

Aus der Klinik für Anästhesiologie
(Prof. Dr. K. Meissner)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Langzeitfolgen bei ARDS-Patienten nach Lungenersatztherapie
mit extrakorporaler Membranoxygenierung**

—

**Eine Pilotstudie zu Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und
Gesundheitszustand**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Marion Müller

aus

Sögel

Göttingen 2021

Dekan:	Prof. Dr. W. Brück
Referent	Prof. Dr. O. Mörer
Korreferent	PD Dr. A. El-Essawi
Promotor	Prof. Dr. R. Dressel

Datum der mündlichen Prüfung: 11.10.2022

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Langzeitfolgen bei ARDS-Patienten nach Lungenersatztherapie mit Extrakorporaler Membranoxygenierung – Eine prospektive klinische Studie zu Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und Gesundheitszustand" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Oldenburg, den 25.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abbildungsverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung.....	1
1.1 ARDS.....	4
1.1.1 Entwicklung des ARDS-Begriffs	4
1.1.2 Ätiologie des ARDS.....	7
1.1.3 Pathogenese des ARDS	8
1.1.4 Behandlungsergebnisse nach ARDS.....	9
1.1.5 PTBS nach ARDS.....	9
1.2 ECMO	11
1.2.1 Indikation	11
1.2.2 Verfahren/Ablauf	11
1.3 Verwendete Scores	14
2 Methoden.....	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Patientenkollektiv.....	18
2.2.1 Einschlusskriterien	18
2.2.2 Ausschlusskriterien	18
2.2.3 Erhobene Basisdaten	19
2.3 Datenerfassung.....	19
2.4 Datenauswertung.....	19
2.4.1 Datenschutz	19
2.4.2 Statistische Verfahren.....	19
2.5 Patientenuntersuchungen.....	20
2.5.1 Anamnese	20
2.5.2 Subjektive Parameter zur Lebensqualität	21
2.5.3 Erfassung einer PTBS.....	23
2.5.4 Neurologische und körperliche Untersuchung	24

2.5.5	Der Wechsler Memory Scale-Test.....	24
2.5.6	Kontrollgruppe.....	27
2.5.7	MRT-Scan des Schädels.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Teilnehmende Patienten.....	29
3.2	Anamnese und erhobene Patientendaten.....	29
3.3	Subjektive Parameter zur Lebensqualität.....	34
3.4	Erfassung einer PTBS.....	40
3.5	Neurologische und körperliche Untersuchung.....	41
3.6	Der Wechsler Memory Scale-Test.....	43
3.7	MRT-Scan des Schädels.....	47
3.8	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	55
4	Diskussion.....	56
4.1	Das Anamnesegespräch.....	56
4.2	Die erhobenen Parameter.....	57
4.3	Der SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität.....	57
4.4	Die PTBS.....	61
4.5	Die körperliche und neurologische Untersuchung.....	63
4.6	Der Wechsler Memory Scale-Test.....	65
4.7	Die MRT-Untersuchung.....	66
4.8	Die Teilnehmerzahl.....	69
4.9	Ausblick.....	70
5	Zusammenfassung.....	72
6	Anhang.....	74
7	Literaturverzeichnis.....	100

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der AECC- und Berlin-Definition des ARDS	7
Tabelle 2: Die Glasgow Coma-Scale.....	15
Tabelle 3: Der SF-36.....	22
Tabelle 4: Basisdaten der Studienteilnehmer	30
Tabelle 5: Haupt- und Nebendiagnosen der untersuchten Patienten.....	31
Tabelle 6: Intensivmedizinische Scores.....	33
Tabelle 7: Intensivmedizinische und ECMO-spezifische Parameter	34
Tabelle 8: Ergebnisse des SF-36.....	35
Tabelle 9: Patienten mit Hinweis auf eine PTBS	41
Tabelle 10: Untersuchungsergebnisse der neurologischen Untersuchung.....	42
Tabelle 11: Ergebnisse des Wechsler Memory Scale-Tests.....	43
Tabelle 12: MRT-Ergebnisse.....	49
Tabelle 13: Korrelation zwischen MRT und PTBS-Fragebogen	51
Tabelle 14: Einfluss von Hämorrhagien auf die Entwicklung einer PTBS.....	52
Tabelle 15: Korrelation MRT-Befund mit ECMO- bzw. Beatmungsdauer.....	53
Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Hämorrhagien mit Beatmungs- und ECMO- Dauer.....	55
Tabelle 17: Der SAPS II.....	82
Tabelle 18: Der SOFA-Score.....	83
Tabelle 19: Beurteilung der Mortalität des errechneten APACHE II-Scores	83
Tabelle 20: Der Acute Physiology-Score.....	84
Tabelle 21: Chronic Health Points	85
Tabelle 22: Kriterienkatalog zur Organinsuffizienz beim Chronic Health Score.....	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Oxygenator-Membran.....	12
Abbildung 2: Schematische Darstellung einer v-a sowie einer v-v ECMO.....	14
Abbildung 3: Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36).....	36
Abbildung 4: Körperliche Rollenfunktion (SF-36).....	36
Abbildung 5: Körperliche Schmerzen (SF-36).....	37
Abbildung 6: Allgemeine Gesundheit (SF-36).....	37
Abbildung 7: Vitalität (SF-36).....	38
Abbildung 8: Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36).....	38
Abbildung 9: Emotionale Rollenfunktion (SF-36).....	39
Abbildung 10: Psychisches Wohlbefinden (SF-36).....	39
Abbildung 11: Fragenkomplex 13 des SF-36.....	40
Abbildung 12: Ergebnisse des PTBS-Tests IES-R.....	41
Abbildung 13: Logisches Gedächtnis I (Wechsler Memory Scale-Test).....	44
Abbildung 14: Logisches Gedächtnis II (Wechsler Memory Scale-Test).....	44
Abbildung 15: Verbale Paarerkennung (Wechsler Memory Scale-Test).....	45
Abbildung 16: Muster Positionieren (Wechsler Memory Scale-Test).....	45
Abbildung 17: Visuelle Wiedergabe I (Wechsler Memory Scale-Test).....	46
Abbildung 18: Räumliche Ergänzung (Wechsler Memory Scale-Test).....	46
Abbildung 19: Visuelle Wiedergabe II (Wechsler Memory Scale-Test).....	47
Abbildung 20: Anzahl der Patienten mit HACE und Schweregrade der HACE-Scores.....	47
Abbildung 21: Modifizierter HACE-Score der Patienten.....	48
Abbildung 22: Geringgradige Mikroblutungen.....	50
Abbildung 23: Mittelgradige Mikroblutungen.....	50
Abbildung 24: Massive Makro- und Mikrohäorrhagien.....	50
Abbildung 25: Zusammenhang zwischen MRT-Ergebnis und Entwicklung einer PTBS.....	52
Abbildung 26: Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen Häorrhagien und Beatmungsdauer.....	54

Abbildung 27: Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen Hämorrhagien und ECMO-Dauer.....	54
Abbildung 28: Unauffälliger MRT-Befund	95
Abbildung 29: Unauffälliger MRT-Befund	95
Abbildung 30: Pathologischer MRT-Befund	95
Abbildung 31: Unauffälliger MRT-Befund	95
Abbildung 32: Unauffälliger MRT-Befund	95
Abbildung 33: Unauffälliger MRT-Befund	95
Abbildung 34: Unauffälliger MRT-Befund	96

Abkürzungsverzeichnis

AECC	American-European Consensus Conference
ALI	<i>acute lung injury</i> , akuter Lungenschaden
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i> , akutes Lungenversagen
BGA	Blutgasanalyse
CS	Creatin
CSI	<i>chemical shift imaging</i> , farbkodierte Darstellung der Verteilung eines Metaboliten in der Magnetresonanz-Tomografie
CT	Computertomografie
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> , Diffusions-Tensor-Bildgebung
ECCO ₂ -R	<i>extracorporeal CO₂-removal</i> , extrakorporale Kohlendioxidentfernung
ECMO	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i> , extrakorporale Membranoxygenierung
FiO ₂	<i>fraction of inspired oxygen</i> , inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma-Scale
H1N1	Influenza-A-(H1N1), Grippevirus des Subtyp H1N1
HACE	<i>high-altitude cerebral edema</i> , Höhenhirnödem
ICUAW	<i>intensive care unit acquired weakness</i> , erworbene Muskelschwäche des kritisch Kranken
IES-R	Impact of Event Scale - Revised
MH	Mikrohämorrhagie(n)
MRT	Magnetresonanz-Tomografie
NAA	N-Acetylaspartat
PCWP	<i>pulmonary capillary wedge pressure</i> , pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PEEP	<i>positive endexpiratory pressure</i> , positiver endexpiratorischer Druck
pO ₂	<i>partial pressure of oxygen</i> , Sauerstoffpartialdruck
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
SAPS	Simplified Acute Physiology-Score
SF-36	Short-Form-36 Health Survey
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SWI	<i>susceptibility weighted imaging</i> , suszeptibilitätsgewichtete Bildgebung
TA	<i>time of acquisition</i> , Akquisitionszeit
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
v-a	veno-arteriell
v-v	veno-venös

1 Einleitung

Die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (*veno-venous extracorporeal membrane oxygenation*, v-v ECMO) ist ein maschinelles Lungenersatzverfahren, das als Ultima ratio bei Patientinnen und Patienten¹ mit einem schweren akuten Lungenversagen (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS) eingesetzt werden kann, wenn trotz aller konventionellen Therapieoptionen des ARDS wie Intubation und maschineller Beatmung, negativer Flüssigkeitsbilanzierung oder Lagerungsmanövern (z.B. Bauchlagerung, *prone positioning*) kein suffizienter Gasaustausch mehr erreicht wird und eine lebensbedrohliche Hypoxämie persistiert (DGAI 2017). Sie wird bei rein respiratorischem Versagen mit erhaltener kardialer Pumpfunktion eingesetzt, denn eine suffiziente Auswurfleistung ist essentiell, um während der extrakorporalen Therapie eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten.

Der Gasaustausch wird bei diesem Verfahren mittels einer Zentrifugalpumpe und eines Membranoxygenators extern des Körpers vollzogen. Hierzu wird das Blut über großlumige Kanülen aus der *Vena femoralis* / *Vena cava inferior* drainiert, maschinell oxygeniert, decarboxyliert und anschließend meist über die *Vena jugularis interna*, seltener die kontralaterale *Vena femoralis* wieder zurückgeführt (DGAI 2017; Oczenski 2017). Die Funktionsweise des Gasaustauschprozesses entspricht im Wesentlichen der menschlichen Lunge, denn die beiden Phasen Blut und Gas bleiben während des gesamten Vorganges getrennt.

Die ECMO stellt keine Therapie im eigentlichen Sinne dar; es wird vor allem Zeit für eine Rekonvaleszenz des Lungenparenchyms gewonnen, denn durch den extrakorporal durchgeführten Gasaustausch ermöglicht sie eine Reduktion hoher Beatmungsdrücke und Tidalvolumina, die aufgrund des ARDS eigentlich erforderlich wären. Gattinoni et al. (2016) postulieren, dass die mechanische Belastung der Lunge bei der maschinellen Ventilation insbesondere durch die Parameter *driving pressure*², Tidalvolumen, Atemfrequenz und den Inspirationsflow konstituiert wird, da diese einen exponentiellen Druckanstieg in den Alveolen bewirken. Mittels v-v ECMO kann nun ein lungenprotektives Beatmungsregime durchgeführt und somit das Risiko eines potentiellen Baro- und / oder Volutraumas vermieden

¹ Im Folgenden wird der männliche Plural verwendet. Selbstverständlich sind sowohl Patientinnen als auch Patienten gemeint. Auch wird bei der Beschreibung einzelner Patientenergebnisse in dieser Studie stets die männliche Form verwendet, um bei deutlich weniger weiblichen Probanden keinen Rückschluss auf die Identität zu ermöglichen.

² Als *driving pressure* wird der Druckgradient zwischen dem endinspiratorischen und -expiratorischen Atemwegsdruck bezeichnet, also die Differenz zwischen Plateaudruck und PEEP (s. Fußnote 3). Das Tidalvolumen wird so individuell an das reduzierte funktionale Lungenparenchym angepasst, was eine lungenprotektivere Beatmung ermöglicht als das errechnete Volumen einer gesunden Lunge zu nutzen. Der *driving pressure* kann somit als Surrogatparameter der pulmonalen Compliance betrachtet werden (Amato et al. 2015). Die aktuellen Leitlinien empfehlen einen *driving pressure* von ≤ 15 cm H₂O während extrakorporaler Verfahren (DGAI 2017).

werden. Auch die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen nationaler wie internationaler Leitlinien empfehlen niedrige Tidalvolumina (4 - 7 ml pro kg ideales Körpergewicht), niedrige inspiratorische Plateaudrücke (< 30 cm H₂O), einen individuell angepassten PEEP³ sowie einen angepassten *driving pressure* (ARDS Network 2000; Amato et al. 2015; DGAI 2017; ELSO 2017).

Die Mortalität in Deutschland für die v-v ECMO bei adulten Patienten lag im Jahr 2014 bei 58 %, international bei etwa 40 % (Bellani et al. 2016; Karagiannidis et al. 2016). Dem Erreichen dieser Raten liegt jahrelange Forschungsarbeit zugrunde. Erste Studien zur ECMO als Lungenersatzverfahren, zunächst in Form eines kardiopulmonalen Bypasses, wurden bereits in den 1970er Jahren publiziert. Der Beginn der Anwendung war jedoch extrem problembehaftet und mehrere Studien mussten wegen zahlreicher Komplikationen und Ineffektivität abgebrochen werden (Meinhardt und Quintel 2002). So wurde etwa eine der ersten groß angelegten multizentrischen Studien zur Therapie des ARDS mittels ECMO vorzeitig beendet, die Zapol et al. (1979) im Studienzeitraum 1974 - 1976 mit 92 Patienten in den USA durchführten, da diese keinen Überlebensvorteil für die ECMO zeigen konnte und in beiden Gruppen weniger als zehn Prozent der Patienten überlebten.

Gattinoni et al. (1980) publizierten erstmals eine Studie, die einen Nutzen dieser Therapie aufzeigen konnte, nunmehr mit dem Konzept einer veno-venösen Variante der ECMO, bei der die Decarboxylierung im Vordergrund stand (*extracorporeal CO₂-removal, ECCO₂-R*), während zuvor der Fokus auf einem möglichst hohen Sauerstoff-Transfer gelegen hatte. Bei dem mittels ECCO₂-R modifizierten Behandlungskonzept war das primäre Ziel, ventilatorassoziierte Lungenschäden durch nun ermöglichte minimale Ventilation zu vermeiden. Mit 1 - 2 Litern Blutflussrate pro Minute bzw. 25 % des Herzzeitvolumens war ein deutlich niedrigerer Blutfluss möglich als beim veno-arteriellen Verfahren. Es konnten mit diesem Verfahren Überlebensraten von über 50 % erreicht werden.

Der 2009 publizierte CESAR-Trial ist die bislang einzige randomisierte kontrollierte Studie an adulten Patienten mit einem ARDS nach der AECC-Definition (s. Punkt 2.1.1), in der eine konservative Therapie mit dem extrakorporalen Verfahren verglichen wurde. Sie zeigte erstmals einen Überlebensvorteil der ECMO-Therapie. Allerdings wies sie methodische Mängel auf, da nicht eindeutig geklärt werden konnte, ob das Extrakorporalverfahren oder

³ Der PEEP (*positive endexpiratory pressure*) bezeichnet bei der Beatmung einen künstlich in der Lunge erzeugten positiven Druck am Ende der Expiration. Bei der physiologischen Atmung wird dieser durch den Glottisschluss in der Lunge aufrechterhalten (Ashbaugh et al. 1967; Watson 1962). Im Rahmen einer Beatmungstherapie kann am Respirator ein extrinsischer PEEP eingestellt werden, um die Oxygenierung zu verbessern und einer Atelektasenbildung vorzubeugen.

die Therapie in einem Zentrum mit ausgewiesener Expertise den eindeutigen Behandlungserfolg erbracht hatte (Peek et al. 2009).

2018 wurden die Ergebnisse des EOLIA-Trials publiziert. Laut Studienhypothese sollte ein klarer Behandlungsvorteil, gemessen an der Reduktion der Mortalität um ca. 20 % der v-v ECMO gegenüber konventioneller mechanischer Ventilationsstrategien, aufgezeigt werden. Das Ergebnis konnte allerdings nicht den erwarteten signifikanten Vorteil der ECMO zeigen ($p = 0,07$). Dennoch erzielte die Studie eine um 11 % reduzierte 60-Tage Mortalität bei Einsatz der ECMO im Gegensatz zu ausschließlicher mechanischer Ventilation. Methodisch fragwürdig, jedoch klinisch gerechtfertigt, wechselten 35 Patienten aus der konventionellen Gruppe bei Indikation zur ECMO-Anlage in die ECMO Gruppe; 15 dieser Patienten überlebten. Zusätzlich konnte in der ECMO Gruppe durch die lungenprotektive Beatmung eine um 66 % reduzierte mechanische Belastung auf das Lungenparenchym nachgewiesen werden, die durch das Extrakorporalverfahren ermöglicht wurde. Durch die Wechsel der Patienten aus der konventionellen in die ECMO-Gruppe im Sinne einer Rescue-Therapie konnte zudem aufgezeigt werden, dass die ECMO einen Zeitgewinn im Heilungsprozess verschafft, denn es ist unwahrscheinlich, dass diese 15 Patienten ohne die ECMO überlebt hätten (Combes et al. 2018; Gattinoni et al. 2018).

Vor Beginn der Covid-Pandemie existierten deutschlandweit 85 Kliniken, die eine ECMO-Therapie durchführen können, mit bereits deutlich steigender Anzahl an Behandlungen. Lag die Inzidenz zur v-v ECMO 2007 noch bei 1,0 / 100.000 Einwohner pro Jahr, war sie im Jahr 2014 bereits auf 3,5 / 100.000 gestiegen (Karagiannidis et al. 2016; Quintel et al. 2016; ARDS Netzwerk 2019). Quintel et al. (2016) sprechen gar von einer deutschen ECMO-Inflation.

Auf den anästhesiologischen Intensivstationen der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) werden seit über 25 Jahren Patienten mittels v-v ECMO behandelt. 55,9 % dieser Patienten überlebten auf diese Weise das Lungenversagen im Zeitraum 2011 bis 2013 (Mortalität 2011: 37,5 %; 2012: 38,1 %; 2013: 56,3 %) und konnten nach durchschnittlich 19,8 Tagen die Intensivstation wieder verlassen, um entweder zur Weiterbehandlung auf andere Stationen oder in externe Krankenhäuser verlegt zu werden.

Trotz aller Behandlungserfolge und technischen sowie intensivmedizinischen Fortschritte ist dieses Verfahren hochgradig komplex und birgt viele technische und klinische Komplikationen wie etwa Thrombembolien, Hämolyse, Blutungen, Hypovolämie, Diskonnektion oder Dislokation der Kanülen. Auch Langzeitkomplikationen wie eine generalisierte muskuläre

Inaktivitätsatrophie als Resultat einer längeren intensivmedizinischen Behandlung, Einschränkungen der Lebensqualität sowie Funktionseinschränkungen im Alltag oder auch psychische Folgen bis hin zu einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) können auftreten (Maercker 2013; DGAI 2017; ELSO 2017; Oczenski 2017).

Für ehemalige v-v ECMO-Patienten liegen bislang jedoch nicht ausreichend wissenschaftliche Daten vor, aufgrund derer konklusive Schlüsse über den Langzeitverlauf gezogen werden können. Insbesondere für die Parameter Gesundheitszustand und Lebensqualität ehemaliger v-v ECMO-Patienten besteht noch Forschungsbedarf (Bellani et al. 2016). Dazu soll diese Arbeit einen Beitrag leisten.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, im Rahmen einer klinisch prospektiven Pilotstudie Patienten zu untersuchen, die in den Jahren 2011 bis 2013 auf den anästhesiologischen Intensivstationen der UMG eine v-v ECMO erhalten hatten. Es sollten Langzeitergebnisse dieser Behandlung bezüglich der kognitiven und körperlichen Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und des allgemeinen Gesundheitszustands zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung beschrieben werden.

Auch bei letztlich gutem intensivmedizinischen Behandlungsergebnis gehen durch das akute Lungenversagen einer ECMO-Therapie häufig Hypoxämien unterschiedlicher Zeitspannen voraus. So sollte ebenfalls untersucht werden, ob sich zerebrale strukturelle Veränderungen durch diesen temporären Sauerstoffmangel ergeben haben. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Neuroradiologie der UMG (Direktor: Prof. Dr. med. Christian Riedel) wurde daher zusätzlich von jedem Patienten zum Zeitpunkt der klinischen Nachuntersuchung eine MRT-Untersuchung des Neurocraniums angefertigt, um potentielle zerebrale Veränderungen darzustellen.

Eine Nachuntersuchung ehemaliger v-v ECMO-Patienten, die eine Untersuchung auf körperliche, neuropsychologische und kognitive Schädigungen sowie zusätzlich bildgebende Verfahren (MRT-Scan) beinhaltet, ist bislang nicht beschrieben. Ebenfalls sollte diese Pilotstudie als Basis für weitere Forschungsvorhaben dienen.

1.1 ARDS

1.1.1 Entwicklung des ARDS-Begriffs

Das ARDS beschreibt eine lebensbedrohliche Insuffizienz des pulmonalen Gasaustausches. Daraus resultieren eine schwere Hypoxämie, Hyperkapnie und respiratorische Azidose, welche im Extremfall innerhalb weniger Stunden zu einer globalen respiratorischen De-

kompensation führen können (Schmid und Philipp 2011; DGAI 2017). Die Mortalität des ARDS liegt konstant bei etwa 40 % (The ARDS Definition Task Force 2012; Bellani et al. 2016).

Zum ersten Mal wurde das ARDS im Jahre 1967 von Ashbaugh et al. beschrieben, zunächst noch als *adult respiratory distress syndrome*. David G. Ashbaugh (1967) stellte bei 12 seiner Patienten die gleichen Symptome fest. Diese waren eine plötzlich einsetzende Dys- / Tachypnoe, diffuse Lungeninfiltrate im Röntgen-Thorax, eine verschlechterte Lungencompliance und Hypoxämie.

Wie bereits 1967 beschrieben, handelt es sich beim ARDS nicht um eine eindeutige und klar definierbare Erkrankungsentität, sondern vielmehr um ein Syndrombild, welches trotz multifaktorieller Genese eher uniformer Ausprägung ist (Zambon und Vincent 2008). Gerade deshalb entstand die klinische wie wissenschaftliche Notwendigkeit einer einheitlichen Definition und einheitlicher Diagnosekriterien (Bernard et al. 1994). Doch erst im Jahre 1994 einigte man sich offiziell und weltweit im Rahmen der amerikanisch-europäischen Konsensuskonferenz (American-European Consensus Conference, AECC) darauf, den seit 1967 gebräuchlichen Begriff des ARDS für das akute Lungenversagen zu verwenden. Ashbaugh et al. hatten den Terminus *adult* gewählt, um das ARDS vom IRDS, dem *infant respiratory distress syndrome*, abzugrenzen, dessen Pathogenese eine andere ist⁴. So wurde die Nomenklatur im Rahmen dieser Konferenz von *adult* zu *acute* (Bernard et al. 1994; Ware und Matthay 2000) geändert.

Da das klinische Bild einer Lungenschädigung sowohl in seinen Schweregraden als auch in seinem Ausmaß variiert, wurde das Krankheitsbild im Rahmen dieser Konferenz noch genauer definiert, und zwar anhand des Oxygenierungsindex. Der Oxygenierungsindex, auch „Horovitz Index“ genannt, beschreibt die Funktionalität der Lunge in einer ihrer Teilfunktionen, der Oxygenierung. Er ist definiert durch den Quotienten aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck ($p\text{aO}_2$) und der inspiratorischen Sauerstofffraktion (FiO_2) (Horovitz 1974). Anhand dieses Quotienten kann jedoch keine Aussage über die Dekarboxylierungsfunktion oder die strukturelle Schädigung des Lungenparenchyms getroffen werden.

So wurden konkrete AECC-Kriterien für die Diagnose ARDS festgelegt, die einen akuten Beginn der Erkrankung definierten, ebenso wie bilaterale Lungeninfiltrate in der posterior-anterioren Thorax-Röntgenaufnahme. Weitere Kriterien für die Diagnose ARDS waren ein

⁴ Das IRDS beschreibt eine respiratorische Insuffizienz unreifer Neonaten aufgrund insuffizienter Surfactantproduktion durch die Pneumozysten Typ II. Aufgrund des Surfactantmangels kommt es zu Atelektasen mit alveolärer Minderbelüftung. Daraus resultieren unphysiologisch hohe intrapulmonale Drücke, die zu intrapulmonalen Epithelläsionen mit Plasmaaustritt führen, was die Diffusion noch zusätzlich erschwert. Im Verlauf bildet sich das histologische Bild hyaliner Membranen (Jobe 1983; Smith et al. 2010).

pulmonalkapillärer Verschlussdruck (*pulmonary capillary wedge pressure*, PCWP) < 18 mmHg, wobei eine kardiale Genese des Lungenödems ausgeschlossen sein musste, und ein Oxygenierungsindex von ≤ 200 mmHg unabhängig von der Höhe des angewandten PEEP. Ein Oxygenierungsindex von 200 bis 300 mmHg wurde als eine leichte Form des akuten Lungenschadens (*acute lung injury*, ALI) definiert (Bernard et al. 1994).

Im Jahre 1998 erfolgte eine zweite Konsensuskonferenz der gleichen Arbeitsgruppe. Um durch Studien neue Therapiemethoden entwickeln und testen zu können, forderte diese unter anderem eine weltweite Zusammenarbeit, denn das ARDS verursachte zu diesem Zeitpunkt einen enormen Bedarf an personellen und finanziellen Mitteln und begründete so die Notwendigkeit gezielter Forschung. Die Konferenz ergab jedoch wenige konkrete Ergebnisse (Artigas et al. 1998).

Im Jahre 2011 wurde die Definition des ARDS erneut aktualisiert. Eine von den größten intensivmedizinischen Fachgesellschaften (European Society of Intensive Care Medicine, American Thoracic Society, Society of Critical Care Medicine) zusammengestellte Experten­gruppe reformierte die bis dato angewandte ARDS-Definition. Diese vollständig überarbeitete Definition wurde nach dem Ort der Konferenz benannt und ist als die aktuell weltweit gültige Berlin-Definition des ARDS bekannt (The ARDS Definition Task Force 2012). Gemäß der neuen Berlin-Definition liegt ein ARDS vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- „Beginn: innerhalb einer Woche nach einem akuten Ereignis oder neu aufgetretene oder verschlechterte respiratorische Symptome
- Bildgebung (Röntgen-Thorax oder CT-Thorax): bilaterale Verdichtungen, die sich nicht allein durch Pleuraerguss, Pneumothorax oder Rundherde erklären lassen; auch ein kardiales Lungenödem muss ausgeschlossen sein
- Ursache des Ödems: Lungenversagen nicht ausschließlich durch eine akute Herzinsuffizienz oder Volumenüberlastung zu erklären (bei fehlenden Risikofaktoren ist das Vorliegen eines hydrostatischen Ödems durch beispielsweise Echokardiografie auszuschließen)
- Oxygenierung: Es werden drei Schweregrade unterschieden:
 - mild: $pO_2 / FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg} > 200 \text{ mmHg}$ bei $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - moderat: $pO_2 / FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg} > 100 \text{ mmHg}$ bei $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
 - schwer: $pO_2 / FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ mit $PEEP \geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ “ (The ARDS Definition Task Force 2012).

Der Terminus ALI für die milde Verlaufsform entfällt. Die Berlin-Definition ebnete den Weg für eine einheitliche Definition, die bis heute angewandt wird.

Tabelle 1: Vergleich der AECC- und Berlin-Definition des ARDS

Die Tabelle zeigt die Unterschiede zwischen der alten AECC-Definition des ARDS aus dem Jahr 1994 und der neuen Berlin-Definition von 2012. Die größere Exaktheit der Definition wird deutlich (modifiziert nach Hecker et al. (2012)).

	AECC-Definition (1994)	Berlin-Definition (2012)
Zeitlicher Verlauf	Akuter Beginn	Akuter Beginn, neu aufgetretene oder progrediente Symptome innerhalb einer Woche
Röntgen-Thorax	Bilaterale Infiltrate	Bilaterale Infiltrate, die sich nicht (ausschließlich) durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder Rundherde erklären lassen
Ursache des Lungenödems	PCWP < 18 mmHg oder alternativ ausgeschlossene Linksherzinsuffizienz	Respiratorisches Versagen nicht auf dem Boden von Herzversagen oder Volumenüberschuss; weitere Untersuchungen zum Ausschluss eines hydrostatischen Ödems sind erforderlich
Oxygenierung	ALI: $pO_2/FiO_2 < 300$ mmHg ARDS: $pO_2/FiO_2 < 200$ mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • mildes ARDS: $pO_2 / FiO_2 \leq 300$ mmHg > 200 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H₂O • moderat: $pO_2 / FiO_2 \leq 200$ mmHg > 100 mmHg bei PEEP ≥ 5 cm H₂O • schwer: $pO_2 / FiO_2 \leq 100$ mmHg mit PEEP ≥ 5 cm H₂O

1.1.2 Ätiologie des ARDS

Nach heutigem Wissensstand ist die Entstehung und Entwicklung des ARDS multifaktoriell. Das ARDS ist noxenunspezifisch. In der Pathogenese wird unterschieden zwischen direkter und indirekter Schädigung der Lunge, wobei die direkte als Ursache dominiert. Die häufigsten Ätiologien sind hier eine Pneumonie sowie Aspiration. Seltener sind Lungenkontusionen, Inhalation von hyperbarem Sauerstoff, Beinaheertrinken, Fettembolie oder ein Inhalationstrauma ursächlich.

Grund für ein ARDS nach einer indirekten Lungenschädigung ist in 40 % der Fälle die Sepsis. Aber auch Polytrauma, Schock, eine disseminierte intravasale Koagulopathie, Verbrennung, akute Pankreatitis, Medikamente oder ein fulminanter Verlauf der Malaria tropica können Auslöser sein (ELSO 2017; Oczenski 2017).

Ob genetische Faktoren beim ARDS eine Rolle spielen, ist aktuell Gegenstand der Forschung (Morrell et al. 2017; Feng et al. 2019). So brachten beispielsweise einige Studien

genetische Variationen des Fas-Gens (CD95), das als Modulator für entzündliche Prozesse und Apoptose im Körper fungiert, mit erhöhter Anfälligkeit für ein ARDS in Verbindung (Glavan et al. 2011; Herrero et al. 2019).

1.1.3 Pathogenese des ARDS

Die Pathogenese verläuft für die meisten Auslöser ähnlich und lässt sich in die drei Stadien exsudative (akute), frühe proliferative (subakute) und eine späte proliferative (chronische) Phase einteilen.

Zu Beginn des ARDS entwickelt sich im Rahmen der exsudativen Phase eine überschießende Immunreaktion des Lungenparenchyms. Daraufhin bildet sich eine gesteigerte Kapillarpermeabilität und infolgedessen ein interstitielles Lungenödem aus. Einwandernde Granulozyten begünstigen eine Ödementwicklung durch Freisetzung von lytischen Enzymen und Sauerstoffradikalen im Sinne eines *oxydative burst*. Der Patient imponiert in diesem Stadium klinisch durch zunehmende Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Unruhe und/oder Verwirrtheit als frühe Anzeichen einer Hypoxämie.

Durch diese angestoßenen Entzündungsprozesse wandern in der frühen proliferativen Phase noch zusätzliche Entzündungsmediatoren ein. Dies steigert die inflammatorische Reaktion, bewirkt eine Intimaproliferation und verstärkt die kapilläre Schrankenstörung, wodurch sich alveoläre Ödeme ausbilden. Durch voranschreitende Zellnekrosen kann nicht mehr ausreichend Surfactant gebildet werden und das Alveolarepithel geht zugrunde mit daraus resultierenden Mikroatelektasen, die nicht mehr am Gasaustausch teilnehmen (Bachofen und Weibel 1982; Bein et al. 2007). Eine reduzierte Lungencompliance mit verminderten Lungenvolumina entwickelt sich und die nicht ventilierten, aber noch perfundierten Areale resultieren in einem Rechts-Links-Shunt. Radiologisch zeigt sich zunächst ein geringes Korrelat. Erste pathologische Befunde im Röntgen-Thorax können erweiterte Hilusgefäße oder eine beginnende diffuse bilaterale Verschattung sein, die auf alveoläre Infiltrationen hinweist. Charakteristisch für ein ARDS sind zudem fehlende Pleuraergüsse und eine ausbleibende Veränderung der Herzgröße (Ware und Matthay 2000).

Überlebt der Patient dieses Stadium, kommt es im Rahmen des Selbstheilungsprozesses der Lunge in der späten proliferativen Phase zu einer Zellproliferation. Zelldetritus und Fibrin werden durch Kollagenfibrillen ersetzt und es bildet sich verstärkt funktionsloses narbiges Bindegewebe bis hin zu einer generalisierten Lungenfibrose. Dadurch wird die Diffusionsstrecke zwischen Blut und Luft vergrößert, was die Oxygenierung und die Decarboxylierung des Blutes zusätzlich einschränkt. Für die meisten Fälle ist dieser Prozess als irreversibel

beschrieben, was in der Regel in eine dauerhafte respiratorische Insuffizienz mündet (Bachofen und Weibel 1982; Ware und Matthay 2000).

1.1.4 **Behandlungsergebnisse nach ARDS**

Studienergebnisse zur Mortalität des ARDS variieren sehr stark. Es finden sich Angaben zwischen 10 und 90 % (Bernard et al. 1994; Zambon und Vincent 2008; Zapol et al. 1979). Dies ist nicht zuletzt dem Umstand geschuldet, dass lange Zeit keine einheitlichen Diagnose- und Definitionskriterien zur Verfügung standen. Beispielsweise war es Zambon und Vincent (2008) in einer großen vergleichenden Studie nicht möglich, die Schwere des ARDS aus 173 Studien aus den Jahren 1994 bis 2006 miteinander zu vergleichen, da zu viele verschiedene Messskalen (*severity scores*) angewendet wurden.

Frühe Identifikation und konsequente Anwendung von Therapiealgorithmen sind absolut unverzichtbar, um ein gutes Behandlungsergebnis zu erreichen (Luedike et al. 2014; Fichtner 2018). Ungünstige Prognosefaktoren sind ein hohes Alter, Traumata, eine vorherige Corticosteroidtherapie, ein arterieller pH < 7,22 oder ein insgesamt hoher Krankheitsschweregrad (ermittelt anhand des SAPS II, Simplified Acute Physiology II-Score) zum Zeitpunkt der Manifestation des ARDS (Brun-Buisson et al. 2004; ELSO 2017).

Nach einem schweren ARDS persistieren oft dauerhafte respiratorische und/oder neurologische Schäden. Die daraus resultierenden Einschränkungen im Alltag führen bei überlebenden ARDS-Patienten oft zu einer reduzierten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Davidson et al. 1999; Hopkins et al. 2005; Lindén et al. 2009).

1.1.5 **PTBS nach ARDS**

Nach Durchleben einer lebensbedrohlichen Krankheit wie dem ARDS und konsekutiven, teils langwierigen Therapien und invasiven Maßnahmen entwickeln manche Patienten eine PTBS.

Davidson et al. (1999) fanden in ihrer Studie heraus, dass das ARDS eine weitaus höhere Belastung für die Psyche des Patienten darstellen kann als vergleichbar schwere Erkrankungen wie Sepsis oder Polytrauma. Die Lebensqualität und die Unabhängigkeit der Patienten im alltäglichen Leben zeigten sich im Vergleich zur Kontrollgruppe oft deutlich reduziert. Ins breite Interesse der Öffentlichkeit rückte die PTBS erstmals im Zuge des Ersten Weltkrieges. Etwa 600.000 deutsche Soldaten hatten im Krieg schwere traumatische Schäden erlitten, was damals als „Kriegsneurose“, „Kriegszitterer“ oder mit dem englischen

Terminus *bomb-shell disease* (Maercker 2013) bezeichnet wurde. Diese Zahl umfasst allerdings nur die offiziell registrierten Diagnosen. Die Dunkelziffer dürfte noch wesentlich höher gewesen sein. Diesen Patienten wurde damals eine labile Persönlichkeit unterstellt. Es dauerte in Deutschland bis in die 60er Jahre, bis man eine Traumatisierung auf dem Boden eines Schlüsselerlebnisses als Grund für die Symptome anerkannte (Pross 1988; Bergmann und Jucovy 1995).

Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften definieren heute die PTBS als eine Folgereaktion auf traumatische Ereignisse wie etwa das Erfahren von Gewalt, Krieg, Gefangenschaft in einem Konzentrationslager, Natur- oder durch Menschen verursachte Katastrophen, Unfälle oder auch die Diagnose bzw. das Durchleben einer lebensbedrohlichen Krankheit (Flatten et al. 2011). Der Ausprägungsgrad kann von Patient zu Patient enorm variieren. Sie tritt in der Regel innerhalb von sechs Monaten nach dem Ereignis auf und ist gekennzeichnet durch Symptome der Intrusion (Wiedererleben, auch im Schlaf, *flashbacks*), Vermeidung (Unterdrückung, z.B. Vermeidung von Orten, eher phobischer Charakter) bzw. Betäubung / *numbing* (Entfremdung, sozialer Rückzug, eher Dämpfung der Affektivität, emotionale Abgestumpftheit) oder auch einer Übererregung (herabgesetzte Reaktions- / Erregungsschwelle, Reizbarkeit, Schreckhaftigkeit) (Maercker 2013).

Gedanken können einen Großteil des Tages ausschließlich um das traumatisierende Ereignis kreisen und damit die Lebensqualität massiv einschränken. Damit verbunden sind oft Gefühle von Wut, Scham, Hilflosigkeit, Trauer, aber auch emotionale Abgestumpftheit oder die Frage nach der eigenen Schuld. Nicht selten entwickelt sich in dieser Folge auch eine Somatisierungsstörung bis hin zu einer vermehrten Anfälligkeit für Krankheiten wie Hypertonie oder chronische Schmerzsyndrome (Yehuda 2002).

Eine PTBS nach ARDS ist vielfach zu beobachten, die Genese wird als multifaktoriell angenommen (Kapfhammer et al. 2004). Steltzer und Tatschl (2003) postulieren gar einen klaren Zusammenhang zwischen ARDS und PTBS. So kämen nicht nur ein intensivstationärer Aufenthalt oder eine schwere Erkrankung allgemein als ursächlich infrage, sondern dem ARDS sei per se ein substantieller Anteil an physischen und psychischen Beeinträchtigungen zuzuschreiben.

1.2 ECMO

1.2.1 Indikation

Die Indikation für die Implantation einer v-v ECMO bei adulten Patienten ist laut deutscher Leitlinie eine persistierende Hypoxämie ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) bei grundsätzlich reversibler Grunderkrankung nach Ausschöpfung aller, auch supportiven, Maßnahmen wie etwa Intubation und maschinelle Beatmung, negative Flüssigkeitsbilanzierung oder Bauchlage (DGAI 2017).

Die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) formulierte in ihren Leitlinien (2017) die Erwägung der Implantation einer ECMO bei respiratorischer Insuffizienz mit persistierender Hypoxämie bei einem Mortalitätsrisiko von 50 % (assoziiert mit einem $\text{pO}_2 / \text{FiO}_2 < 150$, bei einer $\text{FiO}_2 > 90 \%$) und bei einem Risiko $\geq 80 \%$ (assoziiert mit einem $\text{pO}_2 / \text{FiO}_2 < 100$, bei einer $\text{FiO}_2 > 90 \%$) die Indikation. Auch die Intubationspflichtigkeit eines Patienten, der zur Lungentransplantation gelistet ist, stellt eine Indikation zur ECMO dar.

Ein fakultativ zusätzliches Kriterium ist das dauerhafte Absinken des pH-Wertes unter 7,25, wenn die metabolische Kompensationsfähigkeit einer respiratorischen Azidose erschöpft ist. Jedoch gilt es bei der Indikationsstellung, den medizinethischen Grundsatz der *expected good quality of life*, der ein realistisch zu erwartendes gutes neurologisches Behandlungsergebnis beschreibt (Meinhardt und Quintel 2002), in jedem einzelnen Fall abzuwägen.

1.2.2 Verfahren/Ablauf

Bei der v-v ECMO werden mittels einer Zentrifugalpumpe und eines Membranoxygenators Kohlendioxid mittels Diffusion aus dem Blut eliminiert sowie Sauerstoff angereichert und dem Patienten wieder zugeführt (Abb. 1, mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlags (schriftliche Genehmigungen für alle Graphiken siehe Anhang 12, ab S. 99)).

Hierzu werden großlumige Kanülen (20 - 25 F) in der *Vena femoralis / Vena cava inferior* (Drainagekanüle) und der *Vena jugularis interna* (Reperfusionsskanüle) platziert (Schmid und Philipp 2011; DGAI 2017). Im Membranoxygenator fließt das Patientenblut entlang einer gasdurchlässigen Membran. Gleichzeitig wird ein angefeuchtetes und erwärmtes Sauerstoff- / Luftgemisch durch die Membranlung geleitet. Durch permeable Hohlfasern in der Oxygenatormembran erfolgt der Gastransport durch freie Diffusion entlang des Konzentrationsgradienten, der durch die Partialdruckunterschiede von Kohlendioxid und Sauerstoff im Blut (Blutseite) und im Frischgas (Gasseite) gebildet wird. So steht das Blut in stetigem

Kontakt zum Gas, ohne dass eine Vermischung der beiden Phasen erfolgt. Während die Blut-Luft-Schranke in der Lunge durch Alveolarepithel, Kapillarendothel und Basallamina gebildet wird, übernimmt im Oxygenator die Oxygenatormembran diese Funktion. Ein Wärmetauscher gleicht vor der Rückführung des Blutes in den Körper den durch das extrakorporale Verfahren entstandenen Wärmeverlust aus (Lewandowski 2000; Schmid und Philipp 2011; Oczenski 2017).

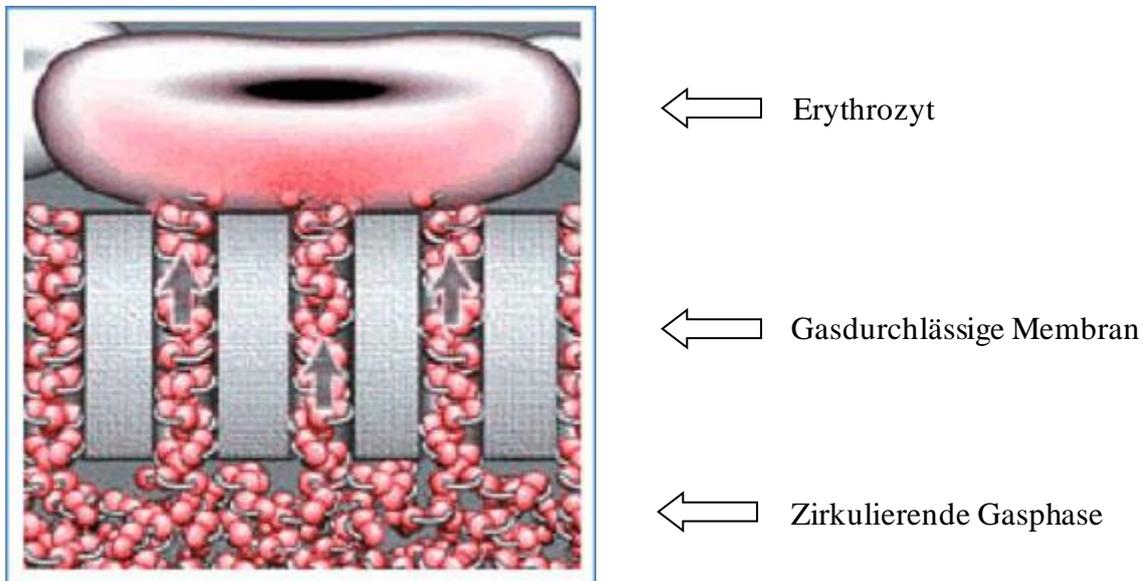


Abbildung 1: Die Oxygenator-Membran

Schematische Darstellung des Gasaustausches zwischen Erythrozyt und der zirkulierenden Gasphase in der Oxygenator-Membran durch die gasdurchlässigen Hohlfasern der Membran (Schmid und Philipp 2011).

Die maschinelle Ventilation kann während der Therapie durch ein lungenprotektives Beatmungsmuster erfolgen. Eine (weitere) ventilatorassoziierte Lungenschädigung mit hohen Beatmungsdrücken und / oder Tidalvolumina und die konsekutiven negativen Effekte auf weitere Organsysteme sollen so vermieden werden. In der Literatur existiert kein einheitlicher Konsens bezüglich der Respiratoreinstellung während der ECMO. So hat jedes ECMO-Zentrum im Regelfall sein eigenes Beatmungsregime, das von einem *resting lung approach* mit minimaler Ventilation, möglichst niedrigen Beatmungsfrequenzen und niedrigem PEEP bis zu einem *open lung approach* mit hohem PEEP, möglichst kleinem Tidalvolumen und niedrigen Plateaudrücken reicht. In den meisten Regimen finden sich allerdings Einstellungen wie BIPAP / APRV (*bilevel positive airway pressure / airway pressure release ventilation*) als Beatmungsform, ein möglichst niedriger Inspirationsdruck < 28 mbar, ein adäquat hoher PEEP mit 10 - 20 mbar, eine möglichst kleine Druckamplitude (*driving pressure*), eine möglichst niedrige Beatmungsfrequenz und ein Tidalvolumen von 3 bis

≤ 6 ml/kg Körpergewicht bezogen auf das Idealgewicht des Patienten (Terragni et al. 2009; Oczenski 2017).

Immer wieder (allerdings in wechselnder Quantität) auftretende technische wie klinische Komplikationen sind beispielsweise Thrombembolien bei insuffizienter Antikoagulation, das Ansaugen der Kanüle an eine Gefäßwand bei Hypovolämie, Diskonnektion oder Dislokation der Kanülen, Abknicken der Schläuche oder auch Blutungen aus der Punktionsstelle oder intrakraniell durch die erforderliche konstante Gerinnungshemmung, denn während der ECMO besteht durch den stetigen Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen potentiell das Risiko einer Thrombenbildung. So erfolgt zusätzlich zur antikoagulatorisch wirksamen Beschichtung der Schläuche im Regelfall eine systemische Heparinisierung mit unfraktioniertem Heparin. In manchen Zentren werden außerdem 100 mg Azetylsalizylsäure zur Thrombozytenaggregationshemmung verabreicht (Lewandowski 2000; ELSO 2017; Oczenski 2017).

Galten bis vor wenigen Jahren noch maligne Erkrankungen, Immunsuppression, Multiorganversagen oder intrazerebrale Blutungen als absolute Kontraindikationen, so existieren diese mittlerweile durch den enormen Fortschritt sowohl auf dem Gebiet der Technik als auch auf dem Gebiet der intensivmedizinischen Behandlung nur noch als relative Kontraindikationen. Der Einsatz ist allerdings bei derartig schweren Erkrankungen nach wie vor im Hinblick auf ein gutes Behandlungsergebnis individuell abzuwägen (Quintel und Kachel 1996; Meinhardt und Quintel 2002; ELSO 2017).

Neben der v-v ECMO gibt es ebenfalls eine veno-arterielle (v-a) Form. Bei der v-a Variante wird eine venöse Verweilkanüle für die Drainage üblicherweise in die *Vena femoralis* eingebracht und bis in die Nähe des rechten *Atriums* vorgeschoben, während die arterielle Kanüle in die *Arteria femoralis* gelegt wird (s. Abb. 2) (Schmid und Philipp 2011). Sie findet hauptsächlich Einsatz bei myokardialen Pumpversagen. Die v-a ECMO wird an der UMG zwar auch durchgeführt, in dieser Studie aber nicht berücksichtigt.

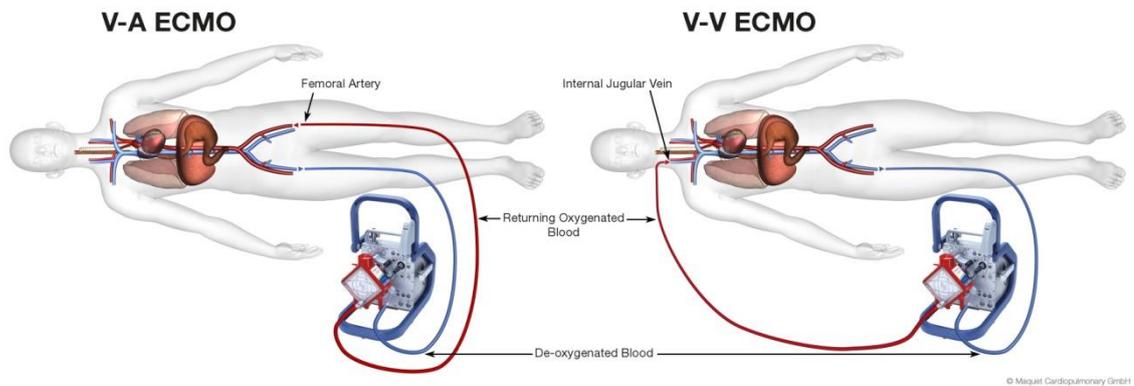


Abbildung 2: Schematische Darstellung einer v-a sowie einer v-v ECMO

Während bei der v-a ECMO die venöse Kanüle üblicherweise in die *Vena femoralis* und die arterielle Kanüle in die *Arteria femoralis* eingebracht wird, liegen die Kanülen bei der v-v ECMO zur Drainage zumeist in der *Vena femoralis*, die Rückführung des Blutes erfolgt über die *Vena jugularis interna*. Die Indikation zur v-a ECMO ist ein myokardiales Pumpversagen, die Indikation zur v-v ECMO ein therapierefraktäres Lungenversagen mit gestörtem Gasaustausch (mit freundlicher Genehmigung durch die Maquet GmbH & Co. KG (Rastatt)).

1.3 Verwendete Scores

Diverse Scores wurden in dieser Studie genutzt, um den Gesundheitszustand der einzelnen Patienten objektiv vergleichen zu können:

Die **Glasgow Coma-Scale (GCS)** dient der Bewertung des Bewusstseinszustandes eines Patienten. Für die drei Parameter Augenöffnen, verbale Kommunikation und motorische Reaktion werden jeweils Punkte vergeben und diese dann addiert. Der Patient kann bei vollem Bewusstsein maximal 15 Punkte erreichen. Der minimale Wert von 3 Punkten beschreibt ein tiefes Koma. Bei 8 oder weniger Punkten ist von einer schweren zerebralen Dysfunktion im Sinne einer lebensbedrohlichen Bewusstseinsstörung auszugehen, und es besteht häufig die Indikation zur Sicherung der Atemwege aufgrund fehlender Schutzreflexe (Teasdale und Jennett 1974; Teasdale et al. 1979). Tabelle 2 zeigt eine tabellarische Darstellung der Glasgow Coma-Scale.

Tabelle 2: Die Glasgow Coma-Scale
(modifiziert nach Teasdale et al. (1979))

		Punkte
Augenöffnen	Spontan	4
	Auf Aufforderung	3
	Bei Schmerzreiz	2
	Kein Augenöffnen	1
Sprache	Orientiert	5
	Desorientiert	4
	Einzelne Wörter	3
	Einzelne Laute	2
	Keine	1
Bewegung	Auf Aufforderung	6
	Gezielte Abwehr	5
	Ungezielte Abwehr	4
	Strecksynergismen	3
	Beugesynergismen	2
	Keine	1

Der **Simplified Acute Physiology-Score (SAPS) II-Score** wurde entwickelt, um in klinischen Studien einen fassbaren Wert für den physiologischen Zustand bzw. Krankheitschweregrad eines Patienten zu ermitteln. Mithilfe dieses Wertes kann der allgemeine Gesundheitszustand von Probandengruppen verglichen werden (DIVI 2015). Der SAPS II wird erstmalig 24 Stunden nach dem zur Aufnahme auf die Intensivstation führenden Ereignis berechnet und dann täglich neu ermittelt. Verwendet wird jeweils der schlechteste Wert innerhalb der vergangenen 24 Stunden (Le Gall et al. 1993; Vincent und Moreno 2010). Mithilfe des SAPS-Scores lässt sich ein Mortalitätsrisiko bereits zu Beginn des Intensivaufenthaltes abschätzen. Ein höherer Wert bedeutet eine schlechtere Prognose. Eine Übersicht über die Berechnung des SAPS II-Score gibt Tabelle 16 im Anhang.

Der **Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) II-Score** ist ähnlich wie der SAPS-Score ein auf Intensivstationen verwendetes Verfahren, um die Schwere der Krankheit bzw. die Mortalität des Patienten zu ermitteln und zu beurteilen. Er besteht aus 12 Parametern und wird innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben. Der Patient kann 0 bis 71 Punkte erreichen, das niedrigste errechnete Ergebnis kann als Berechnungsgrundlage für einige weitere intensivmedizinische Scores dienen (Vincent und Moreno 2010) (Anhang 7).

Der **SOFA-Score (Sepsis-related Organ Failure Assessment)** wird zur Bestimmung des Patientenstatus bei schweren bis lebensbedrohlichen Erkrankungen oder Verletzungen erhoben. Es handelt sich um ein Punktesystem, das die Schwere von Organversagen auf Basis der Atmungs-, Nieren-, Leber-, Herz-/Kreislauf-, Blut- und ZNS-Parameter ermittelt. Sowohl der Mittelwert als auch der höchste errechnete SOFA-Score sind wegweisend für den Patientenstatus, wobei ein hoher Wert mit einer erhöhten Mortalität assoziiert wird (Vincent et al. 1996). Dieser Wert beschreibt vor allem den Krankheitsverlauf (Tab. 17 im Anhang).

Der **HACE-Score** und der **modifizierte HACE-Score** stammen aus Studien der Arbeitsgruppe um Kallenberg und Schommer (Abteilung Neuroradiologie der UMG) (Schommer et al. 2013). Sie wurden zur Befundung der MRT-Aufnahmen von Bergsteigern entwickelt, die ein Höhenhirnödem erlitten haben, und spiegeln das Vorhandensein bzw. das Ausmaß zerebraler Einblutungen wider.

Das *high-altitude cerebral edema* (HACE) oder auch Höhenhirnödem ist eine akute Erkrankung, die Menschen nach einem zu raschen Aufstieg in große Höhe erleiden können. Der sich daraus entwickelnde intrakranielle Druck kann von milden Symptomen wie Müdigkeit oder Übelkeit mit selbstlimitierendem Verlauf bis zu lebensbedrohlichen Ausmaßen bei unterer Einklemmung reichen, wenn die zerebrale Hypoxie in ein massives Kapillarleck mit Ödembildung resultiert (Hackett und Roach 2004).

Bestimmt wurden beide Scores für diese Studie durch die Mitarbeiter der Klinik für Neuroradiologie der UMG anhand folgender Parameter:

Der HACE-Score:

- in T2* / SWI: Mikroblutungen JA / NEIN
- in CSI (MR-Spektroskopie): NAA / Cr (N-Acetylaspartat / Creatin)-Ratio erniedrigt JA / NEIN
- in DTI: FA (fraktionelle Anisotropie) erniedrigt JA / NEIN.

Dem **modifizierten HACE-Score** werden anhand der Schwere der Einblutungen folgendermaßen Punkte zugeordnet:

- keine Mikrohämmorrhagien (MH): die Patienten wurden nicht bewertet
- MH, aber ohne Balkenbeteiligung: mHACE 0
- MH nur im Splenium: mHACE 1
- MH Splenium + restlicher Balken: mHACE 2
- MH + übriges Hirnparenchym: mHACE 3
- MH > 20: mHACE 4
- MH mit Makrohämorrhagie: mHACE 5

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um ein observationelles Studiendesign. Die Patienten wurden für diese Pilotstudie aus dem Patientengut der interdisziplinären, anästhesiologischen Intensivstationen 0117 und 0118 der UMG der Jahre 2011 bis 2013 rekrutiert. Zur Teilnahme an der Studie wurden alle Patienten schriftlich eingeladen, die im entsprechenden Zeitraum mit einer v-v ECMO behandelt wurden.

Die Studie wurde vorab durch die Ethikkommission der ärztlichen Forschung der UMG begutachtet und positiv bewertet. Das Votum der Ethikkommission befindet sich im Anhang (Anhang 1, S. 76; Ethikantrag Nr.: 10/12/12, 15.09.2014).

2.2 Patientenkollektiv

Die aktuellen Adressen der ehemaligen Patienten wurden zuvor einzeln durch die jeweiligen Einwohnermeldeämter ermittelt, bevor sie auf postalischem Wege unverbindlich angeschrieben (Patientenanschreiben, Anhang 2) und nach Rückmeldung vorab über den Inhalt der Studie schriftlich und mündlich aufgeklärt wurden (Aufklärungsbogen, Anhang 3). Sie willigten schriftlich in die Teilnahme ein (Einwilligungsbogen, Anhang 4).

Eingeschlossen wurden alle Patienten von Anfang des Jahres 2011 bis Ende 2013, die auf den Intensivstationen 0117 und 0118 der Abteilung Anästhesiologie an der UMG aufgrund eines ARDS gemäß den Kriterien der American-European Consensus Conference eine v-v ECMO-Therapie erhalten hatten. Zudem wurden weitere Einschluss- und Ausschlusskriterien formuliert.

2.2.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden ein Mindestalter von 18 Jahren und die Einwilligung zur Studienteilnahme definiert.

2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten wurden von vorneherein von der Studie ausgeschlossen, wenn sie das 18. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht vollendet hatten. Ebenso zählten zu den Ausschlusskriterien eine Ablehnung der Studienteilnahme, psychiatrische Erkrankungen und Drogen- oder Alkoholmissbrauch.

Als Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung galten, implantierte Herzschrittmacher, magnetisch-metallische Implantate, ein Körpergewicht über 180 kg oder ein Körperrumfang über 160 cm sowie Klaustrophobie. Eine Studienteilnahme war auch ohne MRT möglich.

2.2.3 Erhobene Basisdaten

Von den Studienteilnehmern wurden die Parameter der Beatmungsdauer insgesamt in Stunden, Dauer der ECMO-Therapie in Stunden, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Hauptdiagnose, Nebendiagnosen, Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Anzahl und Dauer der Hypoxämien vor Implantation der ECMO, niedrigster Sauerstoffpartialdruck vor Implantation der ECMO, Glasgow Coma-Scale vor Implantation der ECMO, SAPS II-Score bei Aufnahme, SOFA-Score, APACHE II-Score, HACE-Score und modifizierter HACE-Score erhoben.

2.3 Datenerfassung

Sämtliche Patientendaten wurden bereits während des Aufenthalts der Patienten routinemäßig dokumentiert und in die elektronische Datenerfassung der Stationen eingepflegt. Die MRT-Aufnahmen der Studienteilnehmer wurden am Tag der Nachuntersuchung angefertigt.

2.4 Datenauswertung

2.4.1 Datenschutz

Die Daten wurden erst für diese Dissertation verwendet, nachdem sie pseudonymisiert worden waren.

2.4.2 Statistische Verfahren

Die erfassten demographischen und intensivstationären Patientendaten wurden aus der Datenbank der Intensivstationen (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, ICCA Version H.02.01, Philips) extrahiert und mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel archiviert. Sämtliche statistischen Analysen sowie die deskriptive Auswertung und Darstellung der Messdaten erfolgten ebenfalls mit der Software Microsoft Excel oder mittels des Statistikprogramms SPSS in der Version IBM SPSS Statistics 20. Die einzelnen Variablen wurden deskriptiv durch Mittelwert \pm Standardabweichung (wenn nicht anders

angegeben) beschrieben bzw. durch absolute und relative Häufigkeit. Als Signifikanzniveau wird $p < 0,05$ angenommen. Eine Testung auf Normalverteilung wurde aufgrund der geringen Teilnehmerzahl abgelehnt.

Für die Auswertung der SF-36 Fragebögen wurden die Antworten der Probanden in vorher festgelegte Punkte anhand einer Tabelle rekodiert, die Skalenrohwerte durch Addition berechnet und in transformierte Skalenwerte von 0 - 100 umgewandelt. Anschließend wurde der Mittelwert aller Fragen für die entsprechenden acht Items errechnet. Die Ergebnisse der Studienteilnehmer wurden mit den in Alter und Geschlecht entsprechenden gesunden Referenzgruppen der deutschen Normstichprobe des SF-36 (SF-36-Ergebnisse der hinsichtlich Alter und Geschlecht identischen Normalpersonen, $n = 2914$) verglichen und mithilfe des Zweistichproben-t-Tests auf Signifikanz geprüft. Sämtliche Ergebnisse wurden durch Boxplots dargestellt. Einzelne fehlende Datenpunkte wurden durch das Verfahren der simplen Imputation ergänzt.

Beim Wechsler Memory Scale-Test wurden für alle der insgesamt sieben Untertests die Ergebnisse einer gesunden Vergleichsgruppe mit denen der ECMO-Patienten in Form von Boxplots dargestellt. Zusätzlich wurden die Resultate durch den Zweistichproben-t-Test auf Signifikanz überprüft.

Für einen Patienten musste beim IES-R-Test die Vervollständigung des Datensatzes mithilfe des Verfahrens der simplen Imputation erfolgen, da dieser eine Frage im Testbogen nicht beantwortet hatte. Die Auswertung des IES-R erfolgte durch einen Test auf Binominalverteilung, um einen potentiellen Unterschied zwischen beiden Geschlechtern bezüglich der Ergebnisse zu ermitteln. Ein potentieller Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer PTBS (Testergebnisse des IES-R) und den MRT-Ergebnissen (HACE-Score) wurde durch lineare Regressionsanalysen berechnet und mit Streudiagrammen dargestellt.

Zur Untersuchung und Quantifizierung von Zusammenhängen zwischen den MRT-Ergebnissen und einer PTBS sowie den Beatmungs- und ECMO-Dauern wurden lineare und multiple Regressionsanalysen verwendet.

2.5 Patientenuntersuchungen

2.5.1 Anamnese

Der Ablauf der Testungen war standardisiert. Der Einstieg erfolgte stets mit einem kurzen Anamnesegespräch.

2.5.2 Subjektive Parameter zur Lebensqualität

Der Selbstbeurteilungsfragebogen SF-36 (Short-Form-36 Health Survey) wurde konzipiert als Kurzfassung der Medical Outcome Study 36-item, um ihn beispielsweise in klinischen Studien, im klinischen Alltag oder auch in gesundheitspolitischen Befragungen anwenden zu können (Ware und Sherbourne 1992). Er ist für Patienten ab 14 Jahren geeignet, eine Altersbegrenzung existiert nicht. Ihm können exzellente psychometrische Eigenschaften hinsichtlich der Reliabilität, Validität und Sensitivität zugeschrieben werden (Bullinger 2000). Zudem ist er das Medium, das weltweit am häufigsten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wird, denn er ist zudem krankheitsunspezifisch.

Der SF-36-Fragebogen erfasst einen Querschnitt verschiedener Kategorien. Der Test besteht aus acht Skalen, die jeweils aus einem bis zehn Elementen (*items*) bestehen. Pro Kategorie ergeben sich ein minimaler Wert von 0 und ein maximaler Wert von 100. Je höher die einzelnen Werte in den Kategorien sind, desto besser ist das jeweilige Ergebnis.

Tabelle 3: Der SF-36

Gesundheitskonzepte, Itemanzahl- und Stufen sowie Inhalt der acht Skalen des SF-36 (modifiziert nach Bullinger und Kirchberger (1998)). Der Proband beurteilt jeweils, in welchem Ausmaß ihn sein körperlicher oder emotionaler Gesundheitszustand in den einzelnen Kategorien beeinträchtigt.

Konzepte	Items	Stufen	
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	21	Beeinträchtigung bei mittelschweren bis anstrengenden Aktivitäten wie beispielsweise Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen oder Heben
Körperliche Rollenfunktion	4	5	Beeinträchtigung bezüglich des Berufs oder anderer alltäglicher Aktivitäten
Körperliche Schmerzen	2	11	Beeinträchtigung durch Schmerzen im Alltag
Allg. Gesundheitswahrnehmung	5	21	Subjektives Empfinden der aktuellen Gesundheit und der empfundenen Widerstandsfähigkeit gegenüber künftigen Erkrankungen
Vitalität	4	21	Subjektiv empfundenes Maß an Vitalität
Soziale Funktionsfähigkeit	2	9	Beeinträchtigung bei sozialen Aktivitäten oder in emotionalen Situationen
Emotionale Rollenfunktion	3	4	Beeinträchtigung bei täglichen Aktivitäten durch emotionale Belastung
Psychisches Wohlbefinden	5	26	Subjektive Beurteilung der psychischen Gesundheit, auch starke Beeinträchtigungen wie Depressionen oder Angst

Zur Auswertung wurde die Anleitung „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand, Handanweisung“ von Bullinger und Kirchberger (1998) herangezogen. Die Items wurden zunächst umkodiert und rekaliibriert. Dann wurden die Skalenwerte durch Addition der Skalenrohwerte berechnet und in transformierte Skalenwerte von 0 - 100 umgewandelt. Die Ergebnisse der Probanden wurden anschließend mit denen der gesunden Referenzgruppen der deutschen Normstichprobe des SF-36 (n = 2914) verglichen. Da die Studiengruppe mit n = 12 recht klein ist, wurden die Patientenergebnisse jeweils in Relation zu ihrer bezüglich Geschlechtes und Alter korrelierenden Referenzgruppe gesetzt und ausgewertet, denn für die meisten Referenzgruppen (bspw. weiblich 21 - 30 Jahre) gab es nur einen einzelnen Patienten.

Zusätzlich gibt es auf dem in dieser Studie verwendeten Fragebogen zwei weitere Items, die eine Erweiterung des SF-36 darstellen (s. Anhang 9). Sie wurden für diese Untersuchung als relevant betrachtet und separat ausgewertet und interpretiert; Frage 12, bei der der Patient seinen derzeitigen Gesundheitszustand konkret einschätzen soll, und einen Komplex aus 38 Aussagen, die mit ja oder nein beantwortet werden, welcher Punkt 13 darstellt.

Da für die Frage 12 keine Umkodierung existiert, wurden ausschließlich die erhobenen Rohwerte betrachtet. Auf die Frage „Wie würden Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand beschreiben?“ gab es Antwortmöglichkeiten von eins bis fünf mit der Punkteverteilung: 5 = „sehr gut“, 4 = „gut“, 3 = „mittelmäßig“, 2 = „schlecht“, 1 = „sehr schlecht“.

Die Aussagen in Frage 13 sind negativ formulierte Sätze wie „Ich bin andauernd müde.“ oder „Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein.“. Sie beschreiben Einschränkungen, einen Verlust der Selbstständigkeit und negative Gefühle der Patienten im alltäglichen Leben. Je mehr Fragen mit „ja“ beantwortet wurden, desto mehr körperliche Einschränkungen und seelische Belastung empfand der Patient im Alltag.

2.5.3 Erfassung einer PTBS

Zur Ermittlung von Hinweisen auf eine PTBS wurde den Patienten der Fragebogen „Impact of Event Scale - Revised“ (IES-R) in deutscher Sprache angeboten. Der Test besteht aus den drei Subskalen Intrusion, Vermeidung und Übererregung, aufgeteilt in 22 Items. Der IES-R ist im Original von Weis und Marmar (1996). Die deutsche Version stammt von Maercker und Schützwohl (1998).

Die einzelnen Aussagen sind unabhängig von DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) oder ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) formuliert. Pro Aussage gibt es null bis fünf Punkte. Die Befragten schätzen auf einer Skala (0 = „gar nicht“, 1 = „selten“, 3 = „manchmal“, 5 = „oft“) ihre subjektiv empfundene Belastung bezüglich jeder einzelnen Aussage ein. Mithilfe einer Regressionsgleichung werden die Ergebnisse umgerechnet und so die Wahrscheinlichkeit einer PTBS ermittelt. Ab einem Wert von > 0 besteht ein Hinweis auf eine PTBS. Folgende Gleichung wurde verwendet:

$$X = (-0,02 \times \text{Intrusion}) + (0,07 \times \text{Vermeidung}) + (0,15 \times \text{Übererregung}) - 4,36$$

Zur Auswertung der Fragebögen wurde die Kurzdarstellung „Impact of Event Scale - revidierte Form (IES-R)“ von Prof. Dr. Dr. Andreas Maercker (1998) verwendet.

2.5.4 Neurologische und körperliche Untersuchung

Jeder Patient erhielt eine ausführliche neurologische Untersuchung (Dokumentationsbogen siehe Anhang 8), die die Aspekte Reflexe, Orientierung, Hirnnervenläsion, Motorik, Kraft, Tonus, Koordination, Reflexstatus, Händigkeit, Ausfälle / Sensibilitätsstörungen, Erscheinungsbild, Verhalten beim Gespräch und Affekt enthält.

2.5.5 Der Wechsler Memory Scale-Test

Im Verlauf der Patientenuntersuchungen wurde nach Auswertung der ersten vier Studienteilnehmer evident, dass die Komponente der kognitiven Leistungsfähigkeit durch die bereits verwendeten Tests nicht suffizient abgebildet wird. So wurde nachträglich der Wechsler Memory Scale (WMS) - Fourth Edition in die Testbatterie mit aufgenommen, um seine Praktikabilität und Anwendbarkeit im Rahmen einer solchen Untersuchung zu testen, da mit ihm verschiedene kognitive Fähigkeiten wie zum Beispiel das logische Gedächtnis oder räumliche Ergänzung geprüft werden.

Der Wechsler-Test findet üblicherweise in der neuropsychologischen Diagnostik Anwendung, wo er genutzt wird, um verschiedene Gedächtnisfunktionen der Patienten zu messen. Ursprünglich handelt es sich um ein Einzeltestverfahren aus dem englischen Raum. Mittlerweile ist er auch für den deutschsprachigen Raum adaptiert und liegt in vierter Version vor (Wechsler 2012).

Insgesamt besteht die Testbatterie aus sieben Untertests: „Kognitives Kurzscreening“, „Logisches Gedächtnis“, „Verbale Paarerkenung“, „Muster Positionieren“, „Visuelle Wiedergabe“, „Räumliche Ergänzung“ und „Symbolfolgen“, wobei das „Kognitive Kurzscreening“ optional ist und in den Indexwerten zur Bewertung nicht berücksichtigt wird. Die Untertests „Logisches Gedächtnis“, „Verbale Paarerkenung“, „Muster Positionieren“ und „Visuelle Wiedergabe“ sind jeweils unterteilt in zwei Phasen. Phase I testet die unmittelbare Wiedergabe und Phase II den Abruf nach Verzögerung.

Es stellte sich bereits in der ersten Patientenuntersuchung heraus, dass aufgrund des Umfangs des Originaltestes dieser verkürzt werden musste. Es wurden daraufhin einzelne Komponenten des Standardtestes selektiert, um das Testprocedere den Leistungsfähigkeiten der Patienten anzupassen, und ein Aufgabenpool ausgewählt, den letztendlich alle Patienten absolvieren konnten, ohne einzelne Bereiche nicht abzubilden. Auf das optionale Kurzscreening wurde gänzlich verzichtet, und von manchen Unterkategorien wurden jeweils nur die ersten Items ausgewählt, denn trotz der Kürzung des Tests sollten alle Teilbereiche geprüft werden, und so fanden aus dem bekannten Wechsler Memory Scale-Test folgende

Komponenten Verwendung, dargestellt in der Reihenfolge, in der sie getestet wurden (Wechsler 2012):

Aus dem Untertest „Visuelle Wiedergabe I“ wurden Item 1, Item 2 und Item 4 selektiert. Die Patienten erhielten jeweils eine Zeitspanne von 10 Sekunden, um sich eine Zeichnung (bzw. beide Zeichnungen im Fall von Item 4) einzuprägen, die danach abgedeckt wurde und möglichst korrekt nachgezeichnet werden sollte.

Es wurden hier insgesamt 23 Indexpunkte vergeben, fünf für Item 1, fünf für Item 2 und 13 für das vierte Item. Die Beurteilungskriterien der einzelnen Zeichnungen waren beispielsweise Symmetrie, Ausrichtung oder Größenverhältnisse. In diesem Untertest wird die Merkfähigkeit für nonverbale visuelle Stimuli geprüft.

Beim Untertest „Logisches Gedächtnis I“ wurde die freie Wiedergabe von Geschichten überprüft. Es wurde dem Probanden eine Kurzgeschichte vorgelesen, die er direkt danach möglichst detailreich wiedergeben sollte. Bestimmte Einzelinformationen wurden mit einem Punkt bewertet. Ab einem Patientenalter von 65 Jahren wird dem Patienten die Geschichte zweimal vorgelesen, bevor sie wiedergegeben werden muss. Maximal konnten 25 Punkte erreicht werden.

Danach wurde das Gebiet „Räumliche Ergänzung“ getestet. Den Patienten wurde zunächst die Aufgabe anhand zweier Beispiele (Beispielitem A und B) erklärt und mithilfe eines Demonstrationsitems abgeprüft, ob sie die Aufgabe verstanden hatten. Dann absolvierten Probanden bis 65 Jahre Item 7, Item 8, Item 11 und Item 13, Probanden ab 65 Jahren Item 1, Item 4 und Item 6.

Dieser Untertest erfasste das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis durch eine visuelle Additionsleistung. In den einzelnen Aufgaben wurden aufeinander folgend jeweils zwei Raster mit unterschiedlicher Anordnung blauer und gegebenenfalls roter Kreise fünf Sekunden lang gezeigt. Zwei addierte blaue Kreise bedeuteten, stattdessen einen weißen Kreis zu legen, rote Kreise mussten ignoriert werden. Anschließend wurden beide Raster verdeckt und das addierte bzw. subtrahierte Muster musste vom Patienten nachgelegt werden. Für diese Aufgabe gab es bei korrekter Ausführung pro Item einen Punkt, bei falscher Ausführung erhielt der Proband null Punkte.

In „Visuelle Wiedergabe II“ bekamen die Probanden jeweils sechs ähnliche Abbildungen vorgelegt, aus denen sie die Objekte auswählen sollten, die sie im ersten Untertest nachgezeichnet hatten. Jede richtig erkannte Figur wurde mit einem Punkt bewertet. Hiermit wurde das visuell-räumliche Langzeitgedächtnis im freien Abruf und durch Wiedererkennung geprüft.

Im Part „Logisches Gedächtnis II“ mussten die Patienten die Kurzgeschichte aus dem Teil „Logisches Gedächtnis I“ noch einmal so detailgenau wie möglich wiedergeben. Die Punktvergabe erfolgte wie im ersten Teil. Es gab wieder für die gleichen festgelegten Details je einen Punkt. Der Patient konnte erneut maximal 25 Punkte erreichen. Anschließend beantworteten die Probanden 15 Ja/Nein-Fragen zur Geschichte. Hier gab es für jede richtige Antwort einen Punkt, was eine Höchstpunktzahl von 15 Punkten bedeutet und eine Gesamtpunktzahl von 40 für den Untertest „Logisches Gedächtnis II“. Hier wurde das Langzeitgedächtnis für Geschichten in freier Form und als Wiedererkennung beansprucht.

Der Untertest „Verbale Paarererkennung I“ erfasste verbales Paarassoziationslernen und verlangte, dass den Patienten 14 Wortpaare (Liste A) einmal vorgelesen wurden, die sie sich merken sollten. Anschließend wurde durch den Prüfungsleiter nur eines der beiden Wortpaare vorgelesen, das passende Wort sollte ergänzt werden. Manche Wörter passten gut zusammen wie „Himmel“ und „Wolken“, manche wie „Wunsch“ und „Füße“ waren schwieriger zu verknüpfen. Nach dem ersten Durchgang wurde Liste B vorgelesen. Sie enthielt die gleichen Wortpaare, allerdings in veränderter Reihenfolge. Ab einem Patientenalter von 65 Jahren beinhaltete dieser Untertest nur zehn Wortpaare dieser Liste. Für jedes richtig ergänzte Wort gab es einen Punkt. So konnte der Proband maximal 28 Punkte / 20 Punkte in diesem Untertest erreichen.

Beim Untertest „Muster Positionieren I“ wurde das visuell-räumliche Gedächtnis mithilfe von abstraktem Material erfasst. Zunächst wurde dem Probanden ein Demonstrationsitem mit zwei verschiedenen Mustern angeboten, die es richtig auf dem Raster zu positionieren galt, um sicherzugehen, dass er seine Aufgabe verstanden hatte.

Dann wurden Item A und B geprüft. Es wurden jeweils zehn Sekunden Zeit zum Einprägen der vier bzw. sechs verschiedenen Muster gegeben, dann wurde die Seite im Katalog abgedeckt, und die korrekten Karten mussten auf dem leeren Testfeld platziert werden. Hierbei galt es für Item A, aus acht verschiedenen Mustern die vier korrekten, für Item B aus zwölf

verschiedenen Mustern die sechs korrekten zu wählen. Erschwert wurde die Aufgabe dadurch, dass es für jedes einzelne Muster eine sehr ähnliche Abbildung, den sogenannten Distraktor, gab.

Bewertet wurden hier jeweils die Anzahl der platzierten Karten, die Position auf dem Raster, der Inhalt der Karte und jeweils das Auswählen der richtigen Abbildung oder ihres Distraktors. Zwei Bonuspunkte wurden erteilt, wenn die korrekte Karte an ihrem korrekten Platz abgelegt wurde. Maximal waren für Item A 20 Punkte und für Item B 30 Punkte zu erreichen.

Die Tests „Symbolfolgen“, „Verbale Paarerkenntnis II“, „Muster Positionieren II“ waren ursprünglich noch geplant, es zeigte sich allerdings bereits im ersten Patiententest, dass diese Untertests gestrichen werden mussten, um den Test überhaupt durchführbar zu machen.

Die offizielle Auswertung des WMS erfordert eine Umrechnung des Gesamtergebnisses eines jeden einzelnen Subtests. Da allerdings nicht alle Ergebnisse erhoben werden konnten, konnte die Standardauswertung nicht erfolgen. So wurden hier lediglich die Rohpunkte der Subtests zur Ergebnisfindung verwendet und jeder Patient wurde mit einem gesunden Referenzprobanden verglichen.

2.5.6 **Kontrollgruppe**

Da die Standardauswertung des Wechsler-Tests bei nicht vollständig durchgeführtem Test nicht möglich war und keine Vergleichsergebnisse zu den Leistungen der Patienten aus der Zeit vor der ECMO vorlagen, wurde ein gesundes Patientenkollektiv zum Vergleich herangezogen. Für jeden ECMO-Patienten wurde ein Referenzpatient rekrutiert, der diesem in Alter, Geschlecht und Beruf bzw. Bildungsgrad entsprach. Zusätzlich durfte die Kontrollgruppe weder eine ECMO erhalten, noch jemals ein ARDS erlitten haben, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu generieren. Die Probanden nahmen auf freiwilliger Basis und unentgeltlich am Wechsler-Test teil.

Die Tests wurden für alle Probanden jeweils unter gleichen Standardbedingungen durchgeführt, das heißt in einem abgeschlossenen und störfreien Raum, mit demselben Prüfer und exakt gleichem Aufgabenumfang. In manchen Untertests konnten altersentsprechend unterschiedliche Maximalpunktzahlen erworben werden. Da für den jeweiligen Referenzpatienten die altersentsprechende gleiche Maximalpunktzahl galt, stellte dies keine Beeinflussung der Ergebnisse dar.

2.5.7 MRT-Scan des Schädels

Die Untersuchungen wurden auf dem klinischen MRT-Scanner der Abteilung Neuroradiologie der UMG durchgeführt (Magnetom TIM Trio, Siemens Medical Systems, Erlangen / Germany). Das MRT-Untersuchungsprotokoll beinhaltete zur besseren Auffindbarkeit möglicher Mikrohämorragien eine Suszeptibilitätswichtung, eine sogenannte T2*-Gewichtung. Hierbei handelt es sich um eine konventionelle Untersuchungsmethode, welche mit hoher Sensitivität kleine Blutungen aufzeigen kann. Das aktuelle Software-Paket umfasst darüber hinaus die sogenannte SWI (*susceptibility weighted imaging*), welche durch eine stärkere Suszeptibilitätswichtung und höhere Auflösung auch kleinste Einblutungen erkennbar sowie durch eine zusätzliche Darstellung der Gefäße weiterführende Informationen verfügbar macht (Haacke et al. 2004). Diese sollten möglicherweise durch die relative Lage möglicher Mikroblutungen zu arteriellen oder venösen Gefäßen Hinweise auf die Pathogenese liefern. Da es sich allerdings hierbei in erster Linie noch um eine experimentelle Sequenz handelte, sollte diese nicht als alleinige Suszeptibilitätswichtung dienen.

Die Diffusionswichtung sollte an die modernen Möglichkeiten adaptiert werden und durch das Hinzufügen der Erfassung der Diffusionsrichtungen (*diffusion tensor imaging*; DTI) eine zusätzliche Berechnung der Gerichtetheit der Diffusion ermöglichen, welche einen Marker für die axonale Integrität darstellt. Ergänzend wurde eine MR-Spektroskopie durchgeführt, um den Gehirn-Metabolismus zu messen. Dies sollte mittels einer sehr schnellen *chemical shift imaging* (CSI)-Sequenz erfolgen, die es erlaubte, in extrem kurzer Zeit für ein großes Hirnvolumen relative Metabolitenkonzentrationen zu bestimmen und diese gegebenenfalls in Metabolitenbildern abzubilden, zum Beispiel die Bestimmung von Cholin als Aktivitätsmarker oder N-Acetylaspartat und N-Acetylglutamat als unspezifische neuroaxonale Integritätsmarker. Hierdurch sollten eventuell zusätzliche Informationen über mögliche Schädigungen gewonnen werden,

Das MRT-Protokoll sah folgende Sequenzen vor:

1. 3D-Volumendatensatz; Akquisitionszeit (TA) ca. 3 min.
2. Dual-Echo-Sequenz; TA ca. 2 min.
3. SWI; TA ca. 6 min.
4. DWI / DTI; TA ca. 5 min.
5. CSI; TA ca. 2 min.

Die reine Untersuchungszeit betrug somit 18 Minuten. Inklusive Vorbereitungszeit, die eine Sequenz-Planung oder Magnetfeldhomogenisierung beinhaltete, ergab sich für die Probanden eine Gesamtuntersuchungsdauer im Scanner von etwa 30 Minuten.

3 Ergebnisse

3.1 Teilnehmende Patienten

Von 39 die Einschlusskriterien erfüllenden Patienten konnten 16 (41 %) zu einer Nachuntersuchung einbestellt werden. Die Untersuchungen der Studienteilnehmer fanden von November 2013 bis November 2014 statt.

Im Studienzeitraum 2011 - 2013 erhielten insgesamt 136 Patienten eine ECMO-Therapie an der UMG, von diesen wurden 93 mit v-v ECMO therapiert. 41 waren bereits während ihres Klinikaufenthalts verstorben, was einer Mortalität von 44 % entspricht. Insgesamt 49 waren bis zum Studienbeginn verstorben, drei lebten dauerhaft im Ausland, zwei waren unbekannt verzogen und konnten daher nicht kontaktiert werden, zwei signalisierten Interesse an der Studie, waren jedoch nicht in der körperlichen Verfassung zur Anreise nach Göttingen und 21 Patienten hatten sich nicht auf das Anschreiben mit der Bitte um Teilnahme zurückgemeldet.

Da der Testbatterie der Studie nach den ersten vier Patienten der Wechsler-Test hinzugefügt wurde, mussten vier der 16 Ergebnisse aufgrund nunmehr unvollständiger Datensätze ausgeschlossen werden. Die Ergebnisse der Untersuchungen beziehen sich demnach letztendlich auf eine Gesamtzahl von zwölf Studienteilnehmern.

Bei zwei Patienten war es zusätzlich aufgrund vorliegender Kontraindikationen nicht möglich, eine MRT-Untersuchung durchzuführen (Schrittmacher bzw. metallische Implantate).

3.2 Anamnese und erhobene Patientendaten

Alle zwölf Patienten kamen eigenständig und zu Fuß zum Untersuchungstermin und jeder einzelne war zum Untersuchungszeitpunkt wieder zu einem eigenständigen und selbstbestimmten Leben in der Lage. Vier hatten in der Zwischenzeit vollständig an ihren Arbeitsplatz zurückkehren können, zwei sogar ohne vorangehende Wiedereingliederungsmaßnahme. Ein Patient befand sich aktuell noch in der Wiedereingliederungsphase an seinem alten Arbeitsplatz. Fünf Patienten waren bereits vor ihrer Erkrankung im Ruhestand. Zwei waren sowohl vor als auch nach ihrem Krankenhausaufenthalt im Haushalt tätig.

Sechs der zwölf Patienten gaben eine global zumeist gute Lebensqualität an, drei litten subjektiv (noch) stark unter den Folgen ihrer Erkrankung und den damit verbundenen körperlichen Einschränkungen. Vor allem bei körperlicher Anstrengung im alltäglichen Leben wie etwa die Bewältigung der Treppe in die eigene Wohnung oder während der gewohnten Arbeiten im Beruf oder im Haushalt machte sich die reduzierte oder nur langsam wiederkeh-

rende Leistungsfähigkeit bemerkbar. Zwei der untersuchten Patienten berichteten, ihr Leben im Anschluss an die Behandlung als wesentlich lebenswerter zu empfinden, was in den Einzelgesprächen mit ihnen und ihren Partnern ebenfalls deutlich wurde.

Bezüglich der Erinnerungen an ihre Zeit auf der Intensivstation machten die Patienten sehr unterschiedliche Angaben. Zehn Patienten berichteten über zum Teil ausgeprägte, teilweise bizarre (Alb-) Träume und / oder Halluzinationen. Vor allem die zwei ältesten Studienpatienten, zum Zeitpunkt der Untersuchung 65 und 68 Jahre alt, zeigten ein auffällig hohes Bedürfnis, ihre Träume zu schildern. Ein Patient hatte keinerlei Erinnerungen an die gesamte Zeit an der UMG.

Erhoben wurden zudem diverse demographische und medizinische Daten. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die demographischen Daten der Studienteilnehmer. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 52,8 Jahre, das durchschnittliche Gewicht 93,3 kg und im Mittel waren die Patienten 175,6 cm groß. Es nahmen vier weibliche und acht männliche Probanden im Alter von 27 bis 68 Jahren teil.

Tabelle 4: Basisdaten der Studienteilnehmer

Ein Überblick über die demographischen Daten Alter, Geschlecht, Körpergröße und Gewicht der Studienteilnehmer.

Patient	Alter bei Nachuntersuchung	Geschlecht	Körpergröße in cm	Gewicht in kg
6	46	m	180	130
7	57	m	185	90
8	58	w	170	75
9	62	m	173	75
10	27	w	170	75
11	36	w	160	110
12	41	w	170	90
13	55	m	180	92
14	58	m	176	110
15	65	m	182	110
16	60	m	181	78
17	68	m	180	85
Mittelwerte	52,8		175,6	93,3

Die Hauptdiagnosen der Studienteilnehmer, die in ein ARDS resultierten und zur ECMO führten, sowie sämtliche Nebendiagnosen zeigt Tabelle 5.

Tabelle 5: Haupt- und Nebendiagnosen der untersuchten Patienten

	Hauptdiagnose	Nebendiagnosen
6	Subarachnoidalblutung	Präpontine Subarachnoidalblutung, Hydrozephalus, zerebrale Vasospasmen, intrakranielle Hypertension
7	Pneumonie	Diverse Thrombosen
8	Pneumonie	Nikotin- und Alkoholabusus, Depressionen
9	Sepsis	Septisches Multiorganversagen mit septischem Schock, systemische Herpes simplex-Infektion, Morbus Crohn
10	Aspirationspneumonie, abdominelle Sepsis	Intrazerebrale Blutung beidseits frontal mit Ventrikeleinbruch, Morbus Crohn
11	Pneumonie	Chronische Bronchitis, Lungenembolie, Adipositas per magna
12	Influenza Pneumonie (H1N1)	Subsegmentale Lungenembolie
13	Pneumonie	Septische Kardiomyopathie
14	Exazerbierte COPD aufgrund Influenza A Infektion	Adipositas, periphere arterielle Verschlusskrankheit, starker Nikotinabusus (etwa 60 pack years)
15	Septischer Schock	Adipositas, periphere arterielle Verschlusskrankheit
16	Infektexazerbierte Lungenfibrose	Hyperthyreose
17	Aspiration	Herzrhythmusstörungen, intermittierendes Vorhofflattern, Hepatitis C nach Interferontherapie (keine Viruslast)

Den Krankheitsschweregrad (SAPS II, APACHE und SOFA) der Patienten, den neurologischen Status (GCS) zum Zeitpunkt der Aufnahme bzw. innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme sowie die Schwere der Hämorrhagien (HACE-Score und modifizierter HACE-Score) zeigt Tabelle 6.

Der SAPS II-Score lag im Mittel bei 55,4 Punkten, was einer prognostizierten Sterbewahrscheinlichkeit von 50 % entspricht (Le Gall et al. 1993), der APACHE-Score ergab im Mittel 22,7 Punkte, was ebenfalls eine hohe Mortalität von etwa 40 % voraussagt, und der SOFA-

Score beschreibt mit durchschnittlich 11,7 Punkten in den ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ein hohes Maß der Organdysfunktion.

Von zehn Patienten hatten fünf einen positiven HACE-Score von im Mittel 4,2 Punkten, die anderen fünf Patienten hatten eine HACE Score von 0, sodass sich für das Gesamtkollektiv ein HACE Score von 1,7 ergibt. Sechs Patienten wurden nach dem System des mHACE-Scores nicht bewertet (x), die übrigen vier Patienten wiesen einen mittleren Wert von 3 auf, was einen mittleren mHACE-Score von 1,2 für das Gesamtkollektiv ergibt. Unter Punkt 4.7 werden sie in Zusammenschau mit den MRT-Aufnahmen betrachtet.

Die Anzahl und Dauer der Hypoxämien der extern kanülierten Patienten waren nicht zuverlässig vollständig zu ermitteln, was teilweise den unterschiedlichen Abläufen und Dokumentationsverfahren der zuweisenden Kliniken geschuldet war.

Die GCS wird üblicherweise vor Sedierung und Intubation zuletzt ermittelt. Auch hier zeigte sich eine so uneinheitliche Dokumentation, dass bei den meisten Patienten der erste erhobene Wert vor Implantation der ECMO-Therapie verwendet werden musste, um für jeden Patienten einen GCS-Wert zu erhalten, was zumeist am bereits intubiert beatmeten Patienten erfolgte. Selbst der letzte Wert vor Beginn der Sedierung war teilweise nicht zu erhalten oder in zeitlich zu großem Abstand. Es gilt, die GCS unter dieser Einschränkung und nicht isoliert zu betrachten, da auf diesen Parameter für die Berechnung der Scores nicht verzichtet werden konnte.

Tabelle 6: Intensivmedizinische Scores

Erhobene und berechnete Scores, die eine Übersicht und/oder Prognose über den Zustand bzw. Krankheitsverlauf des Patienten zulassen. Bei Patient 7 und 17 war eine MRT-Untersuchung nicht möglich. Ein modifizierter HACE-Score x bedeutet, dass keinerlei Mikrohäorrhagien detektiert wurden.

N.f. = nicht feststellbar, da dieser Wert nicht in allen Kliniken dokumentiert wurde.

Patient	GCS	SAPS II	modifizierter HACE-Score	HACE-Score	APACHE II	SOFA	paO ₂ -min vor ECMO
6	3	69	x	0	26	11	n.f.
7	3	53	-	-	24	14	57,4
8	3	55	x	0	23	11	42,3
9	3	80	0	4	26	15	63,9
10	3	42	5	6	25	12	n.f.
11	3	47	x	1	23	12	41
12	3	53	x	0	19	11	n.f.
13	3	34	3	4	21	11	65
14	6	55	x	0	26	11	63
15	3	66	4	6	22	15	60
16	15	55	x	0	12	5	n.f.
17	3	56	-	-	25	12	n.f.
Mittelwert	4,3	55,4		1,7	22,7	11,7	

Weitere intensivmedizinisch relevante Parameter stellt Tabelle 7 dar. Es zeigen sich eine durchschnittliche Beatmungsdauer von 347,13 Stunden, eine ECMO-Dauer von 237,18 Stunden, im Mittel ein Aufenthalt auf der Intensivstation über 18,33 Tage und ein Krankenhausaufenthalt von 34,29 Tagen.

Tabelle 7: Intensivmedizinische und ECMO-spezifische Parameter

Patient	Beatmungsdauer (Stunden)	ECMO-Dauer (Stunden)	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation (Tage)	Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Tage)
6	392	131,9	22	37
7	463,65	186,5	25	56
8	218,37	108	13	36
9	225	231	15	21
10	603,7	638	30	50
11	293,6	200,97	13	15
12	689,67	351,23	32	50
13	278,4	232	15	25
14	436,82	255,22	21	35
15	414,6	277	19	67
16	0	157	7	24
17	149,72	77,3	8	19
Mittelwerte	347,13	237,18	18,33	34,29

3.3 Subjektive Parameter zur Lebensqualität

Im Vergleich der Ergebnisse des SF-36-Fragebogens der Patienten nach ECMO mit denen der deutschen Normstichprobe zeigte sich, dass die Studienpatienten in allen Unterkategorien bis auf die „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ schlechtere Werte erreichten. Die größten Unterschiede wurden evident bei den Kategorien „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Rollenfunktion“. Verglichen mit der Normstichprobe, präsentierten die Patienten im Mittel insgesamt eine um 14,06 Punkte geringere körperliche Funktionsfähigkeit. Die körperliche Rollenfunktion zeigte mit 23,33 Punkten den größten Unterschied. Auch in den anderen Kategorien „Vitalität“, „Körperliche Schmerzen“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ wiesen die Probanden schlechtere Ergebnisse auf.

Tabelle 8 zeigt die einzelnen Ergebnisse des SF-36. Es wird evident, dass kein Test signifikant ist. Die Standardabweichungen sind in der deutschen Normstichprobe recht niedrig und liegen zwischen 1,1 („Emotionale Rollenfunktion“) und 6,24 („Körperliche Rollenfunk-

tion“). Bei den Studienpatienten liegen die Werte zwischen 16,71 („Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“) und 45,64 („Körperliche Rollenfunktion“).

Tabelle 8: Ergebnisse des SF-36

	ECMO-Patienten	Normstichprobe	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit	70 ± 26,54	84,06 ± 5,87	0,098
Körperliche Rollenfunktion	58,33 ± 45,64	81,66 ± 6,24	0,106
Körperliche Schmerzen	70 ± 29,54	75,87 ± 4,77	0,510
Allg. Gesundheitswahrnehmung	64,58 ± 16,71	63,65 ± 5,54	0,857
Vitalität	54,58 ± 19,12	62,5 ± 1,85	0,181
Soziale Funktionsfähigkeit	81,25 ± 27,44	87,76 ± 1,11	0,429
Emotionale Rollenfunktion	77,78 ± 41,03	89,69 ± 1,1	0,326
Psychisches Wohlbefinden	70 ± 16,75	73,71 ± 1,97	0,462

Die Fragen 7 „Wie stark waren ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?“ (55 Gesamtpunkte) aus der Dimension körperliche Schmerzen, 9c „Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?“ (61 Punkte) und 9f „Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen entmutigt und traurig?“ (59 Punkte) aus dem Bereich Vitalität erhielten besonders hohe und damit positive Werte. Hier empfanden die Patienten demzufolge durchschnittlich die höchste Lebensqualität.

Die Abbildungen 3 bis 10 zeigen die Ergebnisse der einzelnen Kategorien des SF-36 in Form von Boxplots.

Abbildung 3 stellt die körperliche Funktionsfähigkeit dar. Mit einem Mittelwert von 70 ± 26,54 Punkten bei den ECMO-Patienten und 84,06 ± 5,87 Punkten bei der deutschen Normstichprobe zeigt sich eine vergleichsweise deutlich reduziert empfundene Lebensqualität in dieser Kategorie. P ist mit 0,098 nicht signifikant.

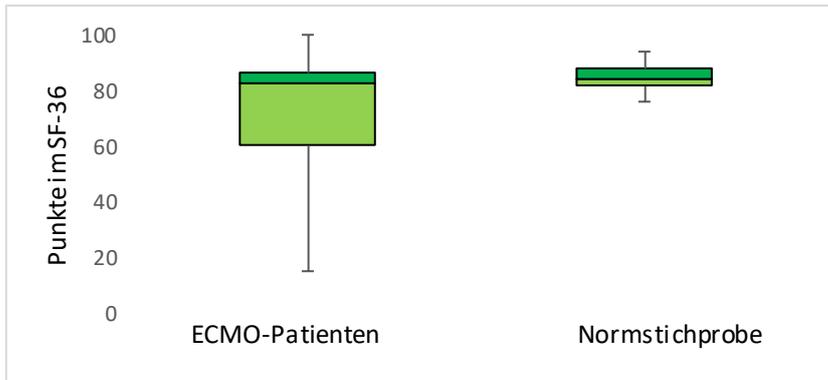


Abbildung 3: Körperliche Funktionsfähigkeit (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie körperliche Funktionsfähigkeit. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Die körperliche Rollenfunktion zeigte mit 23,33 Punkten den größten Unterschied zwischen den ECMO-Patienten ($58,33 \pm 45,64$) und der Normstichprobe ($81,66 \pm 6,24$). Mit 0,106 ist p nicht signifikant.

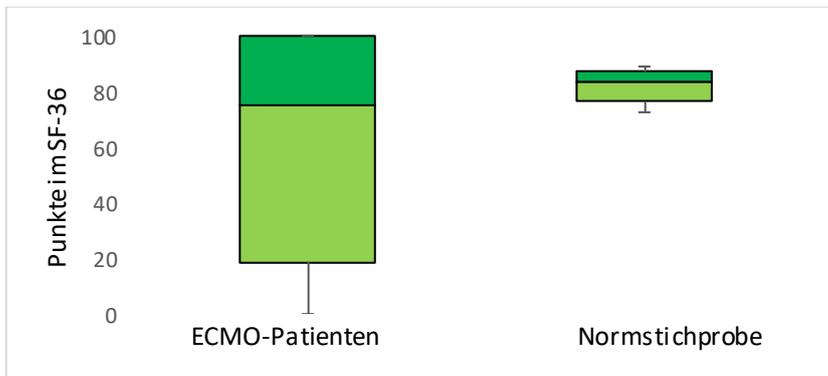


Abbildung 4: Körperliche Rollenfunktion (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie körperliche Rollenfunktion. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Den Untertest körperliche Schmerzen betreffend zeigte die Kontrollgruppe ein besseres Ergebnis ($70 \pm 29,54 / 75,87 \pm 4,77$). Das Ergebnis ist nicht signifikant, $p = 0,510$.

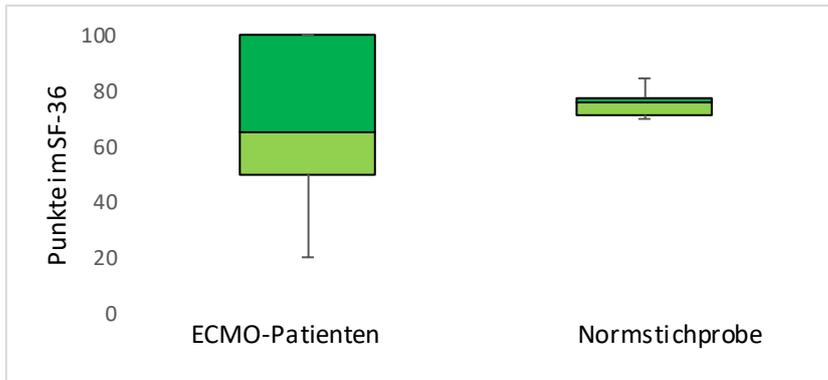


Abbildung 5: Körperliche Schmerzen (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie körperliche Schmerzen. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. ▴ Maximalwert, ▾ Minimalwert, ■ oberes Quartil, – Median, ■ unteres Quartil.

Die allgemeine Gesundheitswahrnehmung ist der einzige Untertest, bei dem die ECMO-Patienten ein besseres Ergebnis erzielten ($63,65 \pm 5,54$) als die deutsche Normstichprobe ($64,58 \pm 16,71$). Das Ergebnis ist nicht signifikant ($p = 0,857$).

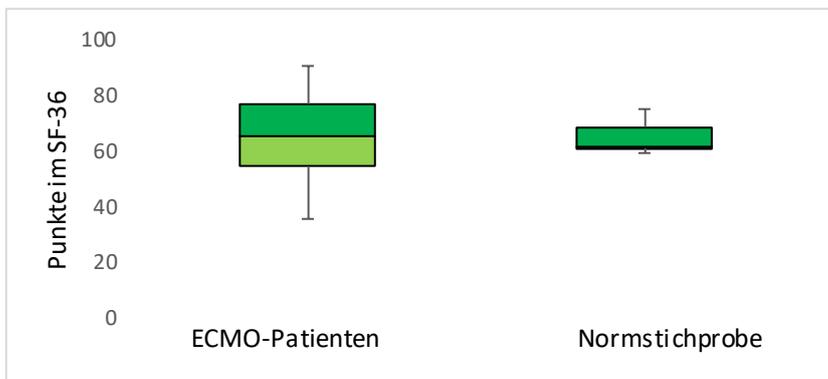


Abbildung 6: Allgemeine Gesundheit (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie allgemeine Gesundheit. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. ▴ Maximalwert, ▾ Minimalwert, ■ oberes Quartil, – Median, ■ unteres Quartil.

Auch in der Kategorie Vitalität zeigten die ECMO-Patienten eine geringere Lebensqualität ($54,58 \pm 19,12$) als die Kontrollgruppe ($62,5 \pm 1,85$). Mit $p = 0,181$ ist der Test nicht signifikant.

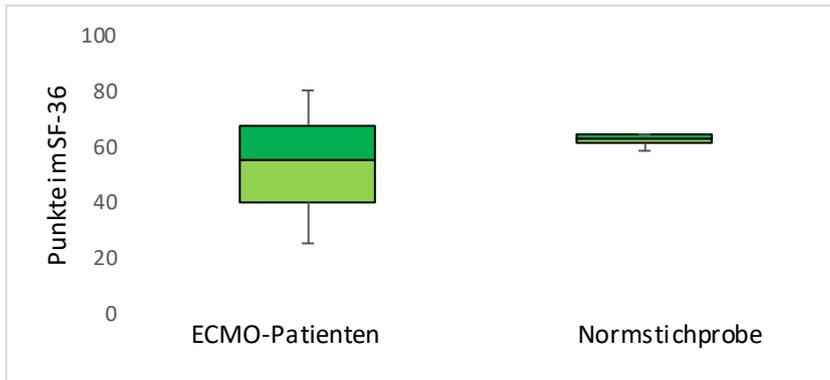


Abbildung 7: Vitalität (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie Vitalität. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \square unteres Quartil.

Bei der sozialen Funktionsfähigkeit zeigt die Kontrollgruppe die höhere Lebensqualität. Sie erreichte im Mittel einen Wert von $87,76 \pm 1,11$ Punkten im Vergleich zu den Studienteilnehmern mit $81,25 \pm 27,44$ Punkten. P ist 0,429.

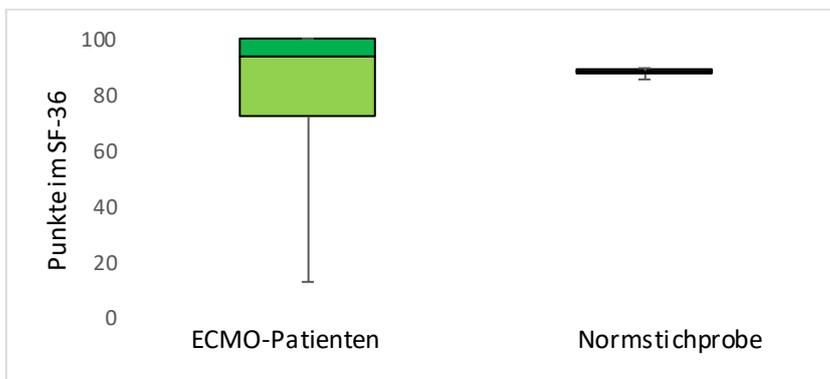


Abbildung 8: Soziale Funktionsfähigkeit (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie soziale Funktionsfähigkeit. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \square unteres Quartil.

Die emotionale Rollenfunktion ergab im Mittel bei den Studienpatienten $77,78 \pm 41,03$ Punkte und $89,69 \pm 1,1$ Punkte in der Kontrollgruppe. Mit 0,326 ist p nicht signifikant.

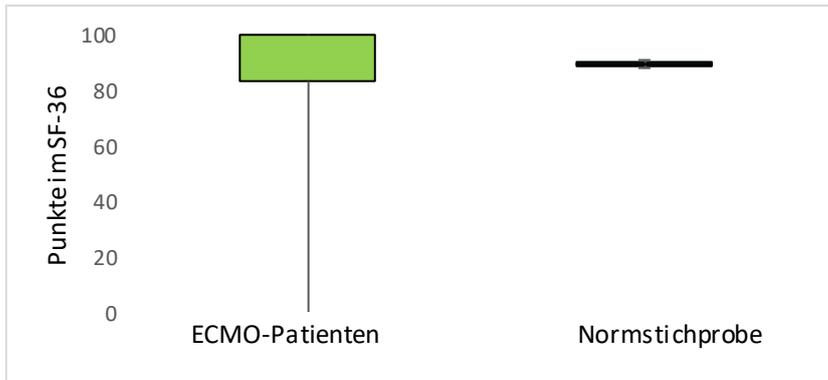


Abbildung 9: Emotionale Rollenfunktion (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie emotionale Rollenfunktion. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Im Untertest Psychisches Wohlbefinden zeigt sich nur eine geringe Differenz zwischen den beiden Gruppen, bei dem die Kontrollgruppe ($73,71 \pm 1,97$) ein im Mittel geringfügig besseres Ergebnis erzielte als die ECMO-Patienten ($70 \pm 16,75$). P beträgt 0,462.

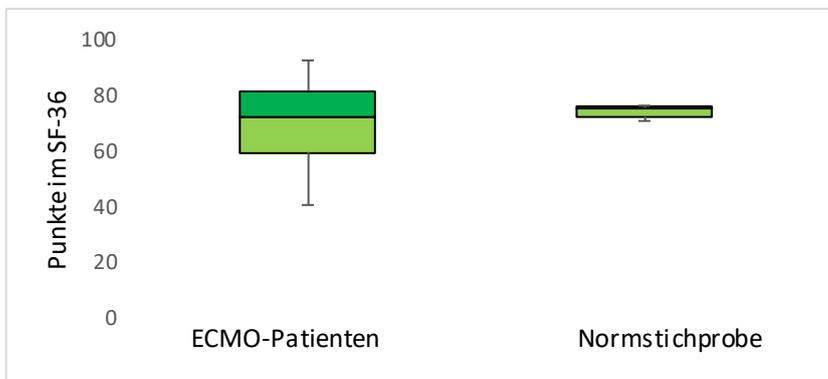


Abbildung 10: Psychisches Wohlbefinden (SF-36)

Boxplots der Testergebnisse des SF-36 zur Erfassung der Lebensqualität in der Unterkategorie psychisches Wohlbefinden. Vergleich der im Test erreichten Punkte (0 – 100) der ECMO-Patienten und der altersentsprechenden deutschen Normstichprobe des SF-36. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Im Schnitt gaben die Patienten für die Frage 12 „Wie würden Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand beschreiben?“ einen Wert von 3,58 an, was einem „gut“ entspricht.

Im Fragenkomplex 13 des SF-36, der die Einschränkungen, einen möglichen Verlust der Selbstständigkeit und negative Gefühle der Patienten im alltäglichen Leben beschreibt, zeigten sich diese unterschiedlich stark beeinträchtigt. Bei einem Mittelwert von $4,25 \pm 5,46$ bestätigten von insgesamt 38 Aussagen (Abb. 6) kreuzten die am wenigsten beeinträchtigten

Patienten keine einzige Aussage an, der am stärksten vom Mittelwert abweichende Patient bejahte 19 Antworten, was genau der Hälfte der Aussagen entspricht. Er zeigte sich auch in den anderen Untertests auf diesem Gebiet stark betroffen. Er machte einen niedergeschlagenen Eindruck im Anamnesegespräch, empfand sich selbst als eine Last für seine Familie und erzielte auch den höchsten Wert im PTBS-Fragebogen.

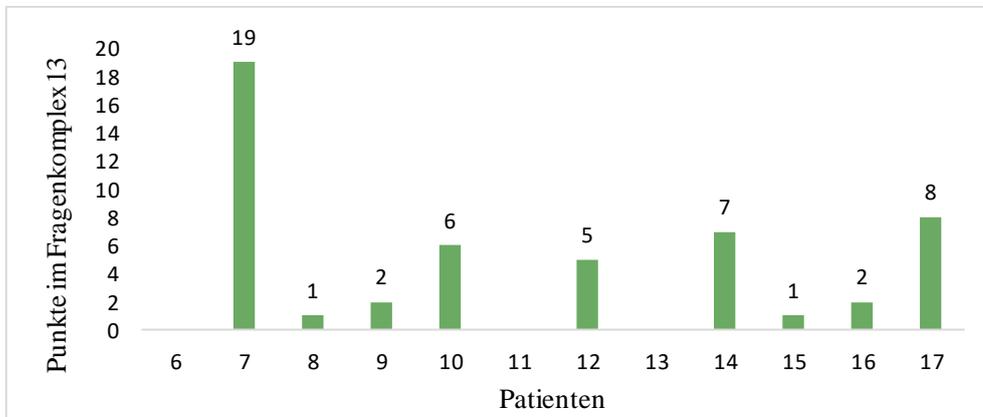


Abbildung 11: Fragenkomplex 13 des SF-36

Abb. 11 zeigt die Anzahl der positiv beantworteten Fragen der einzelnen Studienteilnehmern von 0 bis 19 bestätigten Aussagen. Die Aussagen waren negativ formulierte Sätze und hohe Werte weisen auf eine starke Beeinträchtigung der Probanden im täglichen Leben, auf eine psychische Belastung und einen Verlust der Selbstständigkeit hin.

3.4 Erfassung einer PTBS

Zehn Patienten präsentierten ein Ergebnis > 0 , was die Hinweisgrenze auf eine PTBS darstellt. Zwei hatten mit 30,18 sowie 34,48 Punkten besonders hohe Werte. Der Mittelwert liegt bei $8,94 \pm 12,72$. Somit zeigten nur zwei der Studienteilnehmer keinen Hinweis auf eine PTBS.

Die Fragen 1 „Immer, wenn ich an das Ereignis erinnert wurde, kamen die Gefühle wieder.“ und 9 „Bilder, die mit dem Ereignis zu tun hatten, kamen mir plötzlich in den Sinn.“ erhielten mit einer Summe von 30 bzw. 31 Punkten besonders hohe Werte. Beide gehören zum Themenkomplex Intrusion.

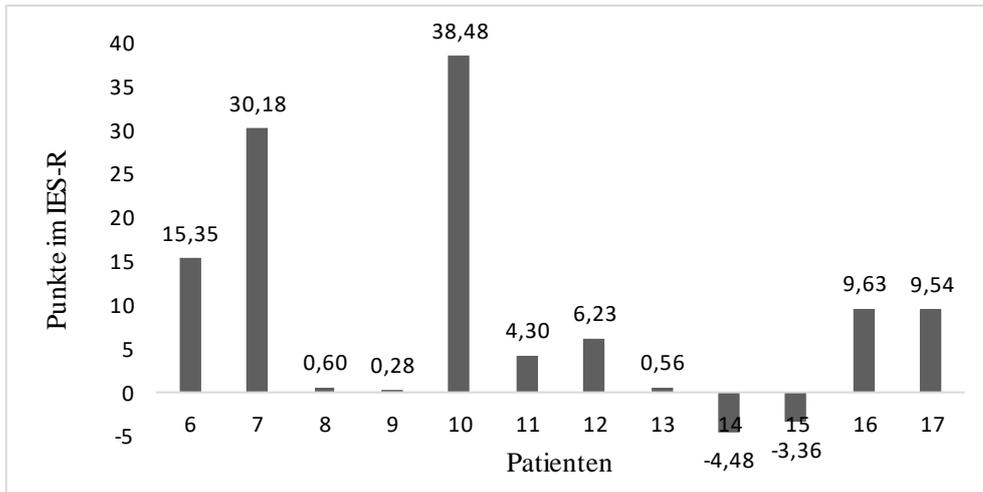


Abbildung 12: Ergebnisse des PTBS-Tests IES-R

Abb. 12 zeigt die einzelnen Patienten aufgetragen gegen die Punktzahl, die sie im IES-R erreichten. Von zwölf Patienten hatten zehn ein Ergebnis >0 und somit Hinweise auf eine PTBS.

Im Test auf Binominalverteilung zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern in Bezug auf die Entwicklung einer PTBS ($p = 0,146$).

Tabelle 9: Patienten mit Hinweis auf eine PTBS

Es zeigte sich bei allen getesteten Frauen und bei 77,8 % aller männlichen Probanden ein Hinweis auf das Vorliegen einer PTBS. Das entspricht 83,3 % aller Studienteilnehmer.

	Männlich	Weiblich	Anzahl
PTBS	7	3	10
Keine PTBS	2	0	2
Anzahl	9	3	

3.5 Neurologische und körperliche Untersuchung

Vier Patienten empfanden zum Zeitpunkt der Untersuchung im Gebiet des rechten Oberschenkels Sensibilitätsstörungen, Parästhesien oder sogar Schmerzen. Drei hatten eine verbreiterte Reflexzone des Patellarsehnenreflexes. Fünf beschrieben Schmerzen oder Taubheitsgefühle in den Füßen post ECMO, ein Teilnehmer zusätzlich den Verlust von Zehen bzw. Zehenendgliedern.

Ein Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung völlig unauffällig und gab keinerlei Beschwerden an. Sechs Patienten hatten auch laut Anamnese zwar Beschwerden, allerdings keine, die dem ARDS oder der ECMO zuzuschreiben waren, sondern vielmehr Vorerkrankungen oder zuvor erlittenen Traumata. Der Patient mit der zeitnahesten Untersuchung hatte fünf Monate zuvor die UMG verlassen. Außer einer einseitigen Leistungsminderung im

Musculus deltoideus wies er keine neurologischen Auffälligkeiten auf. Die einzelnen (pathologischen) Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 10 dokumentiert.

Tabelle 10: Untersuchungsergebnisse der neurologischen Untersuchung

Dargestellt sind nur auffällige bzw. pathologische Untersuchungsergebnisse der neurologischen Untersuchung aller Studienteilnehmer.

Patient 6 (ECMO 2011)	Sensibilitätsstörungen in beiden Füßen, Schmetterlingserythem bei Lupus, im Liegen links Speichelfluss
Patient 7 (2013)	Konzentrationsschwäche, Fußheber- und -senkerschwäche re., Schmerzen und Parästhesien bds. ab der Leiste, in Ruhe im Sitzen bisweilen heftiger Sekundenschmerz, Taubheitsgefühl: re. außen von Leiste bis Fuß, li. innen Wade bis Fuß, Gleichgewichtsstörungen v. a. bei unsicherem Boden und im Dunkeln, schnell reizbar und aggressiv, Affektinkontinenz, Orthostasen, Schluckauf, nach etwa 2 km Strecke nimmt die Kraft im rechten Bein ab, Belastungsdyspnoe sowie in extremen Temperaturen, Facialisläsion li. zentral mit hängendem Mundwinkel, positiver Vorhalteversuch re, Zehen-, Seiltänzer-, Hackengang nicht möglich, Achillessehnenreflex bds., Bizeps- und Trizepsreflex rechts erloschen
Patient 8 (2012)	Aggressive Grundstimmung, verbreiterte Reflexzone Patella bds., Sensibilitätsstörungen Außenseite rechts OS bis Knie, bessert sich
Patient 9 (2011)	Zehennekrosen, Lippen nach Herpes zoster noch taub, N. femoralis lateralis cutaneus noch bis etwa ein Jahr nach UMG taub, Vorhalteversuch li und Unterberger positiv
Patient 10 (2013)	Romberg positiv, bisweilen unsicherer Gang im Dunkeln, zwei kleine Finger der rechten Hand Morgensteifigkeit, migräneartige Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, körperliche Schwäche
Patient 11 (2011)	gesund, keine Beschwerden
Patient 12 (2011)	Nach der Beatmung eine Weile Doppelbilder, Hackengang unsicher, verbreiterte Reflexzone Patella bds., Polyneuropathie, Missempfindung rechter OS Außenseite, Kraft in den Armen noch vermindert
Patient 13 (2013)	Akkommodation gestört (präexistent)
Patient 14 (2012)	unsicherer Zehenspitzenang, unsicherer Stand, Augen müssen wegen Gleichgewicht offenbleiben, Patellarsehnenreflex links verbreiterte Reflexzone
Patient 15 (2013)	Leistungsminderung im Musculus deltoideus links
Patient 16 (2013)	Unsicherer Hackengang wg. Bandscheibenbeschwerden links, leichtes Kribbeln und Vibrieren, Uhrglasnägel
Patient 17 (2011)	Nystagmus beim Folgen des Fingers, Seiltänzer-, Hacken- und Zehenspitzenang unsicher, bei Kälte Sensibilitätsstörungen an den Akren

3.6 Der Wechsler Memory Scale-Test

Die gesunde Referenzgruppe erzielte in jedem einzelnen der sieben Untertests ein höheres Ergebnis. Tabelle 11 zeigt die im Wechsler-Test durchschnittlich erreichten Punktzahlen der Teilnehmer. Es ist erkennbar, dass die einzelnen Mittelwerte zum Teil deutlich höher sind. Für die Untertests „Logisches Gedächtnis I und II“, „Visuelle Wiedergabe I“ und „Räumliche Ergänzung“ fiel das Ergebnis der ECMO-Patienten jeweils signifikant schlechter aus, und auch „Muster Positionieren“ zeigt mit einem p-Wert von 0,063 eine Tendenz zur Signifikanz. Das Geschlecht der gesunden Kontrollgruppe konnte exakt jedem Studienteilnehmer angepasst werden, das Alter auf 0,7 Jahre. Auch der Bildungsgrad entsprach jeweils dem des Referenzteilnehmers.

Tabelle 11: Ergebnisse des Wechsler Memory Scale-Tests

Darstellung der Ergebnisse im Hinblick auf die sieben einzelnen Untertests und die Ergebnisse des Signifikanztests (p-Wert). Die Studienteilnehmer schnitten in allen Kategorien schlechter ab als die gesunde Referenzgruppe. Vier der sieben Tests sind signifikant.

	ECMO-Patienten	Gesunde Probanden	p-Wert
Logisches Gedächtnis I	15,6 ± 2,91	18,2 ± 3,07	0,046
Logisches Gedächtnis II	27,5 ± 3,97	31,2 ± 3,93	0,033
Verbale Paarerkennung	11,5 ± 5,09	13,8 ± 4,11	0,230
Muster Positionieren	26,9 ± 7,46	32,8 ± 7,33	0,063
Visuelle Wiedergabe I	18,7 ± 2,5	21 ± 1,76	0,015
Räumliche Ergänzung	2 ± 1,13	3,2 ± 0,72	0,006
Visuelle Wiedergabe II	3,1 ± 0,9	3,4 ± 0,67	0,314

Die Abbildungen 13 - 19 verdeutlichen graphisch noch einmal die konkreten Ergebnisse der einzelnen Untertests mithilfe von Boxplots.

Abbildung 13 zeigt die Ergebnisse für den Untertest „Logisches Gedächtnis I“. Die gesunde Kontrollgruppe erreichte die gleiche Maximalpunktzahl (22 (gesunde Kontrollgruppe) / 22 (Studienpatienten)), die Minimalpunktzahl (14 / 12) und der Mittelwert (18,2 / 15,6) liegen jeweils höher. Mit einem p-Wert von 0,046 ist das Ergebnis signifikant.

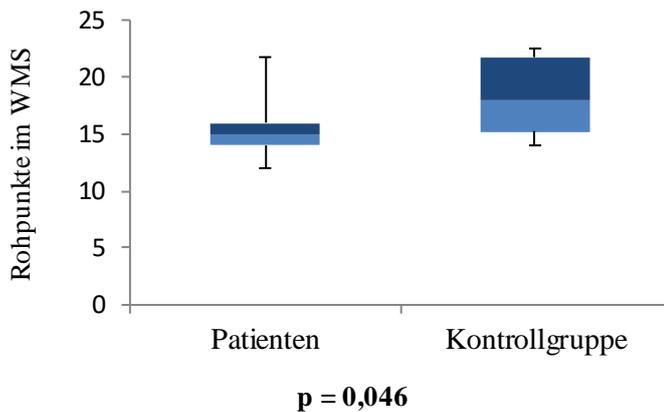


Abbildung 13: Logisches Gedächtnis I (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie logisches Gedächtnis I. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 25) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Abbildung 14 stellt die Ergebnisse des Untertests „Logisches Gedächtnis II“ dar. Der minimale Wert (23 / 21), maximale Wert (38 / 35) und der Mittelwert (31,2 / 27,5) der Kontrollpatienten liegen höher. Mit $p = 0,033$ ist das Ergebnis signifikant.

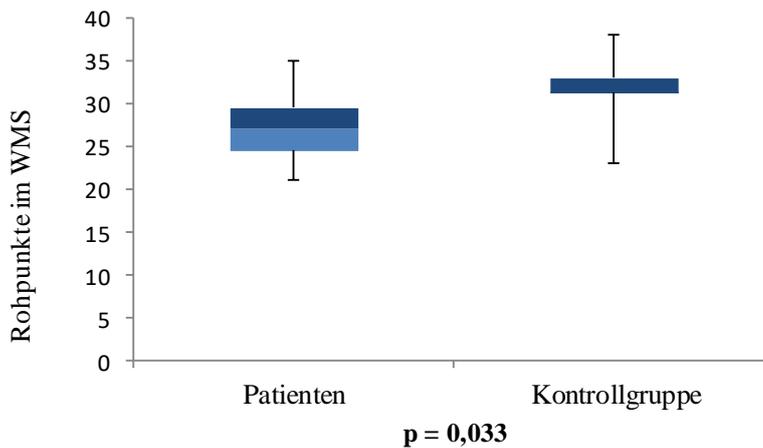


Abbildung 14: Logisches Gedächtnis II (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie logisches Gedächtnis II. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 40) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

In Abbildung 15 ist die verbale Paarerkenkung dargestellt. Es wird ersichtlich, dass die Studienpatienten insgesamt niedrigere Werte erzielten. Der Mittelwert liegt um 2,3 Punkte tiefer (13,8 / 11,5), allerdings ist das einzelne maximale Ergebnis mit 21 erreichten Punkten gleich. Der p-Wert beträgt 0,230.

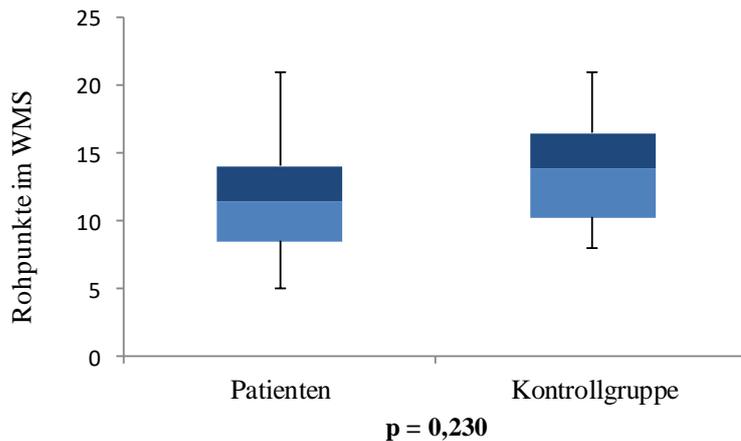


Abbildung 15: Verbale Paarererkennung (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie verbale Paarererkennung. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 28) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Im Untertest „Muster Positionieren“ (Abb. 16) liegt das Minimalergebnis der beiden Testgruppen deutlich auseinander (24 / 18), ebenso der Mittelwert (32,8 / 26,9). Mit 44 Punkten liegt die Kontrollgruppe auch bei der erreichten Maximalpunktzahl über den ECMO-Patienten (42 Punkte). Der p-Wert ist 0,063.

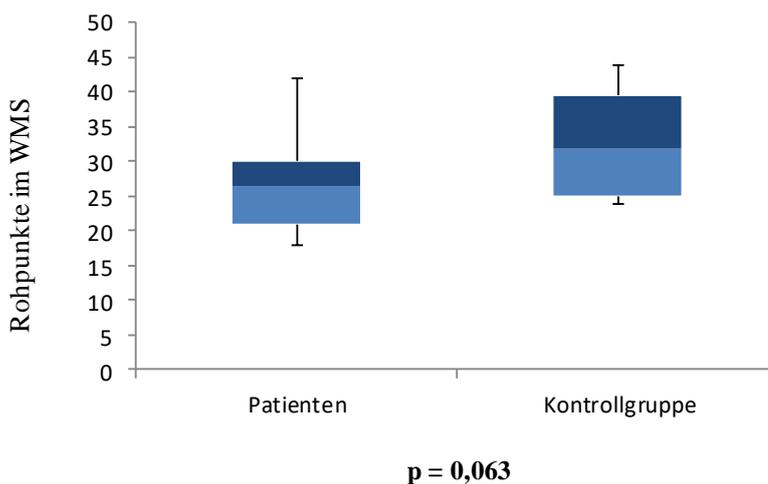


Abbildung 16: Muster Positionieren (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie Muster positionieren. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 50) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

In Abbildung 17 wird das Ergebnis des Tests „Visuelle Wiedergabe I“ ersichtlich. Minimalwert (17 / 15), Mittelwert (21 / 18,7) und Maximalwert der Kontrollgruppe liegen jeweils höher (23 / 22). Mit einem p-Wert von 0,015 ist das Ergebnis signifikant.

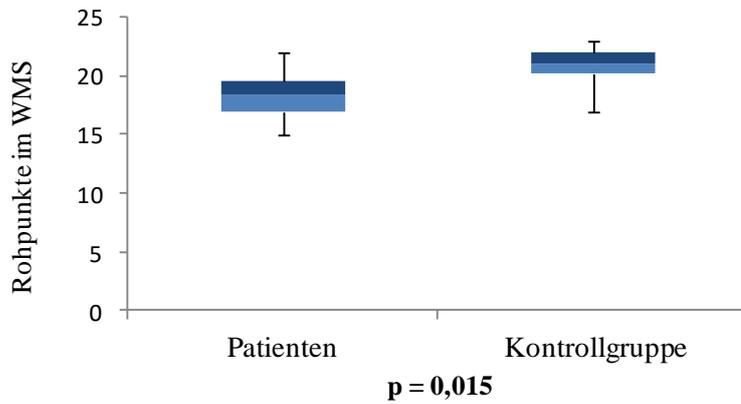


Abbildung 17: Visuelle Wiedergabe I (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie visuelle Wiedergabe I. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 23) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

Im Test „Räumliche Ergänzung“ (Abb. 18) wird die gemeinsam erreichte Maximalpunktzahl von 4 deutlich. Jedoch liegt die durchschnittlich erzielte Punktzahl der Kontrollgruppe mit 3,2 deutlich über der der Studienpatienten mit 2 Punkten. Die Minimalpunktzahl beträgt 2 bzw. 0 Punkte. Mit $p = 0,006$ ist das Ergebnis signifikant.

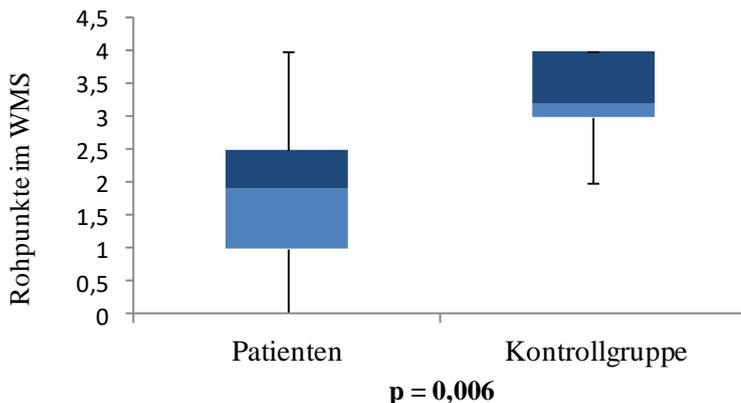


Abbildung 18: Räumliche Ergänzung (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie räumlicher Ergänzung. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 4) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $-$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

In beiden Gruppen wurde die Maximalpunktzahl von vier für die „Visuelle Wiedergabe II“ erreicht (Abb. 19). Auch die minimale Punktzahl von zwei ist in beiden Gruppen gleich. Allerdings schnitt auch in diesem Untertest die Kontrollgruppe besser ab mit einem Mittelwert von 3,4 statt 3,1. Der p-Wert beträgt 0,314.

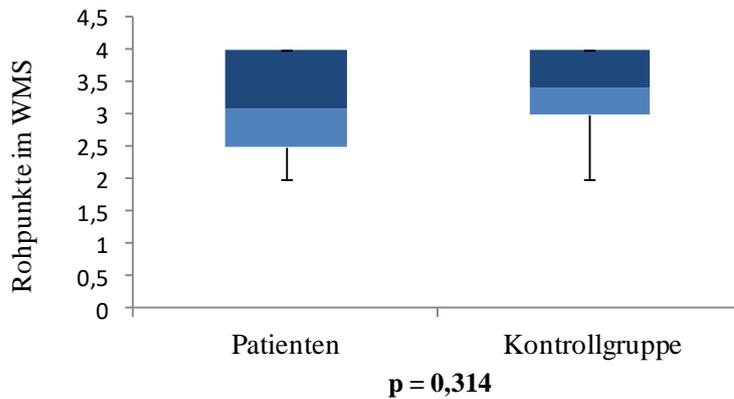


Abbildung 19: Visuelle Wiedergabe II (Wechsler Memory Scale-Test)

Boxplots der Testergebnisse des Wechsler Memory Scale-Test (WMS) zur Erfassung der kognitiven Funktionsfähigkeit in der Unterkategorie visuelle Wiedergabe II. Vergleich der im Test erreichten Rohpunkte (0 – 4) der ECMO-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe. \top Maximalwert, \perp Minimalwert, \blacksquare oberes Quartil, $—$ Median, \blacksquare unteres Quartil.

3.7 MRT-Scan des Schädels

Bei zwei der zwölf Studienpatienten gab es eine Kontraindikation für eine Untersuchung im MRT. Somit liegen zehn MRT-Befunde vor.

Befundet wurden die Aufnahmen durch erfahrene klinische Neuroradiologen der UMG. Fünf Patienten, und somit 50 %, wiesen einen HACE-Score > 0 auf und somit Mikroblutungen, Auffälligkeiten der NAA / Cr-Ratio und / oder der fraktionellen Anisotropie. Die übrigen fünf Patienten zeigten einen HACE-Score von 0 und somit keine Auffälligkeiten nach den HACE-Kriterien (s. Abb. 20).

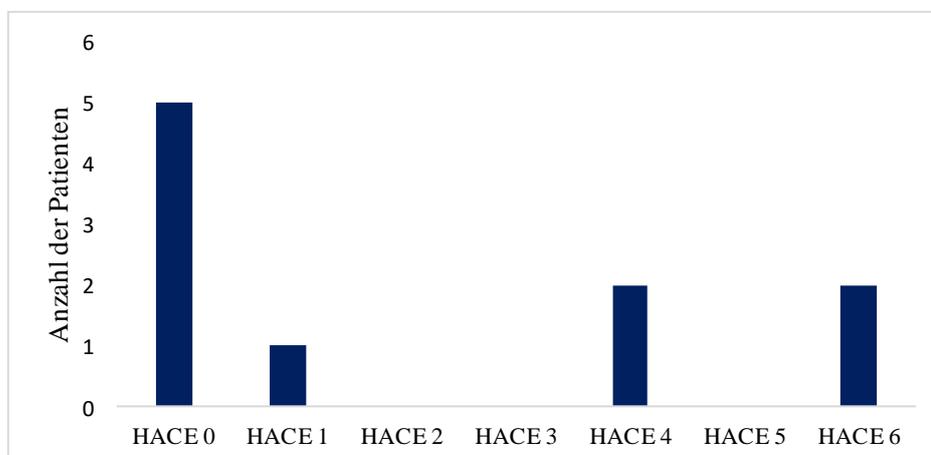


Abbildung 20: Anzahl der Patienten mit HACE und Schweregrade der HACE-Scores

Basierend auf den MRT-Befunden wurde der HACE-Score erhoben durch die Neuroradiologen der UMG anhand der Parameter: in T2* / SWI: Mikroblutungen JA / NEIN, in CSI (MR-Spektroskopie): NAA / Cr-Ratio erniedrigt JA / NEIN, in DTI: FA (fraktionelle Anisotropie) erniedrigt JA / NEIN. Die Hälfte der Patienten weist einen pathologischen Befund auf.

Bei sechs Patienten gab es keinerlei Hinweise auf Hämorrhagien. Diese erhielten folglich keine Bewertung nach modifiziertem HACE-Score (mHACE) (Abb. 21). Einblutungen verschiedenster Schweregrade fanden sich bei vier von zehn Patienten, was 40 % aller Studienteilnehmer entspricht. Je ein Patient zeigte Mikrohämmorrhagien (MH) ohne Balkenbeteiligung (mHACE 0), MH im Balken und im übrigen Hirnparenchym (mHACE 3), über 20 MH (mHACE 4) und Mikrohämmorrhagien mit Makrohämorrhagien (mHACE 5).

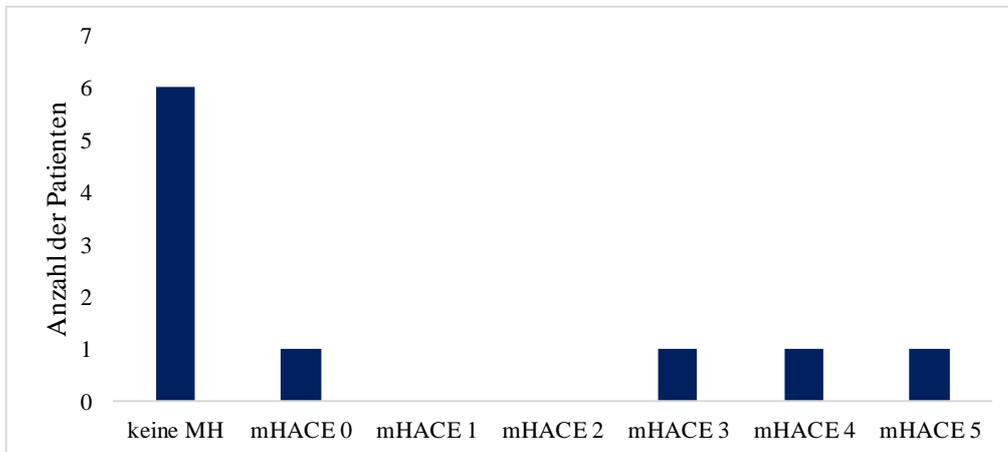


Abbildung 21: Modifizierter HACE-Score der Patienten

Kriterien für den modifizierte HACE-Score: keine Mikrohämmorrhagien (MH): die Patienten wurden nicht bewertet, mHACE 0: MH, aber ohne Balkenbeteiligung, mHACE 1: MH nur im Splenium, mHACE 2: MH Splenium + restlicher Balken, mHACE 3: MH Balken + übriges Hirnparenchym, mHACE 4: MH > 20, mHACE 5: MH mit Makrohämorrhagie. Vier Patienten zeigen einen pathologischen Befund.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über den MRT-Befund in Synopse mit den entsprechenden Scores der Patienten.

Tabelle 12: MRT-Ergebnisse

Bei zwölf Studienteilnehmern sind zehn MRT-Aufnahmen vorhanden, da bei zwei Teilnehmern Kontraindikationen für eine Aufnahme vorlagen. Vier Patienten zeigen Einblutungen, sechs Patienten zeigen keinerlei Mikrohäorrhagien. Das Alter bezeichnet das Patientenalter zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. Die Bewertung HACE-Score und modifizierter HACE-Score stammen aus Studien der Neuroradiologie der UMG. HACE-Score > 0 bedeutet Mikrohäorrhagien, Auffälligkeiten der NAA / Cr-Ratio und / oder der fraktionellen Anisotropie. Der modifizierte (mod.) HACE-Score bewertet die Lokalisation und den Grad der Blutung.

Patient	Alter	Befund	mod. HACE	HACE
6	46	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	x	0
8	58	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	x	0
9	62	Ein Punkt im Genu, zwei im Splenium, subkortikal	0	4
10	27	Massive Mikro-/Makrohämorrhagien im Balken	5	6
11	36	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	x	1
12	41	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	x	0
13	55	Mikrohämorrhagien im Splenium re, Corpus re, subkortikal re frontal	3	4
14	58	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	x	0
15	65	Multiple Mikrohäorrhagien im Balken und subkortikal	4	6
16	60	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	x	0

Um einen besseren Überblick über die Klassifikation der einzelnen Schweregrade der Hämorrhagien zu geben, werden in den Abbildungen 22 - 24 exemplarisch einige MRT-Aufnahmen der Studienpatienten mit unterschiedlicher Ausprägung dargestellt. Abgebildet sind geringgradige (Abb. 22) und mittelgradige (Abb. 23) Mikrohäorrhagien sowie Mikrohäorrhagien in Kombination mit Makrohämorrhagien (Abb. 24). Die Bilder aller anderen Studienteilnehmer befinden sich im Anhang 11.

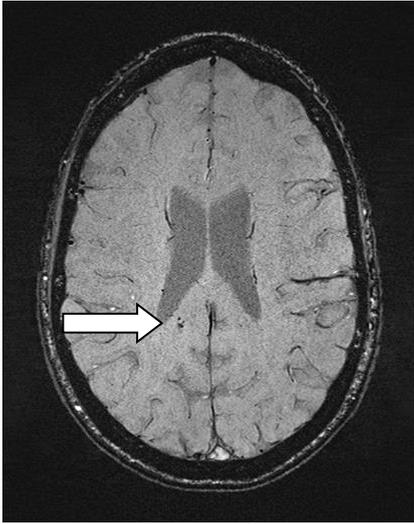


Abbildung 22: Geringgradige Mikroblutungen
Patient 13

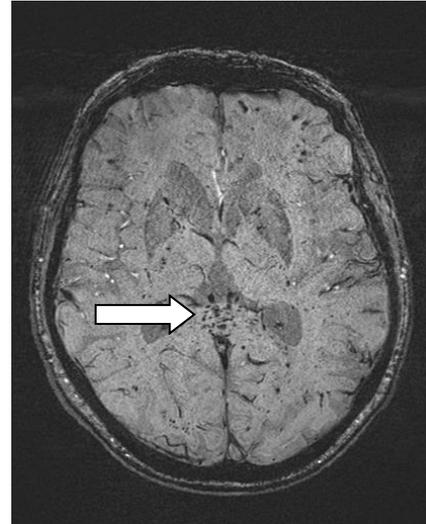


Abbildung 23: Mittelgradige Mikroblutungen
Patient 15

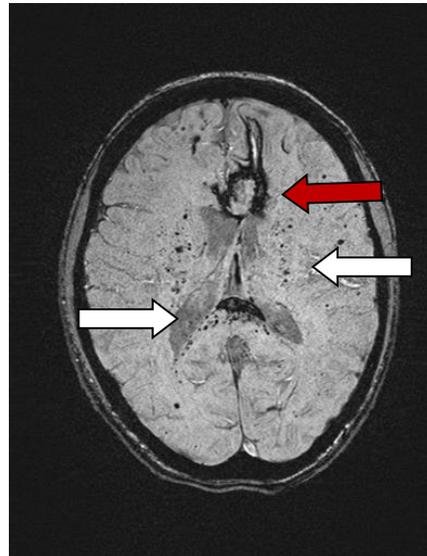
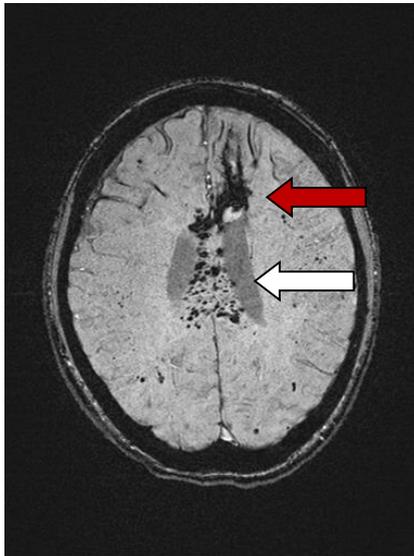


Abbildung 24: Massive Makro- und Mikrohäorrhagien

Patient 10. Die Abbildungen 22 - 24 zeigen exemplarisch MRT-Aufnahmen der verschiedenen Schweregrade der Studienteilnehmer. Die weißen Pfeile zeigen Mikrohäorrhagien unterschiedlicher Ausprägung, die roten Pfeile Makrohäorrhagien.

Betrachtet man die Beziehung zwischen dem Ergebnis der MRT-Aufnahmen und dem IES-R-Test auf eine PTBS (s. Tab. 13), zeigen sich bei hohen Werten im Test, die einen deutlichen Hinweis auf eine PTBS bedeuten, nicht gleichzeitig pathologische Befunde im MRT. Auch bedingen nachweisbare Häorrhagien keine hohen Werte im IES-R. Bis auf den höchsten im Test erreichten Wert (massive Mikro- / Makrohäorrhagien im Balken) zeigen die fünf nächsthöchsten Testergebnisse jeweils einen unauffälligen Befund. Ebenso ist unter den einzigen zwei Patienten ohne Hinweis auf eine PTBS mit einem Testergebnis > 0 bei

einem keine Hämorrhagie vorhanden, der andere weist hingegen multiple Einblutungen und den höchsten HACE-Score auf. Der p-Wert beträgt 0,472.

Da Patienten ohne nachweisbare Hämorrhagien im System des modifizierten HACE-Score nicht (x), im HACE-Score allerdings mit 0 bewertet wurden, wird für alle weiteren Berechnungen der HACE-Score als messbarer Parameter für den Ausprägungsgrad der Hämorrhagien angewandt.

Die detaillierten Ergebnisse stellen sich folgendermaßen dar:

Tabelle 13: Korrelation zwischen MRT und PTBS-Fragebogen

Die Tabelle stellt die Ergebnisse des IES-R-Tests zur Feststellung einer PTBS mit den Ergebnissen des MRT-Scans in Relation, nach absteigenden IES-R-Werten sortiert. Ein Wert >0 deutet auf eine PTBS hin.

Patient	Ergebnisse MRT	HACE-Score	IES-R
10	Massive Mikro/Makrohämorrhagien im Balken	6	38,48
7	Kein MRT	-	30,18
6	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	15,35
16	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	9,63
17	Kein MRT	-	9,54
12	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	6,23
11	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	1	4,30
8	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	0,60
13	Mikrohämorrhagien im Splenium re, Corpus re, subkortikal re frontal	4	0,56
9	Ein Punkt im Genu, zwei im Splenium, subkortikal	4	0,28
15	Multiple Mikrohämorrhagien im Balken und subkortikal	6	-3,36
14	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	-4,48

p = 0,472

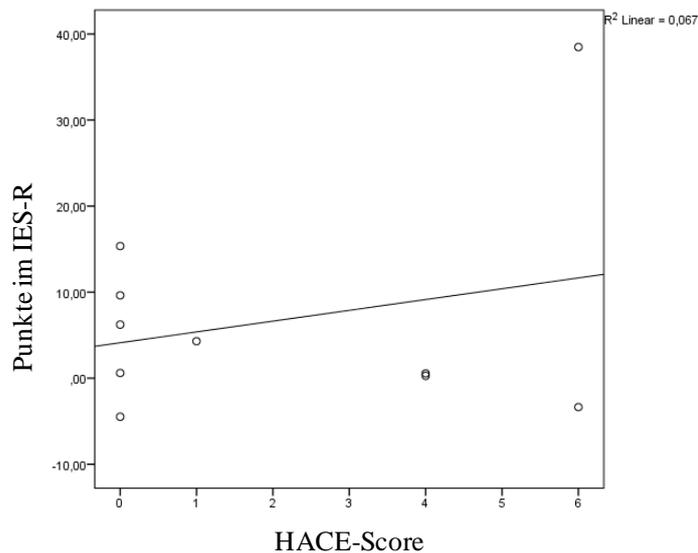


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen MRT-Ergebnis und Entwicklung einer PTBS

Abbildung 25 stellt als Streudiagramm graphisch den Zusammenhang zwischen dem MRT-Befund und der Entwicklung einer PTBS dar. Verwendet wurden die Parameter HACE-Score und das Testergebnis des IES-R-Fragebogens.

Der Zusammenhang zwischen HACE und PTBS (s. Tab. 14) zeigt in der durchgeführten Regressionsanalyse keinen Zusammenhang ($\beta = 0,258$; $p = 0,472$). Das Regressionsmodell erklärt nur 6,7 % der Gesamtvarianz.

Tabelle 14: Einfluss von Hämorrhagien auf die Entwicklung einer PTBS

Variable	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler	Signifikanz
Konstante	4,123			
IES-R	1,255	0,258	1,662	0,472
R ²	0,067			
korr. R ²	-0,050			

Tabelle 15 stellt die Parameter Blutungsereignis (MRT-Befund, HACE-Score) und Beatmungs- bzw. ECMO-Dauer in Beziehung. Es zeigt sich, dass der Patient mit der längsten Beatmungsdauer (689,67 Stunden) und der zweitlängsten ECMO-Therapie (351,23 Stunden) keinen pathologischen Befund aufweist. Der Patient mit der längsten ECMO-Dauer (638 Stunden) und der zweitlängsten Beatmung (603,7 Stunden) hingegen zeigt mit massiven Makro- und Mikrohämmorrhagien den schwersten Befund. Die Dauer der ECMO zeigt keinen ($p = 0,347$), die Beatmungsdauer ($p = 0,062$) keinen signifikanten Zusammenhang.

Tabelle 15: Korrelation MRT-Befund mit ECMO- bzw. Beatmungsdauer

Patient	Ergebnisse MRT	HACE-Score	Beatmungsdauer in h	ECMO-Dauer in h
6	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	392,00	131,90
7	Kein MRT	-	463,65	186,5
8	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	218,37	108
9	Ein Punkt im Genu, 2 im Splenium, subkortikal	4	225	231
10	Massive Mikro/Makrohämorrhagien im Balken	6	603,7	638
11	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	1	293,60	200,97
12	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	689,67	351,23
13	Mikrohämorrhagien im Splenium re, Corpus re, subkortikal re. frontal	4	278,4	232
14	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	436,82	255,22
15	Multiple Mikrohämorrhagien im Balken und subkortikal	6	414,6	277
16	Kein Hinweis auf Hämorrhagien	0	0	157
17	Kein MRT	-	149,72	77,30
p-Werte			0,062	0,347

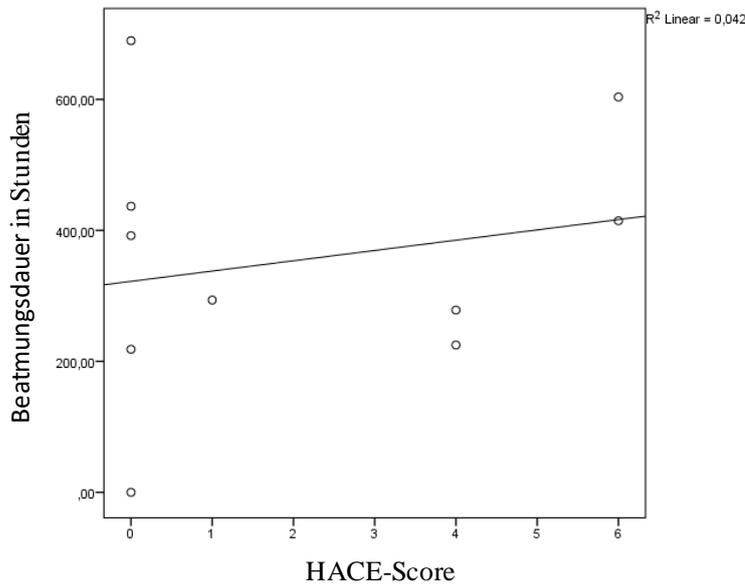


Abbildung 26: Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen Hämorrhagien und Beatmungsdauer

Dargestellt ist die lineare Regression zum Zusammenhang zwischen Hämorrhagien und Beatmungsdauer in Stunden als Streudiagramm.

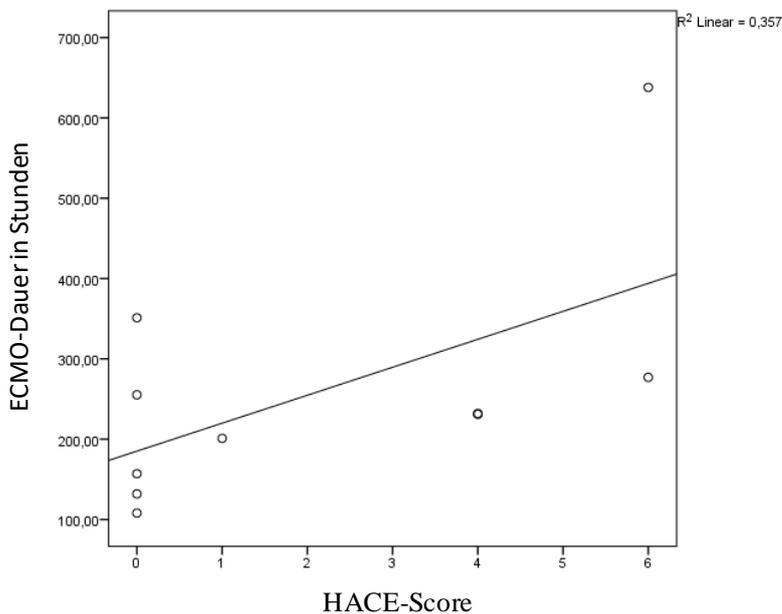


Abbildung 27: Regressionsanalyse zum Zusammenhang zwischen Hämorrhagien und ECMO-Dauer

Dargestellt ist die lineare Regression zum Zusammenhang zwischen erzielttem HACE-Score und der Dauer der ECMO in Stunden als Streudiagramm.

Tabelle 16 zeigt den Zusammenhang zwischen erzielttem HACE-Score und der ECMO- sowie der Beatmungsdauer mittels multipler Regression. Als nicht signifikant erweisen sich beide Einflussvariablen (ECMO-Dauer ($\beta = 0,869$; $p = 0,347$)). Lediglich die Dauer der Beatmung ($\beta = - 0,394$; $p = 0,062$) zeigt eine Tendenz zur Signifikanz. Das finale Regressionsmodell erklärt damit lediglich 27,8 % der Gesamtvarianz.

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Hämorrhagien mit Beatmungs- und ECMO-Dauer

Variable	Unstandardisiert	Standardisiert	Standardfehler	Signifikanz
Konstante	0,076			0,962
ECMO	0,015	0,869	0,007	0,347
Beatmung	- 0,005	- 0,394	0,005	0,062
R ²	0,439			
korr. R ²	0,278			

3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Arbeit sollte durch gezielte Nachuntersuchung von Patienten, die mit einer v-v ECMO behandelt wurden, unter anderem Aufschluss über deren aktuellen Gesundheitszustand und ihren weiteren Genesungsverlauf nach Verlassen der Intensivstation gegeben werden. Dazu wurden verschiedene standardisierte Testverfahren angewandt. 16 ehemalige Patienten der Intensivstationen der UMG aus den Jahren 2011 bis 2013 konnten zu einer Nachuntersuchung einbestellt werden, zwölf Datensätze wurden letztendlich für die Studie verwendet.

Alle Studienpatienten hatten zum Untersuchungszeitpunkt trotz teilweise persistierender körperlicher und neurologischer Defizite wieder ihren vorherigen Lebensalltag aufnehmen können. Der SF-36-Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität zeigte, dass die Studienpatienten in allen Unterkategorien bis auf die allgemeine Gesundheitswahrnehmung schlechtere Werte als die Referenzgruppe erzielten. Der IES-R-Fragebogen ergab Hinweise auf eine PTBS bei 83,3 % aller Studienteilnehmer. Außerdem wurden die Patienten einem modifizierten Wechsler Memory Scale-Test unterzogen, um etwaige kognitive Defizite nach der ECMO-Therapie zu untersuchen. Die gesunde Referenzgruppe schnitt in allen Unterkategorien besser ab; vier der sieben Untertests unterschieden sich signifikant. Eine MRT-Untersuchung des Neurocraniums zeigte bei vier von zehn Patienten (40 %) zerebrale Hämorrhagien verschiedenster Ausprägung. Derartige Untersuchungsergebnisse wurden damit weltweit erstmalig in diesem Umfang post v-v ECMO beschrieben.

4 Diskussion

4.1 Das Anamnesegespräch

Das Anamnesegespräch sollte den Genesungsprozess des einzelnen Patienten erfassen und den Probanden die Gelegenheit geben, sich frei zu äußern. Alle teilnehmenden Patienten dieser Studie hatten zum Untersuchungszeitpunkt (5 - 32 Monate (Mittelwert 16,5 Monate) nach ihrer Behandlung auf der Intensivstation) wieder in ihr gewohntes soziales Leben zurückfinden können. Schon Knoch et al. (1992) konnten zeigen, dass 36 ihrer 38 mit extrakorporalem Lungenersatz behandelten Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 12 - 20 Monaten nach ihrer Entlassung aus der Klinik in ihr gewohntes soziales sowie ihr Arbeitsleben zurückgefunden hatten.

Bezüglich der Reintegration in den Berufsalltag wiesen die Studienteilnehmer ebenfalls gute Ergebnisse auf, denn alle vor Erkrankungsbeginn berufstätigen Patienten hatten zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits wieder an ihren Arbeitsplatz zurückkehren können, zwei von ihnen gänzlich ohne Wiedereingliederungsphase. Natürlich ist dieses Ergebnis differenziert zu betrachten, da nur die körperlich gesunden Patienten an der Nachuntersuchung teilnahmen. Dennoch lässt sich aussagen, dass 100 % aller Teilnehmer an der vorliegenden Untersuchung wieder in ihr altes Tätigkeitsfeld zurückgekehrt waren.

Sicher entstand durch die teilweise mühsame Anreise eine positive Selektion, die die körperlich beeinträchtigten Patienten bereits im Voraus von der Studie ausschloss, weshalb nur die Patienten teilnehmen konnten, die physisch und psychisch dazu im Stande waren. Durch den freiwilligen Charakter der Studie, der eine aktive Rückmeldung derjenigen Teilnehmer mit Interesse an der Studie und den entsprechenden körperlichen Voraussetzungen erforderte, liegen auch keine Ergebnisse dahingehend vor, bei wie vielen ECMO-Patienten eine Teilnahme aufgrund des reduzierten Allgemeinzustands nicht möglich war, denn im Falle einer ausbleibenden Rückmeldung erfolgte keinerlei weitere Kontaktaufnahme. Auch diese Zahlen und der jetzige Zustand der ehemaligen Patienten (Pflegebedürftigkeit, kognitiver und physischer Stand) hätten den Eindruck der Gruppen vervollständigt.

Das Anamnesegespräch stellte sich neben dem zusätzlichen Informationsgewinn als zuträglich für die Compliance bei allen weiteren Tests heraus. Alle Patienten gaben die Rückmeldung, dass sie es als sehr angenehm und wertschätzend empfanden, zunächst frei erzählen zu dürfen, statt lediglich Testergebnisse zu produzieren. Die Partner mit einzubeziehen, erwies sich als Vorteil, um die Patientenangaben im Anamnesegespräch gegebenenfalls objektiv bestätigen oder korrigieren zu können.

4.2 Die erhobenen Parameter

Der SAPS II-Score ergab eine prognostizierte Mortalität von 50 % für die Studienteilnehmer, der APACHE-Score sagte eine Mortalität von etwa 40 % voraus. Somit ist das Outcome deutlich besser als die errechnete Mortalität. In beide Parameter fließt allerdings die Glasgow Coma-Scale ein und so wären beide Scores bei korrekt erhobener GCS sicherlich jeweils etwas exakter gewesen.

Der SOFA-Score beurteilt den Grad der Organdysfunktion. *Lege artis* wird dieser Wert auf den Intensivstationen alle 24 Stunden erhoben und dient so als Verlaufsparemeter sowohl für die einzelnen Organsysteme als auch deren Zusammenspiel. Für diese Studie ergab er innerhalb der ersten 24 Stunden mit einem Mittel von 11,7 Punkten ein sehr hohes Maß der Organdysfunktion. In einer Studie von Ferreira et al. (2001) zeigte sich bei den Patienten mit jeweils höchstem gemessenen SOFA-Score von > 11 eine Mortalität von 80 %, die Patienten mit einem initialen Score von > 11 wiesen eine Mortalität von 95 % auf, zahlreiche weitere Studien assoziieren einen hohen ersten SOFA-Score mit hoher Sterbewahrscheinlichkeit (Vincent et al. 1998; Moreno et al. 1999; Janssens et al. 2000; Bota et al. 2002). Den SOFA-Score bei allen ECMO-Patienten im Verlauf zu betrachten, wäre sehr interessant gewesen, da das Organ Lunge mit dem ARDS in besonderem Fokus stand, aber letztlich zum Beispiel im Falle einer Sepsis alle Organsysteme betroffen sind (Ferreira et al. 2001).

4.3 Der SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität

Seit dem Jahre 1947 beschäftigt sich die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) mit dem Begriff der Lebensqualität. In den 60er Jahren begann diese, auch in der Medizin eine Rolle zu spielen. Die Sicht auf den Patienten wurde nicht länger nur an seinem Überleben und an messbaren medizinischen Parametern festgemacht. Auch subjektives Empfinden der Qualität seines Lebens nach der Erkrankung oder Verletzung rückten nun vermehrt in den Fokus (Bullinger 2000).

Ein gutes Beispiel für die Bedeutung der subjektiven Lebensqualität enthält die Arbeit von Brickman et al. (1978), die aufzeigte, dass nach einem Jahr Adaptionszeit paraplegische Unfallopfer und Lottogewinner etwa das gleiche Ausmaß an Lebensfreude empfanden, wobei sich die Gruppe der Unfallopfer an alltäglichen Dingen weitaus mehr erfreuen konnte. *Coping*, also die Fähigkeit, sich an neue Lebensumstände anzupassen, spielt in diesen Prozessen offenbar eine wesentliche Rolle (Koller und Lorenz 2002).

Der SF-36 findet regelmäßig Anwendung in intensivmedizinischen Studien und ist mehrfach für Einsätze mit intensivmedizinischen Patienten validiert worden (Bullinger et al. 1995;

Dowdy et al. 2005). Mehrere Studien zeigten auf, dass Patienten, die an einem akuten Lungenversagen erkrankt waren, im Anschluss an ihre Behandlung über eine schlechtere Lebensqualität klagten, die sich auch im SF-36 darstellte (Davidson et al. 1998; Herridge et al. 2003; Orme et al. 2003; Fan et al. 2014; Needham et al. 2014). Noch bis zu fünf Jahre nach einem erlittenen ARDS wurde von physischen und kognitiven Funktionseinschränkungen berichtet (Hough und Herridge 2012).

Das Ergebnis für die „Emotionale Rollenfunktion“ im SF-36, die beschreibt, in welchem Ausmaß emotionale Probleme tägliche Aktivitäten wie die Arbeit beeinträchtigen, ist in unserer Untersuchung schlechter als im Vergleich zur deutschen Normstichprobe. Hier liegt eine Differenz der Mittelwerte um 11,91 Punkte vor mit einer hohen Standardabweichung von 41,03. Die Patienten divergieren also sehr bezüglich ihrer Befindlichkeit, was als typisches Ergebnis einer derartig schweren Erkrankung und eines langwierigen Genesungsprozesses interpretiert werden kann (Maercker 2013). Überlebende eines ARDS weisen oftmals ein reduziertes psychisches Befinden und in sozialen Bereichen reduzierte Funktionen auf (Steltzer und Tatschl 2003; Lindén et al. 2009; Briegel et al. 2013). Das deckt sich auch mit den Anamneseergebnissen. Manche Studienteilnehmer litten noch sehr unter Anpassungsstörungen, während andere keinerlei psychische Probleme beklagten.

Im Regelfall belasten jedoch vor allem die körperlichen Einschränkungen die Patienten nach einem ARDS (Davidson et al. 1998; Schelling et al. 1998; Orme et al. 2003; Wilcox und Herridge 2011), was ebenfalls in der vorliegenden Studie evident wurde. So zeigten auch die Patienten dieser Studie die größte Differenz zur deutschen Normstichprobe bezüglich der Tests „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (Differenz der Mittelwerte der beiden Gruppen 14,06 Punkte) und der „Körperlichen Rollenfunktion“ (23,33 Punkte). Die körperliche Funktionsfähigkeit beschreibt vor allem körperliche Anstrengungen im Alltag wie etwa Heben oder Treppensteigen, während die körperliche Rollenfunktion alltägliche Aktivitäten oder die gewohnte Arbeit betrifft. Diese Ergebnisse wurden von den meisten Studienteilnehmern auch so in den Anamnesegesprächen beschrieben.

Für die Frage 12 „Wie würden Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand beschreiben?“ gaben die Patienten im Schnitt einen Wert von 3,58 an, was einem „gut“ entspricht. Auch war dies im SF-36 der einzige Test, in dem die Patienten eine höhere Lebensqualität empfanden ($63,65 \pm 5,54$) als die Normstichprobe ($64,58 \pm 16,71$). Dass sie ihren Gesundheitszustand im Mittel als „gut“ bewerten, scheint unter diesen Umständen bemerkenswert. Allerdings wurde in der Anamnese bei vielen Patienten evident, dass sie trotz aller gesundheitlichen Einschränkungen ihren aktuellen Zustand subjektiv als positiv empfinden in Anbetracht der

Tatsache, eine lebensbedrohliche Erkrankung überlebt zu haben, was sich ebenfalls wieder mit den Studienergebnissen von Brickman et al. (1978) deckt. Andere Studien sprechen hier von einer guten psychischen Widerstandsfähigkeit, der Resilienz. Resiliente Menschen besitzen die Fähigkeit, Schicksalsschläge wie Verlust oder eine schwere Krankheit vor allem mit Hilfe von persönlichen und sozialen Ressourcen ohne psychisches Trauma bewältigen zu können. Vielmehr würden manche diese Erfahrungen als eine Gelegenheit zur Reifung und Entwicklung nutzen. Auch Eigenschaften wie das Akzeptieren und / oder die Suche nach einem Sinn des erlebten Traumas erleichtern den Prozess der Bewältigung und lassen das Erlebte als weniger bedrohlich erscheinen (Fredrickson 2001; Bonanno 2004; Maercker 2013). So berichteten beispielweise drei Patienten dieser Studie, seit der Entlassung aus der UMG zweimal im Jahr Geburtstag zu feiern und sich an alltäglichen Dingen wie Sonnenschein nun viel mehr erfreuen zu können als vor der Erkrankung. Sie gaben an, die Krankheit und die nachfolgende Therapie nicht als Last und Unglück zu empfinden, sondern als neue Chance zu begreifen, was ein Paradebeispiel sowohl für Resilienz als auch den Prozess des *coping* darstellt. Besonders zweien dieser Patienten war die Lebensfreude deutlich anzumerken. Dass diese Patienten 36 und 41 Jahre alt waren, spricht diesbezüglich dafür, dass ein junges Lebensalter als positiver Faktor zu bewerten ist, was auch ein interessantes Thema für eine nachfolgende Studie sein könnte.

Während die Standardabweichungen der Referenzgruppen der deutschen Normstichprobe des SF-36 niedrig sind (von 1,1 für die „Emotionale Rollenfunktion“ bis 6,24 für „Körperliche Rollenfunktion“), liegen diese Werte für die ECMO-Patienten mit 16,71 („Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“) bis 45,64 („Körperliche Rollenfunktion“) recht hoch, was sicherlich sowohl durch die verschiedenen Gruppengrößen ($n = 2914$, bzw. $n = 12$) als auch durch die sehr divergenten Angaben und Empfindungen der ECMO-Patienten zu erklären ist. Erneut wird deutlich, wie unterschiedlich die Patienten ihre Lebensqualität nach dem ARDS und dem langen intensivmedizinischen Aufenthalt wahrnehmen. Denn obwohl die meisten Studienteilnehmer laut den Testergebnissen eine gute Lebensqualität empfanden, zeigten sich besonders drei Patienten in mehreren Tests und auch anamnestisch noch deutlich traumatisiert und beeinträchtigt.

Neben Auswirkungen auf die Lebensqualität gibt es auch solche auf die allgemeine Leistungsfähigkeit der Patienten. Dies zeigt auch eine Studie von Herridge et al. (2003), in der Patienten ein Jahr nach durchlebtem ARDS untersucht wurden. Der Altersdurchschnitt der Patienten betrug 45 Jahre, die Liegedauer auf der Intensivstation im Mittel 25 Tage, der durchschnittliche APACHE II-Score 23 Punkte und der erste SOFA-Score 9 Punkte. Die

Teilnehmer der vorliegenden Studie wurden drei bis 32 Monate nach der ECMO bzw. dem ARDS untersucht. Im Schnitt waren sie mit 52,8 Jahren 7,8 Jahre älter als Herridges, die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation war allerdings mit 18,33 Tagen 6,67 Tage kürzer. Die Probanden hatten einen nahezu identischen APACHE-Score von 22,7 und einen um 2,7 Punkte höheren SOFA-Score von 11,7.

Vergleicht man die in der vorliegenden Arbeit erzielten Untersuchungsergebnisse mit Herridges Studie, so zeigen sich sehr viele weitere Parallelen. Noch ein Jahr nach Verlassen der Intensivstation wiesen die meisten Probanden beider Studien persistierende funktionale körperliche Einschränkungen an Nerven, Muskeln und am zentralen Nervensystem auf, die Leistungsfähigkeit war noch deutlich reduziert, das Gros aller Beschwerden extrapulmonal. Ebenso wurden diese Resultate im SF-36 evident, da die Studienteilnehmer in den Untertests „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Rollenfunktion“ die größten Defizite aufzeigten. Die körperliche Rollenfunktion war auch die Kategorie, in der Herridges Patienten die schlechtesten Ergebnisse im Vergleich zur Normstichprobe aufwiesen.

Weiterhin zeigten sich reduzierte soziale, emotionale und kognitive Funktionen. Viele Patienten präsentierten Depressionen / depressive Episoden oder eine PTBS. In verschiedenen Follow-up Studien zeigten 70 bis 100 % aller Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung kognitive Störungen, nach einem Jahr 46 bis 80 % und 20 % noch nach fünf Jahren (Herridge et al. 2011; Hough und Herridge 2012; Herridge et al. 2016). In unserer Arbeit wurden mit Hilfe des Wechsler-Tests ebenfalls kognitive Defizite im Vergleich zur Kontrollgruppe evident, vier von sieben Untertests waren signifikant und auch die Rate der PTBS deckt sich mit einem Ergebnis von 83,33 % mit den Untersuchungsergebnissen der genannten Studien. Dass eine derart hohe Vergleichbarkeit zwischen den Ergebnissen beider Studien besteht, scheint bemerkenswert, da Herridges Patienten eine bessere gesundheitliche Konstitution und ein jüngeres Lebensalter aufwiesen. Ebenfalls hatten sie ein ARDS ohne die Rescue-Therapie ECMO überlebt. Zum einen kann die hohe Vergleichbarkeit als typisches Ergebnis ARDS-Überlebender interpretiert werden, zum anderen beeinflusst erneut die unumgängliche Selektion der gesünderen Studienteilnehmer das Outcome positiv, während Herridge und Mitarbeiter die Patienten in ihren Studien teilweise in der Häuslichkeit untersuchten, wenn diese nicht in der Lage zu einer Anreise waren.

In der Literatur ist eine vermehrte Anfälligkeit für ein chronisches Schmerzsyndrom (Stoll et al. 1998; Yehuda 2002) nach erlittenem ARDS beschrieben. Dies konnte allerdings von uns nicht bestätigt werden. Die empfundene Lebensqualität im Unterpunkt „Körperliche Schmerzen“ des SF-36 divergiert nur um 5,87 Punkte vom Normalkollektiv ($75,87 \pm 4,77$

Normstichprobe; $70 \pm 29,54$ ECMO-Patienten), ist nicht signifikant unterschiedlich und als Behandlungsfolgen des ARDS kristallisierten sich in unserer Studie eher Sensibilitätsstörungen, kognitive Dysfunktionen und / oder Kraftminderung heraus. Weitere Untersuchungen aller ehemaligen ECMO-Patienten in Bezug auf das Schmerzempfinden wären hier interessant.

4.4 Die PTBS

Eine Untersuchung auf eine mögliche PTBS erschien ebenfalls indiziert, denn alle Patienten dieser Studie waren lebensbedrohlich erkrankt. Die meisten Patienten erlebten beispielsweise bewusst, dass ihre Atmung nur mit maschineller Unterstützung und die Kommunikation mit ihrer Umwelt zunächst gar nicht, später nur mithilfe eines speziellen Sprechaufsatzes auf ihrer Trachealkanüle möglich war.

Beim IES-R handelt es sich um einen der am häufigsten angewandten Selbstbeurteilungsbögen im deutschsprachigen Raum (Maercker und Schützwohl 1998; Rosner und Hagl 2008). Der Vorteil des eingesetzten Fragebogens besteht in seiner einfachen Handhabbarkeit. Die Daten sind schnell zu erheben und basieren ausschließlich auf einer Selbstbeurteilung und Selbsteinschätzung der Patienten. Zudem ist er durch die klare Struktur und die zugehörige Handanweisung einfach und störungsfrei auszuwerten.

Das beste Verfahren zur Erhebung einer PTBS sind strukturierte Patienteninterviews mit speziell geschulten Interviewern (Maercker 2013). Das war allerdings für diese Studie nicht zu realisieren und so wurde der IES-R angewandt, um die erhobenen Ergebnisse vergleichbar und statistisch auswertbar zu machen, und zusätzlich wurde das Anamnesegespräch durchgeführt.

Der aktuellste Patient der Studie war etwa fünf Monate vor seinem Untersuchungstermin aus dem Krankenhaus entlassen worden. So waren etwaige psychische Symptome aller Studienteilnehmer differentialdiagnostisch klar von einer akuten Belastungsreaktion abgrenzbar, denn diese entwickeln sich per definitionem zwischen dem zweiten Tag und höchstens vier Wochen nach einem traumatischen Ereignis. Bei einer PTBS hingegen handelt es sich um eine längerfristige Beeinträchtigung des gewohnten Lebens (Maercker 2013).

Eine PTBS kann sich immer dann manifestieren, wenn ein Patient seine Erkrankung oder deren Verlauf als bedrohlich empfindet und mit intensiver Angst verbindet. So ist sie auch bei minderschweren Erkrankungen möglich, denn der Grad der Belastung ist ausschließlich subjektiv zu beurteilen (Osterman et al. 2001; Tedstone und Tarrier 2003). Es ist beschrieben, dass schwere Erkrankungen zwar generell einen nachhaltig traumatisierenden Effekt

haben können, aber insbesondere Langzeitintensivpatienten gefährdet sind, eine manifeste PTBS zu entwickeln (Tedstone und Tarrier 2003; Rattray et al. 2005).

Briegel et al. (2013) berichteten, dass zwei Drittel ihrer ARDS-Patienten sich am häufigsten an Albträume während ihres Aufenthaltes auf der Intensivstation erinnerten. In den Anamnesegesprächen unserer Patienten stellte sich heraus, dass zehn der zwölf Studienpatienten ebenfalls über (Alb-)Träume in unterschiedlichen Ausprägungen berichteten. Oft zeigte sich, dass ungelöste Konflikte beispielsweise mit den Kindern oder auch Arbeitskollegen während dieser Zeit hervortraten und die Patienten intensiv beschäftigten. Maercker (2013) postuliert hier, dass Albträume in einen Zusammenhang mit der traumatischen Belastung zu stellen sind. Hier sind sowohl realistische Szenen als auch *flashbacks* sowie extrem verzerrte Realitäten möglich. Bis zu 70 % aller Langzeitintensivpatienten berichten von traumatischen Erinnerungen an ihre Hospitalisierung wie etwa Albträume, Halluzinationen oder Angststörungen (Schelling et al. 2004). Die in der vorliegenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen ergaben, dass die Patienten mit den lebhaftesten Erinnerungen an ihre Träume sowie den intensivsten Träumen auch im Untertest „Intrusion“ im verwendeten IES-R-Fragebogen die höchsten Punktzahlen erreicht hatten. Hier zeigte sich der Test also sensitiv. Besonders dieser Themenkomplex kann sich laut Maercker als Albtraum manifestieren und in den Schlaf „eindringen“ (Maercker 2013).

In mehreren Studien zeigten sich Patienten, die über keinerlei Erinnerungen an ihren Aufenthalt auf der Intensivstation verfügten, besonders gefährdet für eine PTBS (Schelling et al. 1998; Griffiths und Jones 2001; Kress et al. 2003; Granja et al. 2008). Selbst schlechte Erinnerungen sehen Griffiths und Jones (2001) als besser für das seelische Gleichgewicht der Patienten an, als gar keine Erinnerungen zu haben, und so zeigte auch der einzige Patient dieser Studie, der keinerlei Erinnerungen an das sich entwickelnde ARDS, den Transport und die Zeit an der UMG hatte, mit 34,48 Punkten den höchsten Wert im PTBS-Fragebogen und somit Hinweise auf eine ausgeprägte PTBS (vgl. Punkt 3.4) und präsentierte sich auch im Gespräch nachhaltig traumatisiert durch die große Erinnerungslücke.

Der einzige Patient hingegen, der nicht dauerhaft, sondern nur zur Implantation der ECMO kurzzeitig sediert wurde, hatte mit 9,63 Punkten ein Ergebnis, das über dem Mittel von 8,94 Punkten liegt und somit auf eine PTBS hinweist. Er war jedoch der Einzige, der sich nach der ECMO zusätzlich noch einer Lungentransplantation unterziehen musste. Dieser Eingriff und die zusätzlich belastende Situation des Wartens auf ein Spenderorgan spielten sicherlich ebenfalls eine (jedoch nicht quantifizierbare) Rolle bei diesem Ergebnis, denn eine

Organtransplantation ist bereits für sich allein ein stark emotional belastender Faktor und stellt einen eigenen Entstehungsgrund für eine PTBS dar (Maercker 2013).

In vergleichbaren Studien entwickelten bis zu 43 % der Patienten nach ARDS und bis zu 70 % aller Langzeitintensivpatienten eine manifeste PTBS (Schelling et al. 1998; Kapfhammer et al. 2004; Rattray et al. 2005; Herridge et al. 2011). Während in dieser Studie zehn von zwölf Patienten mit einem Wert > 0 Punkten im Test einen Hinweis auf eine PTBS zeigten (83,33 %), ließen sich jedoch nicht bei all diesen Probanden auch Äußerungen oder ein entsprechendes Verhalten im Anamnesegespräch feststellen, die mit einer PTBS vereinbar waren. Das könnte bedeuten, dass die belastenden Gedanken und Gefühle zu einem großen Teil unbewusst bestehen. Köllner (2009) postuliert allerdings hierzu, dass statische Fragebögen wie der in dieser Studie angewandte IES-R dazu neigen, das Auftreten einer PTBS eher zu überschätzen. Derlei Tests könnten lediglich als Hinweis gelten, weitere Diagnostik sei nötig. Zwei der drei weiblichen Probanden gaben beispielsweise an, das Leben nun wesentlich intensiver zu leben und spürbar mehr Lebensfreude zu empfinden als vor der Erkrankung, obwohl alle weiblichen Patienten laut Testergebnis Hinweise auf eine PTBS zeigten. Erneut wird evident, dass die psychischen Ergebnisse ausschließlich subjektiv beurteilbar und nicht immer messbar sind.

Ein Zusammenhang zwischen der Schwere der zerebralen Einblutungen und einer PTBS konnte nicht hergestellt werden ($\beta = 0,258$; $p = 0,472$).

4.5 Die körperliche und neurologische Untersuchung

Die körperliche sowie neurologische Untersuchung brachten sehr unterschiedliche Ergebnisse hervor. So klagte beispielsweise der Patient, der den kürzesten Abstand (fünf Monate) zwischen dem Verlassen der Intensivstation und Nachuntersuchung hatte, lediglich über eine isolierte Muskelschwäche, während andere Patienten noch Jahre nach Verlassen der stationären Therapie unter massiven Einschränkungen litten.

Einige Probanden dieser Studie beschrieben Schmerzen oder Parästhesien in den Füßen nach der ECMO, einer zusätzlich den Verlust von Zehen bzw. Zehenendgliedern. Es stellt sich also die Frage, ob diese Komplikationen vermeidbar oder zumindest reduzierbar wären, beispielsweise durch kleinere Kanülen, eventuell auch, ob bei derartigen Nebenwirkungen die Indikation für diese invasive Therapie strenger gestellt werden muss.

Ein ausschließliches Zugrundeliegen der Kanülen als Auslöser scheint allerdings unwahrscheinlich, da diese Läsionen vielmehr auf eine arterielle Ursache schließen lassen und die Kanülen bei der v-v ECMO sowohl nur auf einer Seite als auch venös implantiert wurden.

Ischämien der Akren erscheinen als Erklärungsansatz plausibler, da sowohl die Schmerzen als auch die Zehenverluste seitengleich symmetrisch auftraten. Diese können damit eher einer hochdosierten Katecholamintherapie zugeschrieben werden. Vermeidbar sind diese Folgen jedoch häufig nicht. Ist eine aggressive Katecholamintherapie indiziert, beispielsweise im Rahmen eines septischen Schocks, sind diese Nebenwirkungen und Defizite zugunsten des Überlebens unabdingbar und scheinen bei einer prognostizierten Mortalität zwischen 40 und 50 % ein in Kauf zu nehmender Preis für das Überleben. So sahen auch die meisten betroffenen Studienpatienten ihre Behandlungsfolgen auch als akzeptable Nebenwirkungen an.

Die von den Patienten beschriebenen Sensibilitätsstörungen, Parästhesien und / oder Schmerzen im Gebiet der Punktionsstelle hingegen können die Theorie einer Nervenläsion durch die Kanülierung bestätigen. Vier Patienten empfanden diese noch zum Zeitpunkt der Untersuchung im Gebiet des rechten Oberschenkels. Da es sich hiermit um 25 % aller untersuchten Patienten handelt, wird hier erneut die Frage nach kleineren Kanülen aufgeworfen. Auch der konsequente Einsatz von Ultraschall sowie Identifikation der Nervenstrukturen könnte dazu beitragen, derartige Behandlungsfolgen zu vermeiden. Beide Ansätze würden die Gefäßpunktion erleichtern und somit die Wahrscheinlichkeit akzidenteller Läsionen von umliegenden Strukturen verringern (Harnisch et al. 2019).

Muskelschwäche, Taubheitsgefühle und / oder Parästhesien, Geschmacksstörungen, Schlafstörungen und Narben sind typische Symptome nach einem ARDS und der folgenden Therapie, die sich in der Literatur finden lassen (Herridge et al. 2003; Hough und Herridge 2012; Fan et al. 2014). Auch alle Patienten dieser Studie hatten Narben am Hals und im Leistenbereich durch zentrale Venenkatheter, ein Tracheostoma und die Kanülen der ECMO sowie nach der langen Liegedauer mehr oder minder gravierende Muskelschwächen, die während Aufenthalten in Rehabilitationskliniken behandelt wurden. Einige Patienten klagten allerdings noch während ihres Untersuchungstermins über eine persistierende Reduktion ihrer Muskelkraft.

Während die Narben im Regelfall als vergleichsweise zumutbare Folgen empfunden werden, stellt eine Inaktivitätsatrophie der Muskulatur bei langen Aufenthalten auf Intensivstationen für den Patienten üblicherweise eine enorme Belastung dar, die den Genesungsprozess beeinflussen kann, jedoch kaum zu vermeiden ist. 2009 wurde der Terminus *intensive care unit acquired weakness* (ICUAW) geprägt, der dieses nach längeren Intensivstationaufenthalten nahezu ubiquitäre Phänomen beschreibt (DGAI 2017).

4.6 Der Wechsler Memory Scale-Test

Zur Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde der Studie im Verlauf der Test Wechsler Memory Scale - Fourth Edition hinzugefügt. Ihm wird in hohem Maße eine Standardisierung für Durchführung und Auswertung zugeschrieben. Er wird in vielen neuropsychologischen Studien genutzt, um Gedächtnisfunktionen von Patienten zu ermitteln und im klinischen Bereich zu differenzieren (Lepach und Petermann 2012).

Der Test musste entsprechend gekürzt werden (siehe Punkt 2.2.5), um ihn für das vorliegende Patientenkollektiv nutzen zu können. Um dennoch ein aussagekräftiges Resultat zu gewährleisten und vergleichbare Ergebnisse zu generieren, wurden aus jeder Kategorie einzelne Aufgaben selektiert. Einige der Probanden erreichten bereits bei dem deutlich reduzierten Aufgabenpool ihre Belastungsgrenze. Ohne die deutliche Kürzung hätte der Test schlichtweg nicht durchgeführt werden können. Keiner der Studienteilnehmer wäre in der Lage gewesen, den vollen Wechsler-Test, geschweige denn, zusätzlich noch die übrigen Untersuchungen zu absolvieren. Allerdings sollte auf eine Analyse der kognitiven Leistung nicht verzichtet werden und aufgrund der hohen und standardisierten Qualität des Tests sollte dieser verwendet werden und nicht ein anderes Verfahren. Die ersten vier Patienten nachträglich noch einmal dem Wechsler-Test zu unterziehen, war leider nicht möglich.

Da Untersuchungsergebnisse des Wechsler-Tests vor der ECMO bei keinem der Patienten vorlagen, wurde eine lungengesunde Kontrollgruppe zum Vergleich herangezogen. Die Probanden der Kontrollgruppe entsprachen dem jeweiligen einzelnen Patienten in Alter, Geschlecht und - im Rahmen der Möglichkeiten - dem Bildungsgrad. Zwar sollte der Wechsler-Test bildungsunabhängige Ergebnisse liefern, aber um keine potentielle Störvariable zu kreieren, wurde darauf geachtet, dass der (zuvor) ausgeübte Beruf dem des Referenzpatienten entsprach.

Sicherlich sind die Ergebnisse nicht objektiv mit Resultaten des Wechsler-Tests anderer Studien vergleichbar. Die offizielle Auswertung konnte nicht durchgeführt werden, denn sie erfordert die vollständigen Ergebnisse aller einzelnen Subtests. Durch die Auswertung der Rohpunkte und das Heranziehen einer gesunden Vergleichsgruppe statt der offiziellen Auswertung kann der Test lediglich einen Überblick oder Hinweise auf den kognitiven Zustand geben und ist so nur im Rahmen der vorliegenden Studie verwertbar. Dennoch vermag die reduzierte Version des Wechsler-Tests in dieser Arbeit eine Tendenz aufzuzeigen. Da beide Gruppen die identischen Aufgaben unter den exakt gleichen Bedingungen absolvierten, ist eine höchstmögliche Aussagekraft generiert worden. Es gilt, die Ergebnisse unter dieser Einschränkung zu betrachten. Die Auswertung des Tests erwies sich auch in der verkürzten

Version als hoch standardisiert und die gewählten Auszüge vermögen im Rahmen dieser Studie Aussagen zu den jeweiligen Unterkategorien und den getesteten spezifischen kognitiven Funktionen zu treffen.

In Folgestudien muss sicherlich ebenfalls ermittelt werden, ob alle Teilnehmer bei einem solchen Gesamtstudienumfang in der Lage sein werden, zusätzlich zu anderen geplanten Untersuchungen den Wechsler-Test vollständig zu absolvieren. Zwar wurde den ersten vier Probanden der Test noch nicht angeboten, allerdings vermochten die 12 weiteren Teilnehmer einen repräsentablen Eindruck hinsichtlich der Anwendbarkeit zu vermitteln.

Im Vergleich mit der gesunden Referenzgruppe zeigte sich ein durchweg schlechteres Ergebnis für jeden einzelnen Untertest. Für die „Verbale Paarerkenung“, „Muster Positionieren“ und „Visuelle Wiedergabe II“ schnitt die gesunde Gruppe durchweg besser ab, allerdings waren diese Unterschiede nicht signifikant. Die Ergebnisse für „Logisches Gedächtnis I und II“ ($p = 0,046$ und $0,033$), „Visuelle Wiedergabe I“ ($p = 0,015$) und „Räumliche Ergänzung“ ($p = 0,006$) hingegen präsentierten sich signifikant (siehe Punkt 4.6).

Dass ein ARDS kognitive Defizite und insbesondere eine Gedächtnisschwäche bewirken kann, ist mehrfach in Studien bestätigt worden (Hopkins et al. 2005; Orme et al. 2003; Adhikari et al. 2011; Wilcox und Herridge 2011). Zusätzlich ist beschrieben, dass eine lebensbedrohliche Erkrankung allgemein einen erheblichen Risikofaktor für physischen und kognitiven Verfall darstellt (Hough und Herridge 2012). Viele Studien berichten noch bis zu fünf Jahre nach erfolgter intensivmedizinischer Therapie von kognitiven Defiziten wie Aufmerksamkeitsstörungen, Verlangsamung kognitiver Prozesse und Gedächtnisschwäche bei bis zu 20 % der ARDS-Überlebenden (Adhikari et al. 2011; Herridge et al. 2011; Hough und Herridge 2012).

Da die Studienpatienten insgesamt schlechter abschnitten als ihre gesunde Vergleichsgruppe, scheinen sich die Forschungsergebnisse auch in dieser Arbeit zu bestätigen, dass kognitive Funktionen und Gedächtnisleistung durch eine längere intensivmedizinische Therapie und / oder ECMO / ARDS abnehmen.

4.7 Die MRT-Untersuchung

Bereits einige Studien beschäftigten sich mit der Entstehung der im MRT nachweisbaren Einblutungen bei einem Höhenhirnödem. Xu und Severinghaus (1998) stellten im Tierversuch fest, dass eine Hypoxie bereits ab drei Stunden eine vermehrte Synthese der mRNA von *vascular endothelial growth factor* (VEGF) mit einem Maximum der Proteinproduktion

bei 48 Stunden bewirkt, was eine vermehrte Angiogenese hervorruft. Läsionen dieser kleinen Gefäße könnten eine Erklärung für die petechialen Einblutungen unter HACE sein. Schoch et al. (2002) postulieren hier, dass der VEGF sowohl die Angiogenese als auch die Läsionen hervorruft. Ein weiterer Hinweis auf die Theorie einer vermehrten Gefäßneubildung ist die Wirksamkeit von Dexamethason, einem starken Angiogenese-Inhibitor, das sich als Notfallmedikament in der Höhenrettung etabliert hat, um die Progredienz eines HACE aufzuhalten (Severinghaus 1995; Berghold 2015). Entsprechende Mikroeinblutungen nach erlittenem HACE konnten in der Vergangenheit bereits in mehreren Studien nachgewiesen werden, sowohl in vivo als auch post mortem (Dickinson et al. 1983; Hackett et al. 1998; Kallenberg et al. 2008).

Auch Patienten dieser Studie mit Nachweis einer Einblutung zeigten diese im Splenium bzw. im Corpus callosum, wo sie auch nach einem Höhenhirnödem in besonderem Maße zu finden sind (Hackett et al. 1998). Bei vier ehemaligen v-v ECMO-Patienten konnten zerebrale Einblutungen im MRT nachgewiesen werden, die sich mit dem HACE-Score und dem modifizierten HACE-Score befunden ließen, den Kallenberg et al. (2008) in ihrer Studie zu Höhenhirnödemen entwickelten und Patienten mit eben diesem beurteilten. Somit ließ sich in dieser Studie zeigen, dass sowohl ein mit ECMO therapiertes ARDS als auch ein Höhenhirnödem vergleichbare, im MRT nachweisbare Mikrohämmorrhagien mit charakteristischer Lokalisation im Splenium des Corpus callosum aufweisen können. Als gemeinsamer Faktor könnten sowohl beim HACE als auch ARDS die erlittenen Hypoxien postuliert werden. Eine lückenlose Dokumentation der Hypoxien der Studienpatienten wäre essentiell gewesen, um die Hypoxie als definitive Ursache festzustellen. Die spezifischen Parameter sollten in Folgestudien auch von zuweisenden Kliniken sorgfältig und lückenlos dokumentiert werden, damit dieser höchst interessante Zusammenhang geprüft werden kann. Somit bietet die vorliegende Studie eine Grundlage für weitere Forschung und Optimierungen auf diesem Gebiet.

Eine Korrelation der zerebralen Einblutungen (HACE-Score) mit der Beatmungs- bzw. ECMO-Dauer wird nicht evident. Als nicht signifikant erweisen sich beide Einflussvariablen ECMO-Dauer ($\beta = 0,869$; $p = 0,347$) und die Dauer der Beatmung ($\beta = -0,394$; $p = 0,062$). Das finale Regressionsmodell erklärt 27,8 % der Gesamtvarianz.

Natürlich müssen auch andere Faktoren für das Ergebnis der MRT-Befunde berücksichtigt werden. Vorerkrankungen beispielsweise könnten eine Rolle spielen, (Gas-)Embolien, vasculäre Verletzungen, ebenso wie die iatrogen veränderte Blutgerinnung während einer

ECMO, denn eine Heparinabgabe bzw. eine Heparinbeschichtung der ECMO-Schläuche ist unabdingbar, um eine Thrombenbildung durch das einliegende Fremdmaterial zu vermeiden. Eine Antikoagulation als Ursache aller entstandenen zerebralen Mikroblutungen erscheint allerdings unwahrscheinlich, da für die Gruppe der Bergsteiger, bei denen diese Mikroblutungen beschrieben wurden, keinerlei veränderte Gerinnung dokumentiert wurde und hier allenfalls eine Hyperkoagulabilität auftreten sollte (Bärtsch 2006).

Zahlreiche Studien fanden Makrohämorrhagien bei bis zu 15 % aller ECMO-Patienten (Lidegran et al. 2007). Auch detektierten einige Studien Mikroläsionen, beispielsweise im Rahmen von Viruserkrankungen und hier insbesondere bei dem H1N1-Virus (Bulakbasi et al. 2006). Chow et al. (2011) untersuchten zwei Patienten, die nach einem durch den H1N1-Virus verursachten ARDS mit ECMO therapiert wurden. Diese präsentierten in MRT-Untersuchungen Mikroblutungen in unterschiedlicher Ausprägung. Auch die Arbeitsgruppe um Iwata (2010) fand in MRT-Aufnahmen Läsionen im Splenium des Corpus callosum im Rahmen der H1N1-Pandemie 2009. Der einzige Patient der vorliegenden Studie allerdings, der wegen des H1N1-Virus eine ECMO-Therapie erhalten hatte, zeigte jedoch ein unauffälliges Resultat.

Radiologisch nachweisbare Läsionen im Splenium sind weiterhin in unterschiedlichen Zusammenhängen beschrieben worden wie etwa bei Drogenabusus, durch Medikamente, Infektion oder auch bei zytotoxischem Hirnödem (Bulakbasi et al. 2006; Da Rocha et al. 2006; Gallucci et al. 2007; Ito et al. 2011; Starkey et al. 2017). Sicherlich spielen auch die allgemein veränderte Kapillarpermeabilität im akuten ARDS durch Noxen und somit die gleichzeitig herabgesetzte Schutzfunktion des Endothels eine Rolle (Ware 2006; Maniatis und Orfanos 2008). Gallucci et al. (2007) postulieren, dass vergleichbare radiologische Befunde nicht auf einem gleichen Pathomechanismus beruhen, sondern vielmehr auf der generell hohen Empfindlichkeit des Spleniums gegenüber Exzitotoxizität, was mit der Diagnose Sepsis als Auslöser für Einblutungen vereinbar wäre. Auch in unserer Studie hatten alle drei Patienten mit der Diagnose Sepsis einen pathologischen MRT-Befund.

Ross (1985) beschreibt Aberrationen im venösen Abfluss als mögliche Erklärung für eine unterschiedliche Toleranz des individuellen Patienten des Hirnparenchyms gegenüber einer intrakraniellen Ödembildung. So sei zu erklären, dass einige Patienten Läsionen entwickelten, während andere bei gleicher Erkrankung kein radiologisches Korrelat aufwiesen. Weiterhin könnten eine venöse Hypertension zugrunde liegen oder auch anatomische Unterschiede wie etwa ein verengtes Foramen jugulare (Bauer 1971; Ross 1985; Wilson et al.

2009), was sowohl mit den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Kallenberg als auch mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vereinbar wäre.

Die vielen verschiedenen Ansätze verdeutlichen, dass es noch immer keine eindeutige Erklärung für die unterschiedlichen MRT-Befunde gibt, könnten aber gleichzeitig erklären, warum die Patienten der vorliegenden Studie bei teilweise gleichem Krankheitsbild dennoch sehr unterschiedliche radiologische Ergebnisse aufzeigen. Auf diesem Gebiet besteht demzufolge noch Untersuchungsbedarf.

Zudem ist auch nicht auszuschließen, dass einzelne Befunde bereits vor der ECMO bestanden. Es existierten jedoch von keinem der Studienteilnehmer MRT-Aufnahmen des Neurocraniums vor der Therapie. Bei Indikation zur ECMO-Therapie aus Studienzwecken allerdings zunächst eine MRT-Aufnahme anzufertigen, hätte eine nicht vertretbare Zeitverzögerung und somit gegebenenfalls das Vorenthalten einer potentiell lebensrettenden Maßnahme bedeutet.

Viele weitere Aspekte oder auch einzelne Untertests dieser Studienergebnisse ergeben weitere interessante Fragestellungen für nachfolgende Untersuchungen, wie etwa welche Faktoren die Entstehung von Mikrohämmorrhagien begünstigen oder weshalb sich die charakteristischen Einblutungen gerade im Splenium manifestieren, denn auch diese Tatsache ist bislang noch nicht eindeutig geklärt.

4.8 Die Teilnehmerzahl

Eines der Hauptprobleme der meisten Studien bezüglich der ECMO-Therapie spiegelt sich auch in dieser Arbeit wider: der geringe Stichprobenumfang. Obwohl 41 % aller möglichen Patienten zu einer Nachuntersuchung einbestellt werden konnten, ist die Stichprobe mit $n = 12$ klein. Zusätzlich entwickelte sich das Problem, dass ein Patient zwar an der Studie teilnahm, dann allerdings nahezu die Hälfte der Tests verweigerte. Eine zusätzliche Reduktion der Teilnehmerzahl erfuhr die Studie durch die Erweiterung der Untersuchungen auf die zusätzliche Komponente des Wechsler-Tests, denn nur vollständige Datensätze sollten für die Auswertung der Studie verwendet werden.

Insgesamt wären mehr Probanden wünschenswert gewesen, um durch eine größere Datenmenge bessere Vergleichbarkeit bzw. Abstraktion zu erzielen. Auch hätte beispielsweise der SF-36 noch an Vergleichbarkeit mit der deutschen Normstichprobe gewonnen. Nicht nur weichen die Teilnehmerzahlen mit $n = 12$ und $n = 2914$ stark voneinander ab, auch sind die Ergebnisse mit teilweise nur einem Patienten pro Altersgruppe stark gefärbt.

Eine positive Selektion der Probanden entstand dadurch, dass die Patienten die (teils beschwerliche) Anreise ins Klinikum unternehmen und zudem noch genügend Energie für die anschließenden Tests und Untersuchungen aufbringen mussten, um teilzunehmen, was die Mitwirkung der körperlich Beeinträchtigten im Vorhinein ausschloss. Andere potentielle Teilnehmer lebten teilweise im Pflegeheim und zwei Patienten signalisierten deutliches Interesse an einer Teilnahme, waren jedoch nicht in der Verfassung zur Anreise. Somit ist das Ergebnis des Gesamtkollektivs als schlechter anzunehmen. Von 21 Patienten konnte der Grund für die Nichtteilnahme allerdings nicht in Erfahrung gebracht werden. Eine kurze Rückmeldung diesbezüglich mit Angabe von Gründen wäre ebenfalls interessant gewesen oder gar ein eigens konzipierter Fragebogen für all diese Teilnehmer, was allerdings je nach Umfang für eine eigene Studie reichen könnte. Denkbar wäre ebenfalls, die vorliegende Studie prospektiv zu wiederholen und zu ermitteln, wann und woran die Patienten schließlich verstarben.

Letztlich sind die Fallzahlen potentieller Patienten für derartige Studien grundsätzlich gering, was eine Teilnehmerzahl von 16 Patienten aus drei Jahren verdeutlicht, die 41 % aller möglichen Teilnehmer darstellen. Um für diese Studie eine größere Patientenmenge zu generieren, hätten folglich der Untersuchungszeitraum entweder deutlich verlängert oder mehrere Zentren einbezogen werden müssen, was jedoch im Rahmen dieser konkreten Studie nicht zu realisieren war. Mehrere Zentren hätten einen hohen logistischen Aufwand bedeutet. Zudem wäre ein grundsätzlich identischer Untersuchungsablauf nicht mehr gewährleistet gewesen. Bei einem alternativ verlängerten Studienzeitraum von beispielsweise zehn Jahren wären die Ergebnisse der einzelnen Patienten untereinander nicht zuletzt durch die Fortschritte auf dem Gebiet der Technik und der intensivmedizinischen Behandlungsalgorithmen kaum noch vergleichbar gewesen.

Bereits die Vergleichbarkeit der vorliegenden Ergebnisse ist zu bedenken, da für jeden Patienten eine unterschiedliche Zeitspanne zwischen Untersuchungszeitpunkt und ECMO / ARDS vergangen war. Ein festgelegter Untersuchungszeitpunkt wie etwa sechs Monate oder ein Jahr nach der ECMO wäre daher sinnstiftend.

4.9 Ausblick

Die Arbeit konnte aufzeigen, dass sich bei 40 % aller Teilnehmer zerebrale Einblutungen verschiedenster Schweregrade feststellen ließen.

Eine der zentralen Fragestellungen ist nun, wie die Mikrohämmorrhagien der ECMO-Patienten entstanden sind. Durch die unterschiedliche Dokumentation der zuweisenden

Kliniken gab es keine verwertbaren Parameter zur paO_2 vor ECMO, einer der zentralsten Marker zur Bestimmung einer Hypoxämie. Auch ein MRT vor der ECMO zum Vergleich existierte von keinem der Studienteilnehmer. Es kann durchaus angenommen werden, dass die Mikrohäorrhagien durch die Hypoxie entstanden sind, aber ebenso könnten sie erst durch die ECMO selbst oder durch Sepsis entstanden sein, eine Mischform darstellen oder gar präexistent gewesen sein.

In Folgestudien sollte nun also eine lückenlose Dokumentation sichergestellt werden. Auch könnte in Betracht gezogen werden, eventuell frühzeitig bei ARDS-Patienten ein MRT anzufertigen. Es wurde eine Vergleichsgrundlage geschaffen, um weitere Studien mit Patienten post v-v ECMO oder auch einem nicht mit ECMO therapierten ARDS durchzuführen und deren MRT-Befunde auf potentielle Mikrohäorrhagien zu untersuchen. Auch die Art der Strukturschädigung und die Lokalisierung sind von vermehrtem Forschungsinteresse.

Zusätzlich zeigt sich wie in nahezu allen vergleichbaren Nachuntersuchungsstudien, dass Patienten noch lange nach Beenden der intensivmedizinischen Therapie in hohem Maße von den Folgen der sogenannten ICUAW gezeichnet sind. Aktuell gilt diese als unvermeidbar, aber die vorliegende Studie zeigt deutlich den Bedarf nach Verbesserungen auf diesem Gebiet und die Notwendigkeit frühestmöglicher Mobilisation.

Interessant wäre es zudem, in folgenden Untersuchungen auch den weiteren Verlauf des Genesungsprozesses der v-v ECMO-Patienten zu betrachten, die an dieser Studie nicht teilnehmen konnten, und/oder generell eine Nachuntersuchung dieser Patienten zu etablieren. Um die Probandenzahlen zu erhöhen, wäre eine multizentrische Studie denkbar. Diese allerdings würden ein hohes Maß der Standardisierung und identische Behandlungsprotokolle erfordern.

5 Zusammenfassung

Wenn die Lunge durch direkte oder indirekte Schädigung ein schweres ARDS erleidet, bei dem trotz Ausreizen aller konservativen Maßnahmen kein ausreichender pulmonaler Gasaustausch mehr möglich ist, kann häufig nur noch die v-v ECMO-Therapie als Ultima Ratio eingesetzt werden, um eine Rekonvaleszenz des geschädigten Lungenparenchyms zu ermöglichen. Durch diese Therapie wird Zeit zur Genesung der Lunge gewonnen, da die pulmonalen Gasaustauschprozesse extern des Körpers vollzogen werden und die mechanische Belastung auf die Lunge und somit das Risiko eines Baro- und / oder Volutraumas durch eine lungenprotektive Beatmung deutlich reduziert werden kann. Trotz dieser Maßnahme ist die Mortalität bei diesen Patienten hoch und über Langzeitergebnisse gibt es noch immer nicht genügend Daten.

Es liegen zahlreiche Studien vor, die sich unter anderem mit Lebensqualität, Funktionseinschränkungen und Langzeituntersuchungen nach ARDS beschäftigen, aber eine Korrelation zwischen speziell v-v ECMO-Therapie, klinischer Nachuntersuchung mit MRT-Scan des Gehirns und einer zusätzlichen Untersuchung auf körperliche und neuropsychologische Schädigungen ist in der Literatur bislang nicht beschrieben. Diese Arbeit legt nun weltweit erstmalig Forschungsergebnisse zu den beschriebenen Zusammenhängen vor. Mit 41 % aller potentiellen Teilnehmer war die Beteiligung zudem sehr hoch.

Von November 2013 bis November 2014 nahmen zwölf ehemalige v-v ECMO-Patienten der UMG aus den Jahren 2011 bis 2013 an einer Nachuntersuchung im Rahmen einer Pilotstudie teil. Es wurden ein Anamnesegespräch, eine körperliche und eine neurologische Untersuchung durchgeführt, ferner erhielten die Patienten den SF-36-Fragebogen zur Lebensqualität, den IES-R zur Erfassung einer PTBS, eine MRT-Untersuchung und absolvierten eine modifizierte Form des Wechsler Memory Scale-Tests, um ihren vollständigen psychischen und physischen Zustand und das kognitive Leistungsvermögen zu erfassen und etwaige neurologische Korrelate post ECMO in der Bildgebung darzustellen.

Jeder Studienteilnehmer konnte zum Untersuchungszeitpunkt ein selbstbestimmtes Leben führen und hatte wieder in seinen gewohnten Alltag zurückfinden können. 16,7 % der Patienten empfanden das Leben im Anschluss an die Behandlung trotz teilweise persistierender neurologischer und kognitiver Beeinträchtigungen als deutlich lebenswerter.

Mithilfe des SF-36-Fragebogens konnte gezeigt werden, dass die Patienten in allen Kategorien eine im Vergleich zur deutschen Normstichprobe reduzierte Lebensqualität empfanden außer in der allgemeinen und persönlichen Gesundheitswahrnehmung.

Es zeigte sich, dass ein ARDS und eine ECMO-Therapie eine PTBS auslösen können. Zehn von zwölf Patienten (83,3%) wiesen im Fragebogen Anzeichen hinsichtlich des Vorliegens einer PTBS auf.

In der neurologischen Untersuchung zeigten die Patienten die charakteristischen Symptome sowohl von Langzeitintensivpatienten wie eine persistierende Muskelschwäche als Resultat einer Inaktivitätsatrophie, entsprechende Narben oder Anpassungsstörungen als auch ECMO-spezifische Symptome wie etwa Nervenläsionen an der kanülierten Extremität.

Im Wechsler-Test wurden kognitive Defizite und Gedächtnisstörungen evident. Es zeigten sich für die Patientengruppe insgesamt schlechtere Ergebnisse in jedem einzelnen der sieben Untertests im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe. Zudem wurde deutlich, dass besonders die kognitiven Funktionen „Logisches Gedächtnis“ ($p = 0,046$ und $0,033$), „Visuelle Wiedergabe“ ($p = 0,015$) und „Räumliche Ergänzung“ ($p = 0,006$) nach erlittenem ARDS mit ECMO-Therapie signifikant schlechter abschnitten.

Es konnte aufgezeigt werden, dass sich nach einem Höhenhirnödem und einem ARDS vergleichbare Mikrohämmorrhagien im Gehirn feststellen lassen. Bei vier von zehn Patienten konnten Befunde verschiedener Schweregrade in MRT-Untersuchungen nachgewiesen werden. Sie präsentierten mit Einblutungen im Bereich des Spleniums einen Befund, wie er auch nach einem erlittenen Höhenhirnödem zu finden ist.

Eine Nachuntersuchung fand in diesem Umfang an v-v ECMO-Patienten erstmalig statt. Derartig umfangreiche Langzeitergebnisse einschließlich einer MRT-Untersuchung lagen bislang nicht vor. Somit bildet diese Studie eine ausgezeichnete Grundlage für weitere Forschungen und wirft zudem viele neue Fragestellungen für Folgestudien auf.

6 Anhang

1. Ethikvotum

UNIVERSITÄTSMEDIZIN 
GÖTTINGEN

Ethik-Kommission der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Siebold-Str. 3, 37075 Göttingen

Herrn
Prof. Dr. med. Michael Quintel
Klinik für Anästhesiologie, Rettungs- und
Intensivmedizin
Robert-Koch-Str. 40

Ethik-Kommission der
Universitätsmedizin Göttingen
Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Brockmüller
Referentin
Regierungsrätin Doris Wettschreck
0551 / 39-8844 Telefon

Von-Siebold-Straße 3, 37075 Göttingen
Adresse
0551 / 39-8829 Telefon
0551 / 39-9536 Fax
ethik@med.uni-goettingen.de E-Mail
www.ethikkommission.med.uni-goettingen.de

vorab per Fax: 8676

15.09.2014 br - fr - g8 Datum

Antragsnummer: 10/12/12 (bitte stets angeben)
Studientitel: Follow-up Untersuchungen an Patienten nach Lungenersatztherapie mit extracorporaler Membranoxygenierung (ECMO)
Antragsteller: Prof. Dr. med. Michael Quintel, PD Dr. med. Onnen Möhrer, Dr. med. Sebastian Riech, Klinik für Anästhesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin, Prof. Dr. med. Michael Knauth, Dr. med. Kai Kalleberg, Dr. med. Peter Hellen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, UMG

Folgende Unterlagen wurden zur Bewertung vorgelegt:

- Anschreiben mit Stellungnahmen vom 31.07.2014
- Patienteninformation für Patienten nach ARDS Kontrollgruppe, Version vom 31.07.2014

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Quintel, sehr geehrte Damen und Herren,

wir bestätigen den Eingang Ihres Schreibens am 05.09.2014. Nach Ergänzung der vorliegenden Dokumente und Beantwortung der im vorläufigen Votum aufgeführten Fragen bestehen nunmehr keine ethischen und rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung des oben genannten Forschungsvorhabens.

Bitte beachten Sie noch folgende Hinweise:

1. Bitte fügen Sie in die Informationsschrift für Patienten nach ARDS den vollständigen Studientitel ein. Ein Untertitel zur eindeutigen Zuordnung der Patientengruppe (z.B. Patienten nach ARDS Kontrollgruppe) ist hilfreich.
2. Wir gehen davon aus, dass die Bedingungen aus dem Votum vom 15.05.2014 umgesetzt wurden. Wir bitten auch die Anpassungen in der Informationsschrift für die Patienten nach ARDS zu übernehmen.

Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung Ihres Projektes.

Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass die ärztliche und juristische Verantwortung bei den jeweiligen Prüfärzten verbleibt.

Auf die Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen. Die nach Rechtslage notwendigen Unterrichtungen (u. A. Prüfplanänderungen, entsprechende Zwischenfallsergebnisse, neue Datenlage, Nachmeldung von Prüfzentren, Abschlussbericht) sind den jeweils zuständigen Ethik-Kommissionen unverzüglich vorzulegen.

Die Ethik-Kommission bestätigt, dass sie auf Grundlage nationaler Gesetze, Vorschriften sowie der GCP/ICH-Richtlinie arbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. J. Brockmüller
Vorsitzender der Ethik-Kommission

Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität Stiftung Öffentliches Rechts Vorstand Prof. Dr. Hevo K. Kroemer (Forschung) und Lehre, Sprecher des Vorstands: Dr. Martin Sless (Krankenversorgung) Dr. Sebastian Freytag (Wirtschaftsführung und Administration) Sparkasse Göttingen (26050003) Nr.: 448, IBAN: DE55 2605 0001 0000 0004 48, BIC: HOLA221506

2. Patientenanschriften

Universitätsmedizin Göttingen, 37099 Göttingen
Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- u. Intensivmedizin, TL 195

Zentrum Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin

Geschäftsführender Leiter

Direktor Anaesthesiologie

Prof. Dr. med. Michael Quintel

Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen **Adresse**

0551/39-8826 **Telefon**

0551/39-8676 **Fax**

mquintel@med.uni-goettingen.de **E-Mail**

www.zari.med.uni-goettingen.de Homepage

gr/MQ

30. September 2022

Sehr geehrte/r Herr/Frau ...,

Sie wurden im November 2011 in der Universitätsmedizin Göttingen behandelt. Nun möchten wir höflich anfragen, ob wir Sie für eine wissenschaftliche Untersuchung kontaktieren dürfen.

Wenn Sie einverstanden sind, rufen Sie bitte kurz bei Frau Rossow (Sekretariat Professor Quintel, Telefon 0551-39 8826) an oder schicken eine E-Mail an Dr. med. Sebastian Riech sri-ech@med.uni-goettingen.de. Wir werden uns danach mit weiteren Informationen an Sie wenden.

Mit freundlichen Grüßen,

3. Patientenaufklärungen

Projektleiter

Prof. Dr. med. Michael Quintel
Direktor Anaesthesiologie
Zentrum für Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon 0551 / 39-8826
Fax 0551 / 39-8676
E-Mail mquintel@med.uni-goettingen.de

Prüfärzte/Beteiligte Untersucher

Prof. Dr. med. M. Knauth

Dr. med. K. Kallenberg
Dr. med. P. Hellen
Abteilung Neuroradiologie
Zentrum Radiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon 0551 / 39-13133
Fax 0551 / 39-13243

PD Dr. med. O. Mörer
Dr. med. S. Riech
Zentrum für Anaesthesiologie, Rettungs- und
Intensivmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen

30.07.2013

Informationen zur Studie

Follow-up Untersuchungen an Patienten nach Lungenersatztherapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

Name, Vorname: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Untersuchung (Studie) teilzunehmen.

Klinische Untersuchungen sind notwendig, um Erkenntnisse über die Sicherheit, Eignung und Leistungsfähigkeit von Therapieverfahren zu gewinnen oder zu erweitern und anschließend die Behandlung dieser Krankheiten zu verbessern.

Die klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wurde – wie es das Gesetz verlangt – von der zuständigen Ethikkommission zustimmend bewertet.

Die Teilnahme an der klinischen Untersuchung ist freiwillig. Sie werden in diese Untersuchung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Untersuchung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten (auch ohne Angabe

von Gründen), erwachsen daraus keine Nachteile. Ihre Teilnahme an dieser Studie wird im Rahmen der ärztlichen Schweigepflicht vertraulich behandelt.

Sie wurden bereits auf die geplante Untersuchung angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

Warum wird diese Untersuchung durchgeführt?

Bei schweren Erkrankungen der Lunge ist häufig eine Beatmungstherapie notwendig, um dem Körper ausreichend Sauerstoff zuzufügen und Kohlendioxid aus dem Körper entfernen zu können. In seltenen Fällen bei sehr schwerem Lungenversagen reicht diese Möglichkeit des Gasaustausches nicht aus. Es kann zu Phasen eines Mangels an Sauerstoff im Körper kommen. In der modernen Intensivmedizin gibt es ein Verfahren, um die Funktion der Lunge zu unterstützen, die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO). Dieses Verfahren ist sehr speziell und wird nur in wenigen spezialisierten Krankenhäusern angewandt. In der Zeit vom Verschlechtern der Lungenfunktion bis die ECMO-Therapie durch Spezialisten aus einem ECMO-Zentrum begonnen werden kann, kommt es im ungünstigen Fall zeitweise zu einer Sauerstoffunterversorgung. Aus der Höhenmedizin ist bekannt, dass es durch eine Sauerstoffunterversorgung zu kleinen Blutungen im Gehirn kommen kann, die unter Umständen bedeutungslos sind, sich aber noch Jahre nach dem Ereignis mithilfe bestimmter Magnetresonanztomographie (MRT)-Techniken nachweisen lassen. Es ist aber unbekannt, inwieweit solche spezifischen Folgen eines Sauerstoffmangels auch im Rahmen schwerer Lungenerkrankungen entstehen und ob nach Ausheilen der Lungenerkrankung noch Nachwirkungen eines möglichen Sauerstoffmangels während der akuten Erkrankung bestehen. Dies wollen wir untersuchen, um dann Möglichkeiten zu entwickeln, die Therapie des schweren Lungenversagens verbessern zu können.

Sie litten an einer schweren Lungenerkrankung und bei Ihnen musste eine ECMO-Therapie angewandt werden. Wir möchten Sie bitten, sich durch uns noch einmal untersuchen zu lassen, eine MRT-Untersuchung Ihres Kopfes anfertigen zu lassen und einige Fragebögen auszufüllen.

Wie ist der Ablauf der Untersuchung?

Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind, vereinbaren wir einen Nachuntersuchungstermin mit Ihnen. Zu diesem möchten wir Sie bitten, in die UMG zu kommen. Hier möchten wir Sie kurz klinisch-körperlich untersuchen und Sie bitten, einige Test und Fragebögen auszufüllen und eine MRT-Untersuchung machen zu lassen. Mithilfe der Fragebögen möchten wir erfassen, inwieweit Sie durch die sehr schwere Erkrankung, die Sie durchlitten haben, in Ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt sind.

Die MRT-Untersuchung findet an einem sehr leistungsstarken MRT-Gerät statt, welches mithilfe der sogenannten Spektroskopie einzelne Stoffwechselprodukte des Gehirngewebes bestimmt. Eine andere Untersuchungstechnik zeigt die Gerichtetheit der Wasserbeweglichkeit im Gewebe; hiermit wollen wir herausfinden, ob die Verbindungsbahnen zwischen den Gehirnhälften in Mitleidenschaft gezogen wurden. Um die oben erwähnten winzigsten Einblutungen auffinden zu können, wird eine weitere spezielle Untersuchungssequenz angewandt.

Die MRT-Untersuchung dauert weniger als eine halbe Stunde und wird ausschließlich im Rahmen dieser Studie durchgeführt. Für Sie oder Ihre Krankenkasse entstehen keine Kosten.

Zur Untersuchung müssen Sie in einer Art Tunnel im MRT-Gerät positioniert werden – dieser „Tunnel“, welcher von beiden Seiten offen und einsehbar ist, wird von einigen Personen als eng empfunden, bei Platzangst kann die Untersuchung, je nach Ausprägung, nicht durchgeführt werden. Grundsätzlich besteht während der gesamten Untersuchung ein Sichtkontakt zu der im Gerät befindlichen Person: zum einen indirekt über ein Kamera-Monitor-System am Kopfende und zum zweiten direkter Sichtkontakt durch eine Glasscheibe vom Fußende her. Außerdem hat die Person im Gerät jederzeit die Möglichkeit sich über einen „Alarmknopf“ bemerkbar zu machen; in Fall der Alarmauslösung wird die Untersuchung sofort unterbrochen und gegebenenfalls abgebrochen. Die Lautstärke, die bei der Erzeugung des Magnetfeldes während der Untersuchung entsteht, wird durch einen Schallschutzkopfhörer gemindert. Außerdem kann über eine Gegensprechanlage zwischen den jeweils ca. fünf Minuten dauernden Untersuchungssequenzen auch ein Sprechkontakt hergestellt werden.

Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Untersuchung?

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Untersuchung voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben.

Es besteht die Möglichkeit, dass durch diese Untersuchung auch andere Befunde als Mikroblutungen erhoben werden könnten, die bisher keine Beschwerden verursacht haben. Solche Zufallsbefunde können klinisch bedeutungslos sein (zum Beispiel eine anatomische Anlage, die von der Norm abweicht, oder ein Zustand nach einer abgelaufenen Erkrankung) oder eine Krankheit (wie zum Beispiel Neubildungen des Gehirns oder der Hirnhäute) erkennen lassen. Sie können entscheiden, ob Sie über solche Zufallsbefunde informiert werden möchten.

Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Untersuchung verbunden?

Es sind keine Risiken mit der Teilnahme an der Untersuchung verbunden. Die Magnetresonanztomographie (MRT) wird seit rund 30 Jahren am Menschen durchgeführt und es sind bis auf die oben beschriebene Geräuschbelästigung keine Nebenwirkungen bekannt.

Was geschieht mit meinen Daten?

Während der klinischen Untersuchung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Dokumentationsbögen niedergeschrieben und elektronisch gespeichert. Die für die klinische Untersuchung wichtigen Daten sowie die durchgeführte MRT Untersuchung werden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres. Die Pseudonymisierung und die Verwahrung des Pseudonymisierungsschlüssel erfolgt durch den Studienleiter. Die Dokumentationsbögen verbleiben ausschließlich im Besitz der Studienärzte bis zum Abschluss der Datenerhebung. Nach der Datenübertragung in den Dokumentationsbogen wird dieser durch den Studienarzt signiert. Die Einsicht in die erhobenen Daten erfolgt durch die genannten

Prüfärzte der UMG. Die Dokumentationsbögen werden gesammelt, unter Verschluss im Zentrum Anaesthesiologie für zehn Jahre archiviert. Anschließend werden die Dokumentationsbögen vernichtet. Die in die Exceltabelle übertragenen Daten werden nach zehn Jahren gelöscht. Die Daten werden auf einem zentrumseigenen Studienrechner ausgewertet und gespeichert. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Ein Widerruf der Datenverwendung und Datenauswertung kann jederzeit über den Projektleiter erfolgen. In diesem Fall werden die Daten unverzüglich gelöscht und die Dokumentationsbögen werden vernichtet.

An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit dem auf Seite 1 genannten oder einem anderen Prüfarzt, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Untersuchung zu klären.

Prüfärzte:

Prof. Dr. med. M. Knauth

Telefon:0551-39-13133

PD Dr. med. O. Mörer

Telefon:0551-39-9561

Dr. med. S. Riech

Telefon:0551-39-8863

Dr. med. K. Kallenberg

Telefon:0551-39-13133

Dr. med. P. Hellen

Telefon:0551-39-13133

4. Patienteneinwilligung

Projektleiter

Prof. Dr. med. Michael Quintel
Direktor Anaesthesiologie
Zentrum für Anaesthesiologie, Rettungs- und Intensivmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon 0551 / 39-8826
Fax 0551 / 39-8676
E-Mail mquintel@med.uni-goettingen.de

Prüfärzte/Beteiligte Untersucher

Prof. Dr. med. M. Knauth
Dr. med. K. Kallenberg
Dr. med. P. Hellen
Abteilung Neuroradiologie
Zentrum Radiologie
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon 0551 / 39-13133
Fax 0551 / 39-13243

PD Dr. med. O. Mörer
Dr. med. S. Riech
Zentrum für Anaesthesiologie,
Rettungs- und Intensivmedizin
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40, 37075 Göttingen
Telefon 0551 / 39-8826
Fax 0551 / 39-8676

30.07.2013

Aufklärender Prüfarzt:
Telefon/Pieper:

Follow-up Untersuchungen von Patienten von Therapie mit extracorporaler Membranoxygenierung (ECMO)

Name, Vorname, Geburtsdatum des Patienten

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, an der vergleichenden Untersuchung teilzunehmen.

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name des Arztes

ausführlich und verständlich über die geplanten Untersuchungen und über die Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung

widerrufen kann, ohne dass sich dieser Entschluss für mich nachteilig auswirken wird. Über zufällige Befunde möchte ich

informiert werden

nicht informiert werden.

Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogene Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden.

Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre.

Die personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben.

Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden auf Wunsch alle personenbezogenen Daten gelöscht.

Ich habe eine Kopie der Probandeninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Datum

Unterschrift des Patienten

Erklärung des aufklärenden Arztes:

Der Patienten wurde von mir über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen und sämtliche Risiken und Nebenwirkungen der Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt. Aufgetretene Fragen wurden von mir verständlich und ausreichend beantwortet. Der Patient hat ohne Zwang sein Einverständnis erteilt. Eine Kopie der schriftlichen "Patienteninformation" und dieser Einwilligungserklärung habe ich dem Patienten ausgehändigt.

Name des Prüfarztes

Datum

Unterschrift

Weitere Informationen

Sollten Sie weitere Fragen haben, können Sie sich jederzeit an einen Prüfarzt wenden:

Prof. Dr. med. M. Quintel: PD Dr.

Telefon: 0551-39-8826

med. O. Mörer:

Telefon: 0551-39-9561

Prof. Dr. med. M. Knauth

Telefon: 0551-39-13133

Dr. med. P. Hellen

Telefon: 0551-39-13133

Dr. med. S. Riech

Telefon: 0551-39-8826

Dr. med. K. Kallenberg

Telefon: 0551-39-13133

5. SAPS II

Tabelle 17: Der SAPS II

Der SAPS II-Score wird einmalig 24 h nach Aufnahme auf die Intensivstation berechnet und dann täglich neu ermittelt. Ein hoher Wert bedeutet eine schlechtere Prognose. Verwendet wird jeweils der schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden seit dem zur Aufnahme auf die Intensivstation führenden Ereignis (Le Gall et al 1993; DIVI Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin 2015).

	Pathologisch niedrige Werte				„normal“	Pathologisch hohe Werte				
					< 40	40 - 59	60 - 69	70 - 74	75 - 79	≥ 80
Alter (Jahre)					< 40	40 - 59 7	60 - 69 12	70 - 74 15	75 - 79 16	≥ 80 18
Herzfrequenz (min.)			< 40 11	40 - 69 2	70 - 119	120 - 159 4	≥ 160 7			
Blutdruck (syst. mmHg)			> 70 13	70 - 99 5	100 - 199	≥ 200 2				
Temperatur (°C)					< 39,0	≥ 39 3				
Oxygenierungsindex (bei Beatmung)	< 100 11	100 - 199 9	≥ 200 6		-					
Urinausscheidung (l/d)			< 0,5 11	0,5 - 0,99 4	≥ 1,0					
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff/Stickstoff (mg/dl)					< 60 < 28	60 - 179 28 - 83 6	≥ 180 ≥ 84 10			
Leukozyten (10³/mm³)			< 1,0 12	1,0 - 19,9	> 20 3					
Kalium (mmol/L)			< 3 3	3,0 - 4,9	> 5 3					
Natrium (mmol/L)			< 125 5	125 - 144	≥ 145 1					
Serum Bikarbonat (mEq/L)			< 15 6	15 - 19 3	≥ 20					
Bilirubin (mg/dl)					< 4,0	4,0 - 5,9 4	≥ 6,0 9			
Glasgow Coma-Scale (vor Sedierung)	< 6 26	6 - 8 13	9 - 10 7	11 - 13 5	14 - 15					
Vorerkrankungen					-	Metastasiertes Karzinom 9	Maligne häm. Erkr. 10			AIDS 17
Zuweisung auf die Intensivstation					Elektiv chirurgisch	Medizinisch (ohne OP) 6	Ungeplant chir. 8			

6. SOFA-SCORE

Tabelle 18: Der SOFA-Score

Der SOFA-Score gibt im Verlauf einer intensivmedizinischen Behandlung Auskunft über das Mortalitätsrisiko. Er wird alle 24 Stunden erhoben. Auch kann durch ihn die Entwicklung einzelner Organe beobachtet werden. (Vincent et al. 1996)

Organ	Parameter	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	4 Punkte
Lunge	PaO ₂ / FiO ₂ (mmHg)	< 400	< 300	< 200 mit Beatmung	< 100 mit Beatmung
Niere	Kreatinin (mg/dl) / Ausfuhrmenge (ml/d)	1,2 - 1,9 -	2,0 - 3,4 -	3,5 - 4,9 < 500	≥ 5,0 < 200
Leber	Bilirubin (mg/dl)	1,2 - 1,9	2,0 - 5,9	6,0 - 11,9	≥ 12,0
Herz/ Kreis- lauf	Blutdruck (mmHg) und Katechola- mine	MAP < 70	Dopamin < 5 oder jede Dosis Dobutamin > 1h	Dopamin > 5 oder Adrenalin/ Noradrenalin ≤ 0,1 µg/kg/min	Dopamin > 15 oder Adrenalin/ Noradrenalin > 0,1 µg/kg/min
Blut	Thrombozyten (1000/mm ³)	< 150	< 100	< 50	< 20
ZNS	Glasgow Coma-Scale	14 - 13	12 - 10	9 - 6	< 6

7. APACHE II

Der APACHE II-Wert wird berechnet mithilfe einer Formel, bestehend aus den drei Parametern „Acute Physiology-Score“, „Age Points“ und „Chronic Health Points“:

$$\text{APACHE II} = (\text{Acute Physiology-Score}) + (\text{Age Points}) + (\text{Chronic Health Points})$$

Tabelle 19: Beurteilung der Mortalität des errechneten APACHE II-Scores

Erreichte Punkt- zahl	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	> 34
Mortalität	~ 4 %	~ 8 %	~ 15 %	~ 25 %	~ 40 %	~ 55 %	~ 75 %	~ 85 %

Die Daten werden über einen Zeitraum von 24 Stunden erhoben, wobei jeweils der schlechteste Wert in die Berechnung eingeht. Minimal kann ein Patient einen Wert von 0 Punkten erreichen,

maximal 71 Punkte. Sämtliche Tabellen sind modifiziert nach (Knaus et al. 1981; Knaus et al. 1985).

Tabelle 20: Der Acute Physiology-Score

Erhobene Parameter	Punkte								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatur rektal °C	≥ 41°	39 - 40,9		38,5 - 38,9	36 - 38,4	34 - 35,9	32 - 33,9	30 - 31,9	≤ 29,9
Art. Mitteldruck mmHg	≥ 160	130 - 159	110 - 129		70 - 109		50 - 69		≤ 49
Herzfrequenz /min	≥ 180	140 - 179	110 - 139		70 - 109		55 - 69	40 - 54	≤ 39
Atemfrequenz /min	≥ 50	35 - 49		25 - 34	12 - 24	10 - 11	6 - 9		≤ 5
Oxygenierung	≥ 500	350 - 499	200 - 349		< 200 > 70	61 - 70		55 - 60	< 55
pH-Wert	≥ 7,7	7,6 - 7,69		7,5 - 7,59	7,33 - 7,49		7,25 - 7,32	7,15 - 7,24	< 7,15
Natrium	≥ 180	160 - 179	155 - 159	150 - 154	130 - 149		120 - 129	111 - 119	≤ 110
Kalium	≥ 7	6,6 - 6,69		5,5 - 5,59	3,5 - 5,4	3,0 - 3,4	2,5 - 2,9		< 2,5
Kreatinin ^{*)} mg/dl	≥ 3,5	2,0 - 3,4	1,5 - 1,9		0,6 - 1,4		< 0,6		
Hämatokrit %	≥ 60		50 - 59,9	46 - 49,9	30 - 45,9		20 - 29,9		< 20
Leukozyten (x1000)	≥ 40		20 - 39,9	15 - 19,9	3 - 14,9		1 - 2,9		< 1
Glasgow Coma-Scale	Punkte = 15 - aktueller GCS								

*) Bei akutem Nierenversagen werden die Punkte verdoppelt.

Age Points

≥ 44 Jahre	0 Punkte
45-54 Jahre	2 Punkte
55-64 Jahre	3 Punkte
65-74 Jahre	5 Punkte
≤ 75 Jahre	6 Punkte

Chronic Health-Score

Tabelle 21: Chronic Health Points

Operativer Status	Gesundheitsstatus*)	Punkte
Nicht operiert	Organinsuffizienz oder Immunschwäche	5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz	0
Postoperativer Patient nach Notfall-OP	Organinsuffizienz oder Immunschwäche	5
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz	0
Postoperativer Patient nach Wahleingriff	Organinsuffizienz oder Immunschwäche	2
	Immunkompetent und ohne schwere Organinsuffizienz	0

*) Die Organinsuffizienz oder der immunsupprimierte Status müssen vor dem gegenwärtigen Krankenhausaufenthalt bekannt gewesen sein und einem Kriterienkatalog entsprechen:

Tabelle 22: Kriterienkatalog zur Organinsuffizienz beim Chronic Health Score

Leber	<ul style="list-style-type: none"> • Bioptisch gesicherte Zirrhose und portale Hypertension oder • Obere gastrointestinale Blutungen in der Anamnese, verursacht durch portale Hypertension oder • Vorherige Episoden mit hepatischer Insuffizienz/hepatischer Enzephalopathie/hepatischem Koma
Kardiovaskulär	<ul style="list-style-type: none"> • New York Heart Association Class IV
Atmung	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische restriktive, obstruktive oder vaskuläre Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen (z. B. Treppen steigen oder Haushaltsführung) oder • Chronische Hypoxie, Hyperkapnie, erworbene Polyzythämie, schwere pulmonale Hypertension (> 40 mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung
Niere	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhafte Dialyse
Immunschwäche	<ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppression als Folge einer Therapie, wie Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide • Grunderkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen, wie Leukämie, Lymphom, AIDS

8. Neuropsychologische Untersuchung

Patientenname:

Orientierung: Ort: ja nein
 Zeit: ja nein

Situation: ja nein
 Person: ja nein

Hirnnervenläsion: nein ja:

Motorik, Kraft, Tonus, Koordination:

Romberg	<input type="radio"/> positiv	<input type="radio"/> negativ	Diadochokinese	Eu-	Brady-/Dys-
Vorhalteversuch	<input type="radio"/> positiv	<input type="radio"/> negativ	rechts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Unterberger	<input type="radio"/> positiv	<input type="radio"/> negativ	links	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zehenspitzen	<input type="radio"/> sicher	<input type="radio"/> unsicher	Finger-Nase	sicher	ataktisch
Seiltänzerengang	<input type="radio"/> sicher	<input type="radio"/> unsicher	rechts	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hackengang	<input type="radio"/> sicher	<input type="radio"/> unsicher	links	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Reflexstatus:

- erloschen
 + schwach
 ++ mittellebhaft
 +++ gesteigert
 vR verbreiterte Reflexzone

	rechts	links		rechts	links
BSR			PSR		
TSR			ASR		
RPD			Babin- ski		
ADR					

Händigkeit: rechts links umerzogen

Sensibilitätsstörungen: nein ja:

Erscheinungsbild:

Familienstand: ledig verheiratet verwitwet Partnerschaft

Verhalten beim Gespräch

- | | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="radio"/> wachsam | <input type="radio"/> indifferent | <input type="radio"/> irritiert |
| <input type="radio"/> kooperativ | <input type="radio"/> apathisch | <input type="radio"/> aggressiv |

Affekt

- angespannt affektarm affektlabil affektstarr euphorisch ambivalent
 gereizt klagsam deprimiert gesteigertes Selbstwertgefühl

Urteilsfähigkeit:

Sonstiges:

9. Der SF-36-Fragebogen



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1
Sehr gut..... 2
Gut..... 3
Weniger gut..... 4
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Etwas..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1
 Sehr leicht 2
 Leicht..... 3
 Mäßig..... 4
 Stark..... 5
 Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1
 Ein bißchen..... 2
 Mäßig..... 3
 Ziemlich..... 4
 Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ... glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

9. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1
 Meistens..... 2
 Manchmal..... 3
 Selten..... 4
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichnete Gesundheit	1	2	3	4	5

11. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut o gut o mittelmäßig o schlecht o sehr schlecht o

12. Im Folgenden finden Sie eine Reihe von Aussagen. Bitte Kreuzen (X) Sie in jeder Reihe an, ob diese für Sie zutrifft oder nicht.

	JA	NEIN
Ich bin andauernd müde.....	0	0
Ich habe nachts Schmerzen.....	0	0
Ich fühle mich niedergeschlagen.....	0	0
Ich habe unerträgliche Schmerzen.....	0	0
Ich nehme Tabletten, um schlafen zu können.....	0	0
Ich habe vergessen, wie es ist Freude zu empfinden.....	0	0
Ich fühle mich gereizt.....	0	0
Ich finde es schmerzhaft, meine Körperposition zu verändern.....	0	0
Ich fühle mich einsam	0	0
Ich kann mich nur innerhalb des Hauses bewegen.....	0	0
Es fällt mir schwer mich zu bücken	0	0
Alles strengt mich an.....	0	0
Ich wache in den frühen Morgenstunden auf.....	0	0
Ich kann überhaupt nicht gehen	0	0
Es fällt mir schwer, zu anderen Menschen Kontakt aufzunehmen.....	0	0
Die Tage ziehen sich.....	0	0
Ich habe Schwierigkeiten Treppen hinauf- und hinunterzugehen.....	0	0
Es fällt mir schwer nach Gegenständen zu greifen.....	0	0
Ich habe Schmerzen beim Gehen.....	0	0
Mir reißt derzeit oft der Geduldsfaden.....	0	0
Ich fühle, daß ich niemanden nahestehe.....	0	0
Ich liege nachts die meiste Zeit wach.....	0	0
Ich habe das Gefühl, die Kontrolle zu verlieren.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich stehe	0	0
Es fällt mir schwer mich selbst anzuziehen.....	0	0
Meine Energie läßt schnell nach.....	0	0
Es fällt mir schwer lange zu stehen (z.B. am Spülbecken, an der Bushaltestelle)	0	0
Ich habe andauernd Schmerzen.....	0	0
Ich brauche lange zum Einschlafen.....	0	0
Ich habe das Gefühl für andere Menschen eine Last zu sein.....	0	0
Sorgen halten mich nachts wach.....	0	0
Ich fühle, daß das Leben nicht lebenswert ist.....	0	0
Ich schlafe nachts schlecht.....	0	0
Es fällt mir schwer mit anderen Menschen auszukommen.....	0	0
Ich brauche Hilfe, wenn ich mich außer Haus bewegen will (Stock oder jemand, der mich stützt).....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich Treppen hinauf- und hinuntergehe.....	0	0
Ich wache deprimiert auf.....	0	0
Ich habe Schmerzen, wenn ich sitze.....	0	0

10. Der IES-R

Denken Sie bitte an das Ereignis. Geben Sie im Folgenden an, wie Sie in der vergangenen Woche zu diesem Ereignis gestanden haben, indem Sie für jede der folgenden Reaktionen ankreuzen, wie häufig diese bei Ihnen aufgetreten ist.

	Überhaupt nicht	selten	manchmal	oft
1. Immer wenn ich an das Ereignis erinnert wurde, kehrten die Gefühle wieder.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich hatte Schwierigkeiten, nachts durchzuschlafen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Andere Dinge erinnerten mich immer wieder daran.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich fühlte mich reizbar und ärgerlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich versuchte, mich nicht aufzuregen, wenn ich daran dachte oder erinnert wurde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Auch ohne es zu beabsichtigen, musste ich daran denken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Es kam mir so vor, als ob es gar nicht geschehen wäre oder irgendwie unwirklich war.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich versuchte, Erinnerungen daran aus dem Weg zu gehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Bilder, die mit dem Ereignis zu tun hatten, kamen mir plötzlich in den Sinn.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich war leicht reizbar und schreckhaft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich versuchte, nicht daran zu denken.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich merkte zwar, dass meine Gefühle durch das Ereignis noch sehr aufgewühlt waren, aber ich beschäftigte mich nicht mit ihnen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Die Gefühle, die das Ereignis in mir auslösten, waren ein bisschen wie abgestumpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich stellte fest, dass ich handelte oder fühlte, als ob ich in die Zeit des Ereignisses zurückversetzt sei.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

[1]

	Überhaupt nicht	selten	manchmal	oft
15. Ich konnte nicht einschlafen, weil ich immer dieses Ereignis vor mir sah.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Es kam mir vor, dass die Gefühle, die mit dem Ereignis zusammenhingen, plötzlich für kurze Zeit viel heftiger wurden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich versuchte, das Ereignis aus meiner Erinnerung zu streichen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Es fiel mir schwer, mich zu konzentrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Die Erinnerungen daran lösten bei mir körperliche Reaktionen, wie Schwitzen, Atemnot, Schwindel oder Herzklopfen aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich träumte davon.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Ich empfand mich selber als sehr vorsichtig, aufmerksam oder hellhörig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Ich versuchte, nicht darüber zu sprechen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. MRT-Scans aller Studienteilnehmer

Die Abbildungen 26 – 32 zeigen die übrigen MRT-Scans und Befunde der Studienteilnehmer, die nicht im Ergebnisteil als Beispielbilder abgebildet wurden:

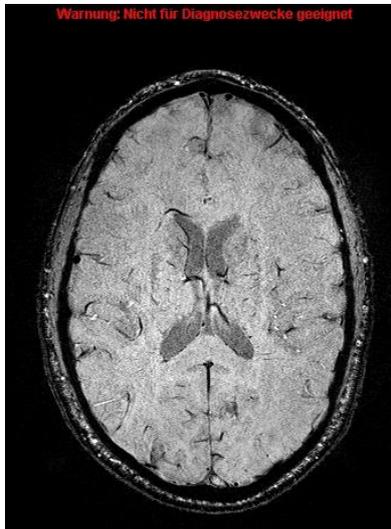


Abbildung 28: Unauffälliger MRT-Befund

Patient 6, die MRT-Aufnahme zeigt keinen Hinweis auf Hämorrhagien

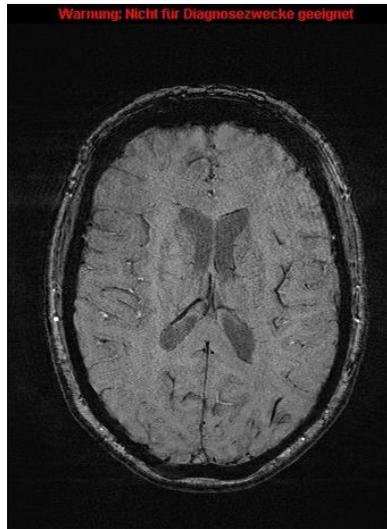


Abbildung 29: Unauffälliger MRT-Befund

Patient 8, die MRT-Aufnahme zeigt keinen Hinweis auf Hämorrhagien

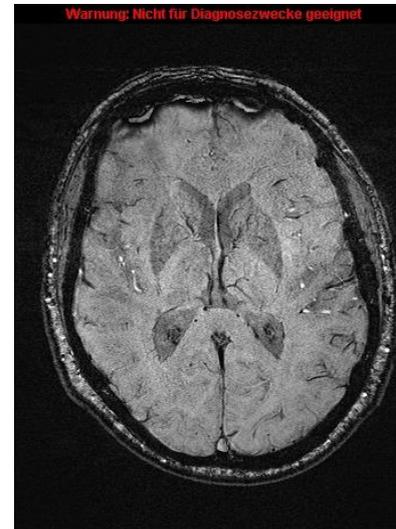


Abbildung 30: Pathologischer MRT-Befund

Patient 9, ein Punkt im Genu, zwei im Splenium, subkortikal

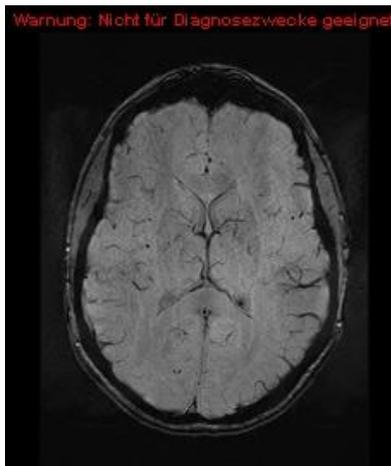


Abbildung 31: Unauffälliger MRT-Befund

Patient 11, die MRT-Aufnahme zeigt keinen Hinweis auf Hämorrhagien

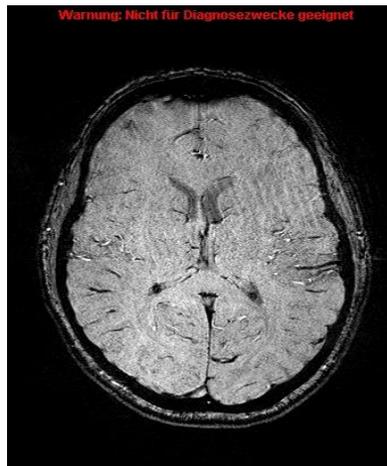


Abbildung 32: Unauffälliger MRT-Befund

Patient 12, die MRT-Aufnahme zeigt keinen Hinweis auf Hämorrhagien

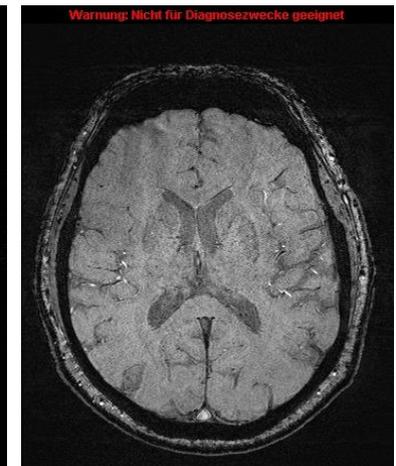
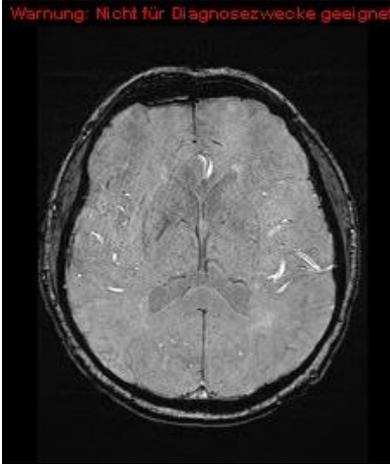


Abbildung 33: Unauffälliger MRT-Befund

Patient 14, die MRT-Aufnahme zeigt keinen Hinweis auf Hämorrhagien

Warnung: Nicht für Diagnosezwecke geeignet



**Abbildung 34: Unauffälliger
MRT-Befund**

Patient 16, die MRT-Aufnahme
zeigt keinen Hinweis auf Hämorrhagien

12. Copyright

SPRINGER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Aug 23, 2016

This Agreement between Marion Müller ("You") and Springer ("Springer") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer and Copyright Clearance Center.

License Number	3930321120315
License date	Aug 15, 2016
Licensed Content Publisher	Springer
Licensed Content Publication	Springer eBook
Licensed Content Title	Extrakorporale Membranoxygenierung
Licensed Content Author	Prof. Dr. med. Christof Schmid
Licensed Content Date	Jan 1, 2011
Type of Use	Thesis/Dissertation
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Author of this Springer article	No
Order reference number	
Original figure numbers	p. 51 Abb. 3.6b, p.104 Abb. 7.1
Title of your thesis / dissertation	Follow-up Untersuchungen an Patienten nach Lungensersatztherapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)
Expected completion date	Dec 2016
Estimated size(pages)	67
	Marion Müller Im Hagen 2
Requestor Location	Quakenbrück, 49610 Germany Attn: Marion Müller
Billing Type	Invoice Marion Müller Im Hagen 2
Billing Address	Quakenbrück, Germany 49610 Attn: Marion Müller
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

GETINGE GROUP

Zwischen

Frau Marion Müller

- **Nutzer** –

Und

Maquet Vertrieb und Service Deutschland GmbH | Kehler Str. 31 | 76437 Rastatt

- **Maquet** –

§1

Maquet gewährt dem Nutzer das unentgeltliche Recht das in Anhang 1 aufgeführte Bildmaterial zu branchenüblichen Veröffentlichungszwecken (Eigenwerbung, Präsentation u. ä.) zu nutzen.

§2

Der Nutzer verpflichtet sich, das Material nur und ausschließlich für den in Anhang 2 beschriebenen Zweck, Zeitraum und geographischen Rahmen zu nutzen. Er verpflichtet sich insbesondere, das überlassene Material nicht an Dritte weiterzugeben.

§3

Nach Ablauf des Nutzungszeitraumes ist der Nutzer verpflichtet, das ihm zur Verfügung gestellte Material sowie hiervon gemachte Vervielfältigungen, bearbeitete Versionen und/oder Umwandlungen (Kontaktabzüge, Negative etc.) an Maquet zurückzugeben, bzw. diese auf schriftliche Weisung durch Maquet zu vernichten und zu löschen.

§4

Der Nutzer stellt Maquet von allen Kosten und Gebühren frei, welche aus der abredewidrigen Nutzung des Materiales und eines hieraus resultierenden gerichtlichen oder außer-gerichtlichen Verfahrens entstehen können. Hierzu zählen insbesondere angemessene Kosten der Rechtsverfolgung usw.

§5

Gerichtsstand ist Rastatt/Karlsruhe. Anwendbares Recht ist das Recht der Bundesrepublik Deutschland.

§6

Mündliche Nebenabreden bestehen nicht. Alle vertragsrelevanten Vereinbarungen, einschließlich der Änderung der Formbedürftigkeit, bedürfen der Schriftform.

Maquet Vertrieb und
ServiceDeutschland GmbH
Kehler Str. 31
76437 Rastatt
Germany
Tel: 07222 932-0
www.maquet.com

Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Sitz: Rastatt
Registergericht: Mannheim HRB 522234
Ust.-IdNr. DE 813600279, St-Nr. :39487/30054
Geschäftsführer: Robert Stoopman

MAQUET

GETINGE GROUP

§7

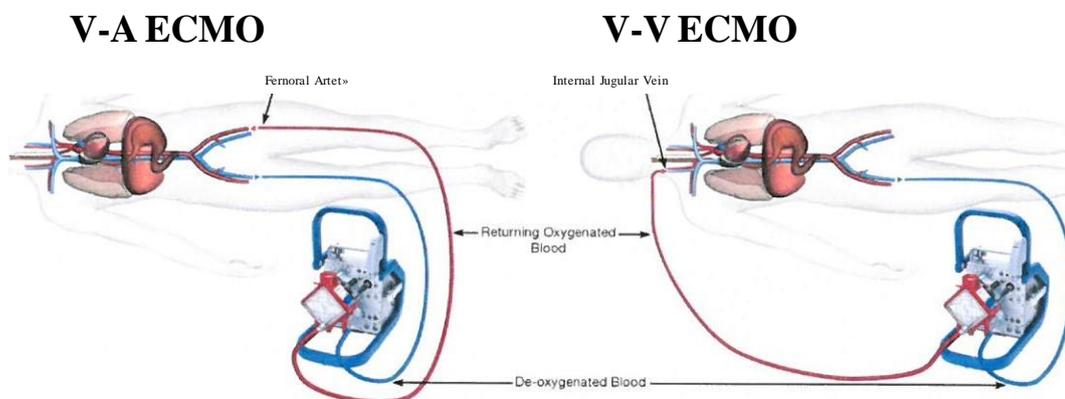
Im Falle der Unwirksamkeit einer oder mehrerer Regelungen dieser Vereinbarung treten an deren Stelle, vorbehaltlich einer entsprechenden rechtswirksamen Regelung durch die Parteien, die gesetzlich vorgeschriebene Regelung. Dasselbe gilt im Falle einer Vertragslücke.

Datum / Unterschrift — Nutzer —

Datum / Unterschrift — Maquet —

13.01.17 

Anhang 1 (Beschreibung Bildmaterial und Quelle):



Anhang 2 (Beschreibung Verwendungszweck und Zeitraum):

Dissertation, zeitlich unbeschränkt

7 Literaturverzeichnis

- Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, Matté A, Pinto R, Cheung AM, Diaz-Granados N, Herridge MS (2011): Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. *Chest* 140, 1484–1493
- Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, Steward TE, Briel M, Talmor D, Mercat A, et. al. (2015): Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372, 747–55
- ARDS Network (2000): 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* 342, 1301–1308
- ARDS Netzwerk Deutschland (2019): ARDS Melderegister. <http://ardsnetzwerk.de/ards-melderegister/>; Zugriff: 10.07.2019
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, Lamy M, Marini JJ, Matthay MA, Pinsky MR, et al. (1998): The American–European Consensus Conference on ARDS, Part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 157, 1332–1347
- Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B (1967): Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 290, 319–323
- Bachofen M, Weibel ER (1982): Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3, 35–36
- Bärtsch P (2006): How thrombogenic is hypoxia? *JAMA* 295, 2297
- Bauer U (1971): Anatomische Varianten im Bereich des Foramen jugulare und deren Bedeutung in der Abklärung plötzlicher Todesfälle. *Z Rechtsmed* 68, 154–163
- Bein T, Philipp A, Zimmermann M, Mueller T, Schmid F-X (2007): Extrakorporale Lungenunterstützung. *Dtsch Med Wochenschr* 132, 488–491
- Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF et al. (2016): Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315, 788–800
- Berghold F: Höhenhirnödem (HACE). In: Berghold F, Brugger H, Burtscher M, Domej W, Durrer B, Fischer R, Paal P, Schaffert W, Schobersberger W, Sumann G (Hrsg.): *Alpin- und Höhenmedizin*; Springer, Wien 2015, 439–450
- Bergmann MS, Jucovy ME: Psychoanalytische Untersuchungen. In: Bergmann MS, Jucovy ME, Kerstenberg J (Hrsg.): *Kinder der Opfer, Kinder der Täter: Psychoanalyse und Holocaust*; S. Fischer, Frankfurt am Main 1995, 27–31
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994): The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149, 818–824
- Bonanno GA (2004): Loss, trauma, and human resilience: have we underestimated the human capacity to thrive after extremely aversive events? *Am Psychol* 59, 20–8

- Bota DP, Melot C, Ferreira FL, Ba VN, Vincent J-L (2002): The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med* 28, 1619–1624
- Brickman P, Coates D, Janoff-Bulman R (1978): Lottery winners and accident victims: is happiness relative? *J Pers Soc Psychol* 36, 917–927
- Briegel DI, Dolch M, Irlbeck M, Hauer D, Kaufmann I, Schelling G (2013): Ergebnisqualität der Therapie des akuten Lungenversagens. *Anaesthesist* 62, 261–270
- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, Bion J, Romand J-A, Villar J, Thorsteinsson A, et al. (2004): Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* 30, 51–61
- Bulakbasi N, Kocaoglu M, Tayfun C, Ucoz T (2006): Transient splenial lesion of the corpus callosum in clinically mild influenza-associated encephalitis/encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 27, 1983–1986
- Bullinger M (2000): Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 43, 190–197
- Bullinger M, Kirchberger I: Fragebogen zum Gesundheitszustand: SF-36, Handanweisung. Hogrefe, Göttingen 1998
- Bullinger M, Kirchberger I, Ware J (1995): Der deutsche SF-36 Health Survey Übersetzung und psychometrische Testung eines krankheitsübergreifenden Instruments zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *J Public Health* 3, 21–36
- Chow FC, Edlow BL, Frosch MP, Copen WA, Greer DM (2011): Outcome in patients with H1N1 influenza and cerebrovascular injury treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Neurocrit Care* 15, 156–160
- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B et al. (2018): Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378, 1965-1975
- Da Rocha AJ, Reis F, Gama HPP, da Silva CJ, Braga FT, Maia ACM, Cendes F (2006): Focal transient lesion in the splenium of the corpus callosum in three non-epileptic patients. *Neuroradiology* 48, 731–735
- Davidson TA, Caldwell ES, Curtis J, Hudson LD, Steinberg KP (1999): Reduced quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome compared with critically ill control patients. *JAMA* 281, 354–360
- DGAI 2017: S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 1. Auflage, Kurzversion. Hrsg. v. der deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
- Dickinson J, Heath D, Gosney J, Williams D (1983): Altitude-related deaths in seven trekkers in the Himalayas. *Thorax* 38, 646–656
- DIVI Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (2015): SAPS II. <http://www.divi.de/empfehlungen/intensivmedizin/194-saps-ii.html>; Zugriff: 01.04.2015
- Dowdy DW, Eid MP, Sedrakyan A, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Herridge MS, Needham DM (2005): Quality of life in adult survivors of critical illness: A systematic review of the literature. *Intensive Care Med* 31, 611–620

- ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support 2013 und 2017. Hrsg. v. der Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4
- Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA, Sevransky JE, Shanholtz C, Himmelfarb CRD, Desai SV, Ciesla N, Herridge MS, et al. (2014): Physical complications in acute lung injury survivors: A 2-year longitudinal prospective study. *Crit Care Med* 42, 849–859
- Feng Q, Liu N, Song S, Ma Y (2019): Relationship between β -defensin-1 gene polymorphism and susceptibility and prognosis of acute respiratory distress syndrome. *Medicine* 98, e14131
- Ferreira FL (2001): Serial evaluation of the SOFA-Score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 286, 1754
- Fichtner F, Moerer O, Laudi S, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U (2018): Mechanical Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Insufficiency. *Dtsch Arztebl Int* 115, 840-847
- Flatten G, Gast U, Hofmann A, Knaevelsrud Ch, Lampe A, Liebermann P, Maercker A, Reddemann L, Woller W (2011): S3 - Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung. Hrsg. v. der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). *Trauma & Gewalt* 3, 202-210
- Fredrickson B (2001): The Role of Positive Emotions in Positive Psychology. *Am Psychol* 56, 218–226
- Gallucci M, Limbucci N, Paonessa A, Caranci F (2007): Reversible focal splenic lesions. *Neuroradiology* 49, 541–544
- Gattinoni L, Agostoni A, Pesenti A, Pelizzola A, Rossi GP, Langer M, Vesconi S, Uziel L, Fox U, Longoni F, et al. (1980): Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂. *Lancet* 2, 292–294
- Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, et al. (2016): Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med* 42, 1567-1575
- Gattinoni L, Vasques F, Quintel M (2018): Use of ECMO in ARDS: does the EOLIA trial really help? *Crit Care* 22, 171
- Glavan BJ, Holden TD, Goss CH, Black RA, Neff MJ, Nathens AB, Martin TR, Wurfel MM (2011): Genetic variation in the *FAS* gene and associations with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 356–363
- Granja C, Gomes E, Amaro A, Ribeiro O, Jones C, Carneiro A, Costa-Pereira A (2008): Understanding posttraumatic stress disorder-related symptoms after critical care: The early illness amnesia hypothesis: *Crit Care Med* 36, 2801–2809
- Griffiths RD, Jones C (2001): Filling the intensive care memory gap? *Intensive Care Med* 27, 344–346
- Haacke EM, Xu Y, Cheng Y-CN, Reichenbach JR (2004): Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 52, 612–618
- Hackett PH, Roach RC (2004): High altitude cerebral edema. *High Alt Med Biol* 5, 136–146

- Hackett PH, Yarnell PR, Hill R, Reynard K, Heit J, McCormick J (1998): High-altitude cerebral edema evaluated with magnetic resonance imaging: clinical correlation and pathophysiology. *JAMA* 280, 1920–1925
- Harnisch LO, Riech S, Mueller M, Gramueller V, Quintel M, Moerer O (2019): Longtime Neurologic Outcome of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Non Extracorporeal Membrane Oxygenation Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors. *J Clin Med* 8, 1020
- Hecker M, Seeger W, Mayer K (2012): Die Berlin-Definition: Neue Kriterien und Klassifikation des ARDS. *Med Klin - Intensivmed Notfallmed* 107, 488–490
- Herrero R, Prados L, Ferruelo A, Puig F, Pandolfi R, Guillamat-Prats R, Moreno L, Matute-Bello G, Artigas A, Esteban A, Lorente JA (2019): Fas activation alters tight junction proteins in acute lung injury. *Thorax* 74, 69-82
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, et al. (2003): One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348, 683–693
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, et al. (2011): Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364, 1293–1304
- Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, Azoulay E (2016): Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med* 42, 725–738
- Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF (2005): Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171, 340–347
- Horovitz JH (1974): Pulmonary response to major injury. *Arch Surg* 108, 349
- Hough CL, Herridge MS (2012): Long-term outcome after acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 18, 8–15
- Ito S, Shima S, Ueda A, Kawamura N, Asakura K, Mutoh T (2011): Transient splenial lesion of the corpus callosum in H1N1 influenza virus-associated encephalitis/encephalopathy. *Intern Med* 50, 915–918
- Iwata A, Matsubara K, Nigami H, Kamimura K, Fukaya T (2010): Reversible splenial lesion associated with novel influenza A (H1N1) viral infection. *Pediatr Neurol* 42, 447–450
- Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, Lepper W, Dahl J vom, Hanrath P (2000): Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. *Intensive Care Med* 26, 1037–1045
- Jobe A (1983): Respiratory distress syndrome - new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. *Adv Pediatr* 30, 93-130
- Kallenberg K, Dehnert C, Dörfler A, Schellinger PD, Bailey DM, Knauth M, Bärtzsch PD (2008): Microhemorrhages in nonfatal high-altitude cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab* 28, 1635–1642

- Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Stoll C, Schelling G (2004): Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* 161, 45–52
- Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W (2016): Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 42, 889–896
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE (1981): APACHE -acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9, 591–597
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985): APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13, 818–829
- Knoch M, Kukule I, Müller E, Höltermann W (1992): Pulmonary function one year after extracorporeal lung assist. A long-term follow-up of patients with acute adult respiratory distress syndrome. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 27, 477–482
- Koller M, Lorenz W (2002): Quality of life: a deconstruction for clinicians. *J R Soc Med* 95, 481–488
- Köllner V (2009): Traumafolgestörungen bei körperlichen Erkrankungen und medizinischen Eingriffen. *Ärztl Psychother* 4, 133–139
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, Pliskin N, Pohlman AS, Hall JB (2003): The Long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 168, 1457–1461
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993): A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270, 2957–2963
- Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz siehe DGAI
- Leitlinie Posttraumatische Belastungsstörung siehe Flatten et al.
- Lepach AC, Petermann F (2012): Gedächtnisdiagnostik mit der Wechsler Memory Scale – Fourth Edition. *Z Für Neuropsychol* 23, 123–132
- Lewandowski K (2000): Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care* 4, 156–168
- Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, Frenckner BP, Lindén VB (2007): Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: Clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol* 14, 62–71
- Lindén VB, Lidegran MK, Frisén G, Dahlgren P, Frenckner BP, Larsen F (2009): ECMO in ARDS: a long-term follow-up study regarding pulmonary morphology and function and health-related quality of life. *Acta Anaesthesiol Scand* 53, 489–495
- Luedike P, Totzeck M, Meyer C, Westenfeld R, Kindgen-Milles D, Kelm M, Rassaf T (2014): Act fast and ventilate soft: The Düsseldorf hands-on translation of the acute respiratory distress syndrome Berlin definition. *J Crit Care* 29, 883.e1-5
- Maercker A: Posttraumatische Belastungsstörungen. 4. Auflage; Springer, Berlin Heidelberg, 2013

- Maercker A, Schützwohl M (1998): Erfassung von psychischen Belastungsfolgen: Die Impact of Event Skala-revidierte Version (IES-R). *Diagnostica* 44, 130–141
- Maniatis NA, Orfanos SE (2008): The endothelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: *Curr Opin Crit Care* 14, 22–30
- Meinhardt JP, Quintel M (2002): Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) im Erwachsenenalter. *Intensivmed Notfallmed* 39, 694–706
- Moreno R, Vincent J-L, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, et al. (1999): The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 25, 686–696
- Morrell ED, O’Mahony DS, Glavan BJ, Harju-Baker S, Nguyen C, Gunderson S, Abrahamson A, Radella F, Rona G, Black RA, Wurfel MM (2017): Genetic Variation in MAP3K1 Associates with Ventilator-Free Days in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Cell Mol Biol* 58, 117–125
- Needham DM, Wozniak AW, Hough CL, Morris PE, Dinglas VD, Jackson JC, Mendez-Tellez PA, Shanholtz C, Ely EW, Colantuoni E, Hopkins RO (2014): Risk factors for physical impairment after acute lung injury in a national, multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 189, 1214–1224
- Oczenski W: *Atmen – Atemhilfen*. 10. überarbeitete und erweiterte Auflage; Thieme, Stuttgart 2017
- Orme J, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK (2003): Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 167, 690–694
- Osterman JE, Hopper J, Heran WJ, Keane TM, van der Kolk BA (2001): Awareness under anesthesia and the development of posttraumatic stress disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 23, 198–204
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, et al. (2009): Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374, 1351–1363
- Pross C: *Wiedergutmachung: Der Kleinkrieg gegen die Opfer*. Athenäum-Verlag, Bodenheim 1988
- Quintel M, Kachel W (1996): Auf Leben und Tod. *Ruperto Carola* 3. https://www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa3_96/quintel.htm; Zugriff 23.04.15
- Quintel M, Gattinoni L, Weber-Carstens S (2016): The German ECMO inflation: when things other than health and care begin to rule medicine. *Intensive Care Med* 42, 1264–6
- Ratray JE, Johnston M, Wildsmith JA (2005): Predictors of emotional outcomes of intensive care. *Anaesthesia* 60, 1085–1092
- Rosner R, Hagl M (2008): Die revidierte Impact of Event-Skala (IES-R). *Psychosom Kons* 2, 240–243
- Ross RT (1985): The random nature of cerebral mountain sickness. *Lancet* 1, 990–991
- Schelling G, Stoll C, Haller M, Briegel J, Manert W, Hummel T, Lenhart A, Heyduck M, Polasek J, Meier M, et al. (1998): Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26, 651–659

- Schelling G, Roozendaal B, de Quervain DJ-F (2004): Can posttraumatic stress disorder be prevented with glucocorticoids? *Ann N Y Acad Sci* 1032, 158–166
- Schmid C, Philipp A: Leitfaden extrakorporale Zirkulation. Springer, Heidelberg 2011
- Schoch HJ, Fischer S, Marti HH (2002): Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor expression causes vascular leakage in the brain. *Brain J Neurol* 125, 2549–2557
- Schommer K, Kallenberg K, Lutz K, Bärtsch P, Knauth M (2013): Hemosiderin deposition in the brain as footprint of high-altitude cerebral edema. *Neurology* 81, 1776-9
- Severinghaus JW (1995): Hypothetical roles of angiogenesis, osmotic swelling, and ischemia in high-altitude cerebral edema. *J Appl Physiol* 79, 375–379
- Smith LJ, McKay KO, van Asperen PP, Selvadurai H, Fitzgerald DA (2010): Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr Respir Rev* 11, 135-42
- Starkey J, Kobayashi N, Numaguchi Y, Moritani T (2017): Cytotoxic lesions of the corpus callosum that show restricted diffusion: mechanisms, causes, and manifestations. *Radio Graphics* 37, 562–576
- Steltzer H, Tatschl C (2003): Outcome und Lebensqualität nach ARDS. *Intensivmed* 39, 125–130
- Stoll C, Haller M, Briegel J, Meier M, Manert W, Hummel T, Heyduck M, Lenhart A, Polasek J, Bullinger M, Schelling G (1998): Gesundheitsbezogene Lebensqualität. *Anaesthesist* 47, 24–29
- Teasdale G, Jennett B (1974): Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 304, 81–84
- Teasdale G, Murray G, Parker L, Jennett B (1979): Adding up the Glasgow Coma Score. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 28, 13–16
- Tedstone JE, Tarrier N (2003): Posttraumatic stress disorder following medical illness and treatment. *Clin Psychol Rev* 23, 409–448
- Terragni PP, del Sorbo L, Mascia L, Urbino R, Martin EL, Birocco A, Faggiano C, Quintel M, Gattinoni L, Ranieri VM (2009): Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal dioxide removal. *Anesthesiology* 111, 826–835
- The ARDS Definition Task Force* (2012): Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 307, 2526–2533
- Vincent J-L, Moreno R (2010): Clinical review: Scoring systems in the critically ill. *Crit Care* 14, 207
- Vincent J-L, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonça AD, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med* 22, 707–710
- Vincent J-L, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998): Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 26, 1793
- Ware JE, Sherbourne CD (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 30, 473–483

- Ware LB (2006): Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 27, 337–349
- Ware LB, Matthay MA (2000): The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342, 1334–1349
- Watson WE (1962): Observations on physiological deadspace during intermittent positive pressure respiration. *Br J Anaesth* 34, 502–508
- Wechsler D: Wechsler Memory Scale®–Fourth Edition (WMS®-IV). Test und Manual zur Durchführung und Auswertung; Pearson, Frankfurt 2012
- Wilcox ME, Herridge MS (2011): Lung function and quality of life in survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Presse Médicale* 40, 595–603
- Wilson MH, Newman S, Imray CH (2009): The cerebral effects of ascent to high altitudes. *Lancet Neurol* 8, 175–191
- Xu F, Severinghaus JW (1998): Rat brain VEGF expression in alveolar hypoxia: possible role in high-altitude cerebral edema. *J Appl Physiol* 85, 53–57
- Yehuda R (2002): Post-traumatic stress disorder. *N Engl J Med* 346, 108–114
- Zambon M, Vincent J-L (2008): Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 133, 1120–1127
- Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, et al. (1979): Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242, 2193–2196

Lebenslauf

Ich wurde am 30.11.1983 als Tochter einer Kinderkrankenschwester und eines Lehrrettungsassistenten in Sögel geboren und besuchte hier von 1990 bis 2003 die Grundschule, die Orientierungsstufe und das Gymnasium, 2000 verbrachte ich ein Jahr in den USA.

Im Herbst 2003 nahm ich in Oldenburg mein Studium des Master of Education mit den Fächern Englisch und Werte und Normen für das Lehramt an Gymnasien auf, das ich 2009 mit der Gesamtnote 1,9 abschloss. 2007 verbrachte ich ein Auslandssemester an der Universidad de Valladolid, Palencia in Spanien.

Nach einer Ausbildung zum Rettungssanitäter 2008 engagierte ich mich regelmäßig ehrenamtlich im Rettungsdienst bis zum Ende meines Medizinstudiums, welches ich im Herbst 2009 aufnahm. Den vorklinischen Abschnitt absolvierte ich an der Philipps-Universität Marburg, den klinischen Abschnitt an der Georg-August Universität Göttingen.

Die Arbeiten an der vorliegenden Dissertation nahm ich im November 2013 auf.

Im Mai 2016 absolvierte ich den dritten Teil der Ärztlichen Prüfung und arbeitete von August 2016 bis März 2020 als Assistenzärztin der Anästhesiologie am St. Josefs-Hospital in Cloppenburg, seit Mai 2020 am Evangelischen Krankenhaus in Oldenburg.