: 707-710, 2009. 10.1213/ane.0b013e318196c7b6
115. Graeser, K, Zemtsovski, M, Kofoed, KF, Winther-Jensen, M, Nilsson, JC, Kjaergaard, J, Møller-Sørensen, H: Comparing Methods for Cardiac Output: Intraoperatively Doppler-Derived Cardiac Output Measured With 3-Dimensional Echocardiography Is Not Interchangeable With Cardiac Output by Pulmonary Catheter Thermodilution. *Anesth Analg*, 127: 399-407, 2018. 10.1213/ane.0000000000002800
116. Axler, O, Tousignant, C, Thompson, CR, Dall'ava-Santucci, J, Phang, PT, Russell, JA, Walley, KR: Comparison of transesophageal echocardiographic, fick, and thermodilution cardiac output in critically ill patients. *J Crit Care*, 11: 109-116, 1996. 10.1016/s0883-9441(96)90006-4
117. Møller-Sørensen, H, Graeser, K, Hansen, KL, Zemtsovski, M, Sander, EM, Nilsson, JC: Measurements of cardiac output obtained with transesophageal echocardiography and pulmonary artery thermodilution are not interchangeable. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58: 80-88, 2014. 10.1111/aas.12227
118. Botero, M, Kirby, D, Lobato, EB, Staples, ED, Gravenstein, N: Measurement of cardiac output before and after cardiopulmonary bypass: Comparison among aortic transit-time ultrasound, thermodilution, and noninvasive partial CO₂ rebreathing. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18: 563-572, 2004. 10.1053/j.jvca.2004.07.005
119. Rowland, TW, Melanson, EL, Popowski, BE, Ferrone, LC: Test-retest reproducibility of maximum cardiac output by Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*, 81: 1228-1230, 1998. 10.1016/s0002-9149(98)00099-x
120. Nishikawa, T, Dohi, S: Errors in the measurement of cardiac output by thermodilution. *Can J Anaesth*, 40: 142-153, 1993. 10.1007/bf03011312
121. Broomhead, CJ, Wright, SJ, Kiff, KM, Withington, PS: Validation of thoracic electrical bioimpedance as a porcine research tool. *Br J Anaesth*, 78: 323-325, 1997. 10.1093/bja/78.3.323
122. Krivitski, N, Galyanov, G, Gehron, JM, Bandorski, D, Boning, A: New noninvasive methodology to measure cardiac output in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation patients. *Perfusion*, 35: 73-80, 2020. 10.1177/0267659120908507

123. Haller, M, Zöllner, C, Manert, W, Briegel, J, Kilger, E, Polasek, J, Hummel, T, Forst, H, Peter, K: Thermodilution cardiac output may be incorrect in patients on venovenous extracorporeal lung assist. *Am J Respir Crit Care Med*, 152: 1812-1817, 1995. 10.1164/ajrccm.152.6.8520741
124. Palmér, O, Palmér, K, Hultman, J, Broman, M: Cannula Design and Recirculation During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Asaio j*, 62: 737-742, 2016. 10.1097/mat.0000000000000440
125. Giani, M, Lucchini, A, Rona, R, Capalbi, S, Grasselli, G, Foti, G: Pressure-flow relationship of cannulae for extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*, 35: 271-272, 2020. 10.1177/0267659119867182
126. Broman, LM, Prah Wittberg, L, Westlund, CJ, Gilbers, M, Perry da Câmara, L, Westin, J, Taccone, FS, Malfertheiner, MV, Di Nardo, M, Swol, J, Vercaemst, L, Barrett, NA, Pappalardo, F, Belohlavek, J, Müller, T, Belliato, M, Lorusso, R: Pressure and flow properties of cannulae for extracorporeal membrane oxygenation II: drainage (venous) cannulae. *Perfusion*, 34: 65-73, 2019. 10.1177/0267659119830514
127. Bonacchi, M, Harmelin, G, Peris, A, Sani, G: A novel strategy to improve systemic oxygenation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: the "χ-configuration". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 142: 1197-1204, 2011. 10.1016/j.jtcvs.2011.01.046
128. van Heijst, AF, van der Staak, FH, de Haan, AF, Liem, KD, Festen, C, Geven, WB, van de Bor, M: Recirculation in double lumen catheter veno-venous extracorporeal membrane oxygenation measured by an ultrasound dilution technique. *Asaio j*, 47: 372-376, 2001. 10.1097/00002480-200107000-00015
129. Abrams, D, Bacchetta, M, Brodie, D: Recirculation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio j*, 61: 115-121, 2015. 10.1097/mat.0000000000000179
130. Reuter, DA, Huang, C, Edrich, T, Shernan, SK, Eltzschig, HK: Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits, and perspectives. *Anesth Analg*, 110: 799-811, 2010. 10.1213/ANE.0b013e3181cc885a
131. Herner, A, Lahmer, T, Mayr, U, Rasch, S, Schneider, J, Schmid, RM, Huber, W: Transpulmonary thermodilution before and during veno-venous extra-corporeal membrane oxygenation ECMO: an observational study on a potential loss of indicator into the extra-corporeal circuit. *J Clin Monit Comput*, 34: 923-936, 2020. 10.1007/s10877-019-00398-6
132. Newman, EV, Merrell, M, Genecin, A, Monge, C, Milnor, WR, Mc, KW: The dye dilution method for describing the central circulation. An analysis of factors shaping the time-concentration curves. *Circulation*, 4: 735-746, 1951. 10.1161/01.cir.4.5.735

133. Brown, LM, Liu, KD, Matthay, MA: Measurement of extravascular lung water using the single indicator method in patients: research and potential clinical value. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 297: L547-558, 2009. 10.1152/ajplung.00127.2009
134. Schmidt, S, Westhoff, T, Schlattmann, P, Zidek, W, Compton, F: Analysis of Transpulmonary Thermodilution Data Confirms the Influence of Renal Replacement Therapy on Thermodilution Hemodynamic Measurements. *Anesth Analg*, 122: 1474-1479, 2016. 10.1213/ane.0000000000001191
135. Keller, G, Desebbe, O, Henaine, R, Lehot, JJ: Transpulmonary thermodilution in a pediatric patient with an intracardiac left-to-right shunt. *J Clin Monit Comput*, 25: 105-108, 2011. 10.1007/s10877-011-9281-5
136. Giraud, R, Siegenthaler, N, Park, C, Beutler, S, Bendjelid, K: Transpulmonary thermodilution curves for detection of shunt. *Intensive Care Med*, 36: 1083-1086, 2010. 10.1007/s00134-010-1876-7
137. Vignon, P, Begot, E, Mari, A, Silva, S, Chimot, L, Delour, P, Vargas, F, Filloux, B, Vandroux, D, Jabot, J, François, B, Pichon, N, Clavel, M, Levy, B, Slama, M, Riu-Poulenc, B: Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest*, 153: 55-64, 2018. 10.1016/j.chest.2017.08.022

7 LEBENSLAUF

Personalien

Name	Alice Marguerite Conrad
Geburtsdatum und -ort	26. Juli 1990 Stuttgart
Staatsangehörigkeit	Deutschland, Belgien
Familienstand	ledig
Vater	Henry Conrad
Mutter	Anna Maria Cyriel Leurs

Ausbildung

Schulischer Werdegang	1996- 2000	Hermann-Butzer Schule im Tal, Schwieberdingen
	2000- 2009	Gymnasium Korntal- Münchingen Leistungskurse: Deutsch, Mathematik, Englisch, Biologie, Bildende Kunst Fachpreis Biologie 2009 Abiturbestleistung, Gymnasium Korntal
Universitärer Werdegang	2009- 2015	Studium der Humanmedizin Universität Heidelberg, Modellstudiengang Fakultät Mannheim (MaReCuM)
	September 2011	Abschluss des ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung (M1)
	Oktober 2014	Abschluss des zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung (M2)
	November 2015	Abschluss des dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung (M3)
	Seit 2016	Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin am Universitätsklinikum Mannheim
	2012- 2015	Promotion in der II. medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Mannheim zu dem Thema Helicobacter hepaticus bei Patienten mit unklaren chronischen Durchfallerkrankungen. Einstellung

Praktika

	der Forschungsreihe bei fehlender Zulassung der Tierversuche
2018- 2021	Promotion in der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin des Universitätsklinikums Mannheim zum Thema Effekte der extrakorporaler Membranoxygenierung auf die transpulmonale Thermodilution bei Patienten mit akutem Lungenversagen
Februar 2006	Elektronenmikroskopie an der Universität Ulm im Rahmen des Berufsorientierten Gymnasiums
Juli- September 2009	Krankenpflegerisches Praktikum in der Gastroenterologie, Klinikum Ludwigsburg
Juli- August 2010	Krankenpflegerisches Praktikum in der Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Mannheim
Januar- Februar 2012	Famulatur am Psychiatrischen Zentrum Heerlen, Niederlande
August 2012	Famulatur in der Viszeral- und Thoraxchirurgie, Marienhospital, Stuttgart
März 2013	Famulatur in der Endoskopie, Universitätsklinikum Mannheim
August 2013	Famulatur in der II. medizinischen Klinik, gastroenterologische Infektionsstation, Universitätsklinikum Mannheim
November 2014	PJ- Quartal Wahlfach Anästhesie, Universitätsklinikum Mannheim
Februar 2015	PJ- Quartal gastroenterologische Ambulanz, Universitätsklinikum Mannheim
Mai 2015	PJ- Quartal Chirurgie, Spital Wattwil, Schweiz
August 2015	PJ_ Quartal Innere Medizin, II. medizinischen Klinik, gastroenterologische Infektionsstation, Universitätsklinikum Mannheim

8 DANKSAGUNG

Der größte Dank gebührt meinem Mentor und Doktorvater Herrn PD. Dr. med. Jörg Krebs, zunächst für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und der einzigartigen Möglichkeit dieses zu bearbeiten. Jedoch auch für die ausgezeichnete Betreuung und Lehre, seine Zeit und Geduld sowie für die Durchsicht meiner Arbeit.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Manfred Thiel für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit an seiner Klinik.

Mein unermesslicher Dank gilt auch Herrn Dr. med. Gregor Loosen für die unermüdliche Hilfe bei der Datenerhebung und Statistik.

Herrn Dr. med. Matthias Otto für seine Hilfe und Zeit bei der Verfassung dieser Arbeit, deren Korrektur, für Trost und guten Zuspruch. Herrn Nils Essert möchte ich für die Hilfe bei der Datenerhebung danken und Herrn Michael Hagman danke ich für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Mein Dank gilt zudem dem gesamten Pflege- und Ärzteteam der Intensivstation 32-3 des Universitätsklinikums Mannheims, für die Möglichkeit die Messungen an den Patienten durchführen zu können. Ebenso danke ich den Angehörigen der Patienten die uns hierzu ihre Einwilligung erteilten, sowie den Patienten selbst.

Zuletzt möchte ich mich bei jenen bedanken, die mir in den letzten Jahren stets zur Seite standen und mich unterstützten. Vielen Dank vor allem meinen Eltern An Leurs, Henry Conrad und Bettina Hauff, meinen Bruder Jonas Conrad und meiner Großmutter Dr. Siglinde Kleinschmidt, die mir stets ein Vorbild ist. Clothilde Geebelen für bedingungslose Liebe, Matthieu Leurs für die wichtigsten Lektionen im Leben und Thomas Arentzen für Geduld, Verständnis und Nachsicht.