

ECMO/ECLS – Outcomerelevanz von Ernährungstherapie unter Devicetherapie

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Mehmet, Semih

aus Gießen

Gießen 2021

**Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen**

Aus der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik in Gießen

Gutachter: PD Dr. med. Bernd Niemann

Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Sander

Tag der Disputation: 17.02.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einführung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Herz-Lungen-Unterstützungssysteme .....	1
1.1.1	Extrakorporale Membranoxygenierung / Lebensunterstützung .....	1
1.1.2	Funktionsweise.....	2
1.1.3	Aktueller Therapiebedarf von ECMO/ECLS .....	2
1.2	Die verschiedenen Arten der extrakorporalen Kreislaufunterstützung .....	2
1.2.1	Veno-arterielle ECMO (VA-ECMO).....	2
1.2.2	Veno-venöse ECMO (VV-ECMO).....	3
1.3	Oxygenator .....	4
1.3.1	Aufbau und Funktionsweise eines Membranoxygenators .....	4
1.3.2	Kriterien für den Austausch von Oxygenatoren.....	5
1.4	Entwöhnung (Weaning).....	5
1.5	„Kritisch kranke Patienten“ .....	6
1.5.1	Erkrankungsphasen .....	6
1.6	Die Ernährung eines kritisch kranken Patienten.....	7
1.6.1	Enterale Ernährung.....	8
1.6.2	Parenterale Ernährung .....	9
1.6.3	Komplikationen der Ernährung.....	9
1.6.4	Proteine.....	10
1.6.5	Kohlenhydrate .....	11
1.6.6	Lipide .....	11
1.7	Problematik der intensivmedizinischen Ernährung von ECMO-Patienten .....	13
<b>2</b>	<b>Fragestellung der Studie, Patienten und Methoden .....</b>	<b>14</b>
2.1	Endpunkte der Studie.....	14

2.1.1	Primärer Endpunkt .....	14
2.1.2	Sekundäre Endpunkte.....	14
2.2	Patientenkollektiv .....	15
2.3	Parameter .....	15
2.3.1	Patientendaten .....	15
2.3.2	Ernährung und Laborparameter .....	17
2.3.3	ECMO-System .....	18
2.3.4	Gaseinstellungen .....	19
2.3.5	Gerinnungsparameter .....	19
2.3.6	Intensivmedikation .....	19
2.4	Studiendesign und Auswertung .....	20
2.4.1	Studiendesign .....	20
2.4.2	Datensammlung.....	20
2.4.3	Telefoninterview .....	20
2.4.4	Ausschlusskriterien .....	20
2.4.5	Statistische Auswertung .....	21
2.5	Votum der Ethikkommission.....	21
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>22</b>
3.1	Allgemeine Daten .....	22
3.1.1	Alter und Geschlecht.....	22
3.1.2	Gewicht und BMI.....	22
3.1.3	Krankenhaus-, Intensivstations- und Beatmungsdauer .....	23
3.1.4	Überleben, Mortalität und Sterbeursachen.....	24
3.2	Blutgasanalyse und Beatmungsparameter .....	25
3.3	Intensivmedikation .....	26
3.4	Gerinnungsparameter.....	27
3.5	ECMO-Parameter, Indikationsverteilung, Entwöhnung .....	27

3.6	Patientencharakteristika ECMO/ECLS .....	28
3.6.1	Krankenhaus-, Intensivstations- und Beatmungsdauer .....	30
3.6.2	BMI/Gewichtsverteilung .....	30
3.6.3	Überlebensraten.....	31
3.7	Ernährung .....	32
3.7.1	Verabreichte Kalorienmenge.....	32
3.7.2	Ernährungsziele & Überleben nach Entwöhnung .....	33
3.7.3	Ernährung bezogen auf einzelne Erkrankungsphasen.....	35
3.7.4	Propofol & Citrat als zusätzliche Energiequelle .....	38
3.7.5	Proteine.....	39
3.8	ECMO-Flussraten.....	40
3.9	Oxygenator .....	41
3.9.1	Wechselgründe und Verweildauer .....	41
3.9.2	Einfluss der Ernährung auf die Oxygenatorfunktion .....	42
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>43</b>
4.1	Ernährung .....	43
4.1.1	Ernährungsziel & Überlebensvorteil.....	43
4.1.2	Ernährung bezogen auf einzelne Erkrankungsphasen.....	46
4.1.3	Enteral oder parenteral? .....	47
4.1.4	Applikation medikamentöser Kalorienäquivalente .....	49
4.1.5	Proteine.....	50
4.2	Oxygenator .....	52
4.3	Blutgasanalyse und Beatmungsparameter .....	54
4.4	Patientencharakteristika.....	55
4.4.1	Alter & Verweildauer.....	55
4.4.2	Überlebensraten.....	56
4.4.3	Sterbegrund .....	57

4.5	Stärken und Limitationen .....	58
4.6	Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....	59
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung/Abstract.....</b>	<b>60</b>
5.1	Deutsche Version.....	60
5.2	Englische Version.....	61
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>62</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>66</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>10</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>81</b>
<b>11</b>	<b>Publikationsverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>12</b>	<b>Ehrenwörtliche Erklärung.....</b>	<b>83</b>
<b>13</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>84</b>

# **1 Einführung**

## **1.1 Herz-Lungen-Unterstützungssysteme**

Zum Spektrum intensivmedizinischer Therapieverfahren gehören moderne Herz- und Lungenunterstützungssysteme, mit denen die Funktion jener zwei Organe teilweise oder auch vollständig übernommen werden kann. Ein Ausfall oder die Reduktion der Herz-/Lungenfunktion führt durch die anschließenden Schockfolgen durch Hypoperfusion zu fatalen Folgen für andere Organe, insbesondere das Gehirn. Das gemeinsame Ziel aller Herz-Lungen-Ersatzsysteme ist die Stabilisierung der Hämodynamik und gegebenenfalls die Sicherstellung des Gasaustausches [3][36][72].

### **1.1.1 Extrakorporale Membranoxygenierung / Lebensunterstützung**

Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und die Extrakorporale Lebensunterstützung (ECLS) sind zwei Modelle der heutigen Herz-Lungen-Unterstützungssysteme. Den beiden gemeinsam ist der Vorgang des Pumpens von Blut über arterielle und venöse Kanülierung des Patienten in einen externen Kreislauf. Dort kann dieses mittels eines Oxygenators mit Sauerstoff angereichert, von Kohlenstoffdioxid befreit und anschließend wieder in den Körperkreislauf zurückbefördert werden. Bei der ECMO werden zwei Venen als Zugang benutzt, sodass sich dieses Verfahren bei Erkrankungen der Lunge, wie beispielsweise dem Atemnotsyndrom des Neugeborenen oder dem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) des Erwachsenen eignet. Bei zusätzlicher Kanülierung einer weiteren Arterie kann zudem das Herz entlastet werden, welches dann als ECLS bezeichnet wird. Besonders eignet sich dieses bei kombinierten Herz- und Lungenversagen. Zur Vereinfachung werden die ECMO auch als VV-ECMO (veno-venös) und die ECLS als VA-ECMO (veno-arteriell) bezeichnet und beide Modelle unter dem Oberbegriff ECMO subsumiert [42][72].

### **1.1.2 Funktionsweise**

Für eine suffiziente Funktionsweise der Herz-Lungen-Unterstützungssysteme sind verschiedene Komponenten notwendig, die einen geschlossenen Kreislauf bilden. Zunächst wird das Blut des Patienten mittels einer venösen Kanüle im rechten Vorhof, in der Vena Cava oder in der Femoralvene dem Körper entzogen und in einem Sammelbecken aufgefangen. Anschließend wird das gesammelte Blut mittels einer Pumpe durch den Oxygenator befördert, an welchem der Gasaustausch stattfindet, sodass das venöse Blut oxygeniert und von CO<sub>2</sub> befreit wird. Danach wird das Blut mit einer Kanüle entweder in eine Vene oder in eine Arterie zurücktransportiert. Bevor das Blut den Körper erreicht, kann ein Filter eingesetzt werden, welcher das Auftreten von Embolien reduzieren kann (vgl. Schmid C & Philipp A, 2011, S.42) [42][65].

### **1.1.3 Aktueller Therapiebedarf von ECMO/ECLS**

Heutzutage sind die Fallzahlen der ECMO-Therapie steigend. Inzwischen sind der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) weltweit über 400 Zentren mit ECMO/ECLS-Behandlung gemeldet. Durch stetige Augmentation des ECMO-Therapiekonzeptes werden mittlerweile mehr als 10.000 Patienten jährlich mit einer ECMO/ECLS versorgt [13].

Bezogen auf Deutschland sind die Fallzahlen seit 2007 ebenfalls steigend, mit gegenwärtig etwa gleichbleibenden Nutzungsraten für die VV-ECMO [30].

## **1.2 Die verschiedenen Arten der extrakorporalen Kreislaufunterstützung**

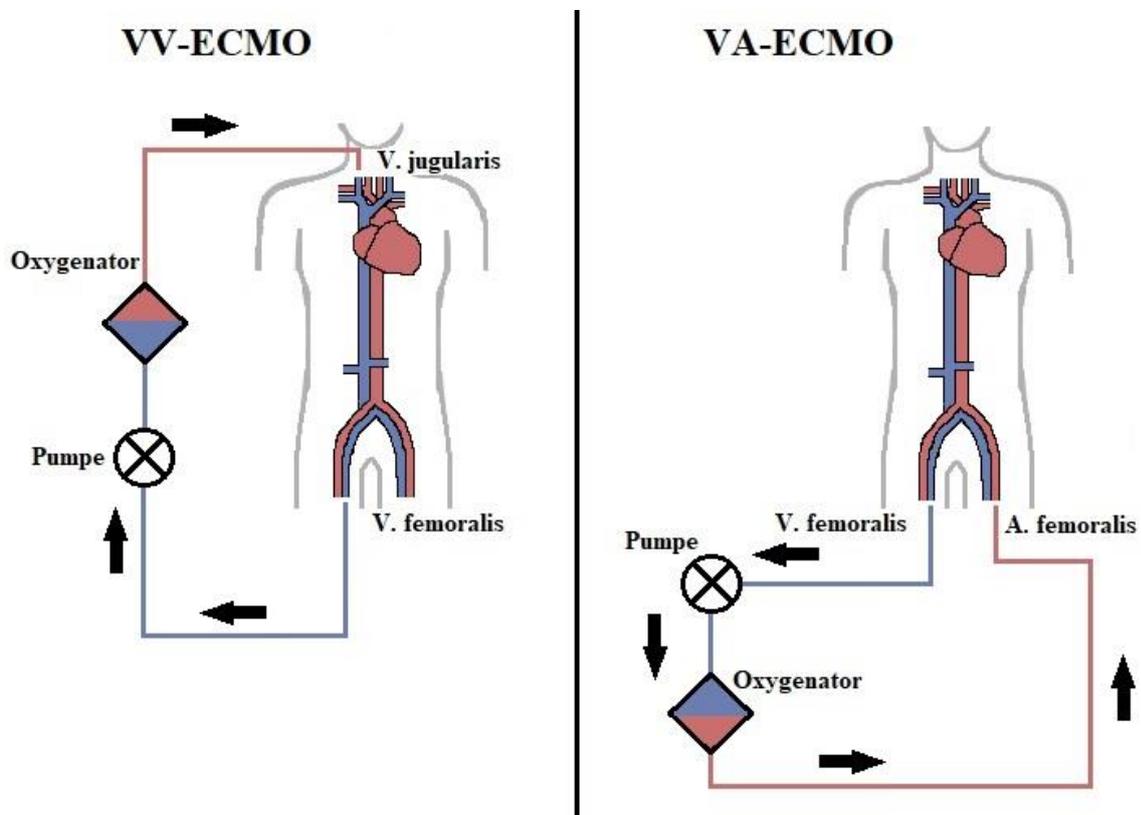
### **1.2.1 Veno-arterielle ECMO (VA-ECMO)**

Bei der veno-arteriellen ECMO wird sowohl das arterielle als auch das venöse System kanüliert, sodass die Unterstützung von Herz und Lunge gleichzeitig möglich ist. Vorrangige Indikation für den Einsatz einer VA-ECMO ist ein kardiales Versagen. Zur venösen Drainage wird zumeist die Vena femoralis benutzt. Zwecks Rückführung des Blutes zum Patienten wird in erster Linie als große zentrale Arterie häufig die Arteria

femoralis verwendet, wobei die Arteria subclavia eine mögliche Alternative darstellt (siehe Abbildung 1; vgl. Schmid C & Philipp A, 2011, S.87-88) [42][65].

## 1.2.2 Veno-venöse ECMO (VV-ECMO)

Die veno-venöse Kanülierung ist zur Unterstützung der Lungenfunktion geeignet. Zur Kanülierung werden zentrale Venen für Zu- und Ablauf verwendet. Durch einen angemessenen Abstand der Kanülenspitzen kann hierbei die Wahrscheinlichkeit für eine systeminterne Rezirkulation reduziert werden (siehe Abbildung 1; vgl. Schmid C & Philipp A, 2011, S.88-89) [65][71].



**Abbildung 1:** Schematische Darstellung einer ECMO/ECLS (VA-ECMO = Veno-arterielle ECMO; VV-ECMO = Veno-venöse ECMO; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; V. = Vena; A. = Arteria)

## 1.3 Oxygenator

Durch Oxygenatoren wird die Gasaustauschfunktion der Lunge ersetzt. Im Vergleich zur menschlichen Lunge mit zirka 300 Millionen Alveolen und einer Fläche von etwa 160 Quadratmeter für den Gasaustausch ist jene bei einem Oxygenator erheblich kleiner, weshalb große Anforderungen an den technischen Leistungsgrad dieser Bauteile gestellt werden. Heutzutage werden Membranoxygenatoren eingesetzt, welche mit ihrer semipermeablen Membran zwischen Blut- und Gasphase der physiologischen Funktionsweise der Lunge am ähnlichsten sind (vgl. Schmid C & Philipp A, 2011, S.48-49) [65].

Die Oberfläche erlangt zudem eine erhebliche pathophysiologische Bedeutung, da ein großer Fremdoberflächenkontakt des Blutes inflammatorische Aktivierung hervorrufen kann [62].

### 1.3.1 Aufbau und Funktionsweise eines Membranoxygenators

Das Prinzip des Membranoxygenators ist mit der Lunge des Menschen vergleichbar. Der Gasaustausch wird durch die Partialdruckunterschiede zwischen dem Gasgemisch und den Gasbestandteilen des Blutes angeregt. Für die Membran werden als Material Polypropylen- (PP) oder Polymethylpenten-Fasern (PMP) verwendet. Polypropylen-Fasern besitzen mikroporöse Eigenschaften, weshalb es langfristig zu einer „Plasmaleckage“ kommen kann, was die Leistungsfähigkeit des Oxygenators erheblich beeinträchtigt. Trotz dieses Nachteiles ermöglicht die Architektur der PP-Fasern in der kurzfristigen Anwendung ausgesprochen gute Merkmale für den Gasaustausch. PMP-Fasern weisen hingegen keine Plasmaleckage auf, was auch eine längerfristige Anwendung über mehrere Tage bis hin zu Wochen erlaubt. Zusätzlich gilt die Oberfläche der PMP-Fasern als glatter und daher weniger blutschädigend (vgl. Schmid C & Philipp A, 2011, S.49-51) [54][59][65].

Der große Vorteil der Membranoxygenatoren, beispielsweise im Gegensatz zu Blasenoxxygenatoren, ist das geringere Risiko einer Embolie, zudem kann dem hinzugeführten Luftgemisch Stickstoff beigegeben und somit ein Defizit ausgeglichen werden, was bei einem Blasenoxxygenator nicht möglich ist. Des Weiteren ist das blutschädigende Potenzial von Membranoxygenatoren weitaus niedriger, welches

längere Einsatzzeiten von bis zu mehreren Wochen erlaubt, während die Anwendung der Blasenoxygatoren auf eine Dauer von etwa 6 bis 8 Stunden begrenzt ist (vgl. Schmid C & Philipp A, 2011, S.48-51) [65].

### **1.3.2 Kriterien für den Austausch von Oxygenatoren**

Die Kriterien für einen Oxygenatorwechsel sind vielfältig. Eine der häufigsten Gründe sind Ablagerungen von Fibrin oder thrombotischem Material, welche die Gasaustauschfunktion sowie den Fluss über den Oxygenator beeinträchtigen können und einen Wechsel notwendig machen [33].

Ablagerungen können auch durch die Gabe von intravenösen Ernährungslösungen, hier vor allem fetthaltige, ausgelöst werden. Gleichzeitig kann dadurch die Bildung von Koagulationen begünstigt werden [35].

Des Weiteren gehören auch ein sinkender pO<sub>2</sub>, ein Anstieg des D-Dimers oder technische Fehlfunktionen wie Faserbrüche oder Leckagen zu den Gründen für einen Austausch des Oxygenators. Eine Erhöhung des D-Dimers kann dazu verwendet werden, um die Notwendigkeit eines Oxygenatorwechsels vorauszusagen [38].

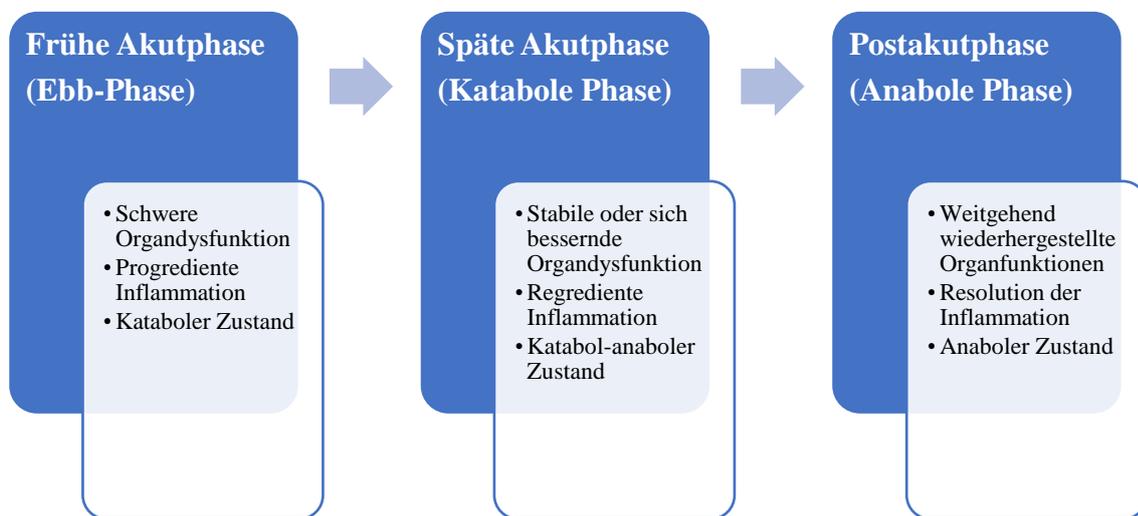
## **1.4 Entwöhnung (Weaning)**

Die Entwöhnungsphase der ECMO-Therapie kennzeichnet das nahende Ende der Unterstützung und die Besserung der Herz-/Lungenfunktion. Der Gasfluss, die Sauerstoffzufuhr und weitere Unterstützungsparameter der ECMO werden auf ein Minimum reduziert, um zu überprüfen, in welchem Maße die Lunge oder das Herz ihre Funktion ausreichend übernehmen können. Als Richtwert wird ein Unterstützungsanteil von 30% der Herz-/Lungenfunktion angenommen. Liegt die Unterstützungsrate unter diesem Wert, ist von einer ausreichenden eigenständigen Herz-/Lungenfunktion auszugehen und ein Ende der ECMO-Therapie kann in Erwägung gezogen werden. Bei Werten zwischen 30 und 50% kommt ein Ende der ECMO-Therapie nur aufgrund von besonderen Gründen, wie zum Beispiel einer nicht unter Kontrolle zu haltenden Hämorrhagie, in Frage [4][14].

## 1.5 „Kritisch kranke Patienten“

Die Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung kommt für Patienten in Frage, die durch den Verlust der Herz- bzw. Lungenfunktion in einem kritischen Zustand sind und ein besonderes intensivmedizinisches Management benötigen. Zu den Ursachen, die zum kritischen Zustand führen, zählen Infektionen, Entzündungen, chronische Erkrankungen, aber auch Polytraumata und Verbrennungen [11]. Zum Teil sind die Unterschiede zwischen den einzelnen kritisch kranken Patienten von erheblichem Ausmaß, da die Organschädigungen vielfältig sind. Aus diesem Grund kann nur eine grob orientierende Einschätzung „[...] der metabolischen Sekundärreaktionen bzw. der Effizienz ernährungsmedizinischer Maßnahmen [...]“ erhoben werden (Elke et al., 2018, S.346) [11]. Neben der kausalen Therapie, beispielsweise einer zielgerichteten Antibiotikagabe bei Sepsis, ist die Ernährung im Hinblick auf die metabolischen Veränderungen eine weitere Säule im Management von kritisch kranken Patienten mit entscheidendem Einfluss auf das Gesamtüberleben [11].

### 1.5.1 Erkrankungsphasen



**Abbildung 2:** Erkrankungsphasen kritisch kranker Patienten (modifiziert nach Tab. 1: Definition der Erkrankungsphasen im Verlauf einer kritischen Erkrankung, aus DGEM - Leitlinie: Klinische Ernährung in der Intensivmedizin – Kurzversion, 2019; DGEM = Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) [12]

Es ist möglich, unterschiedliche Phasen nach dem Akutereignis abzugrenzen (siehe Abbildung 2). Die erste Phase stellt die Akutphase dar, welche die ersten fünf bis sieben Tage einnimmt und weiter in die frühe (Tag 1-2) und die späte (Tag 3-7) Akutphase

aufgeteilt wird. In der frühen Akutphase resultiert eine durch inflammatorische Aktivierung begünstigte schwerwiegende Organdysfunktion. Im weiteren Verlauf flacht die Inflammation im Rahmen der späten Akutphase ab und die Organfunktionen erholen sich bei günstigem Verlauf zunehmend. Ungefähr ab Tag 7 nach dem Ereignis kann man davon ausgehen, dass sich der kritisch kranke Patient in der Postakutphase befindet. Im Rahmen der Rekonvaleszenz werden die Organfunktionen weitestgehend wiederhergestellt. Später schließt sich dieser in der Regel eine Rehabilitationsphase an, welche spezifischer die individuellen Problematiken des Patienten nach dem Ereignis in den Vordergrund rückt. Kann jedoch keine ausreichende Stabilisierung erreicht werden, so folgt der Postakutphase die chronische Phase, welche durch eine bleibende Organdysfunktion und eventuell infauste Prognose gekennzeichnet ist [11].

## **1.6 Die Ernährung eines kritisch kranken Patienten**

Es ist zwischen der natürlichen oralen Nahrungsaufnahme und den so genannten künstlichen Ernährungsformen zu unterscheiden. Grundsätzlich können diese als enterale und parenterale Ernährung angeboten werden. Obwohl eine enterale Ernährung wünschenswert ist, kann unter bestimmten Umständen die Darmfunktion so stark eingeschränkt sein, dass diese Form der Ernährung gar nicht oder nur eingeschränkt möglich ist. In solchen Fällen kann, beziehungsweise muss, auf eine totale parenterale Ernährungsweise ausgewichen werden. Jedoch benötigt letztere meist zentralvenöse Zugänge, ist kostenintensiver und gilt als weniger physiologisch. Der Ruheenergieumsatz eines Menschen liegt bei etwa 25 kcal/kg KG/d. In Abhängigkeit von der Aktivität ist der Energiebedarf individuell zu ermitteln und wird bei Intensivpatienten mit etwa dem 1,3-fachen des Ruheumsatzes berechnet, was ungefähr 30-35 kcal/kg KG/d ergibt (vgl. Striebel HW, 2013, S.406-415) [69].

Zur Berechnung des Kalorienbedarfs wird laut aktuellen Leitlinien die Verwendung der indirekten Kalorimetrie empfohlen. Sollte diese nicht vorhanden sein, kann bei nicht adipösen Patienten ( $\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) 24 kcal pro kg aktuellem Körpergewicht und Tag für die Akutphase angenommen werden [11]. Während bei adipösen Patienten mit einem BMI zwischen 30 und 50  $\text{kg/m}^2$  das aktuelle Körpergewicht als Berechnungsgrundlage verwendet wird, sollte bei Patienten mit einem BMI höher als 50  $\text{kg/m}^2$  das Idealgewicht herangezogen werden [11][43].

Das Idealgewicht wird nach der folgenden Formel errechnet:

Idealgewicht (kg) = 2,2 x BMI + 3,5 x BMI x [Körpergröße – 1,50m] [52].

Wichtig zu beachten ist, dass die künstliche Ernährung langsam begonnen (ca. 15-20 kcal/kg KG/d) und schrittweise gesteigert werden sollte, da initial der durch den Postaggressionsstoffwechsel bedingte Hypermetabolismus dazu führt, dass die eigenen Fett- und Proteinspeicher abgebaut werden und damit ein gewisser Teil des Bedarfs kompensiert wird. Zusätzlich kommt es zu einer Verwertungsstörung, sodass eine 100%ige Deckung des Kalorienbedarfs mit exogener Ernährung in einer Hyperglykämie und erhöhten Triglyceridwerten resultieren würde (vgl. Striebel HW, 2013, S.406-410) [11][69].

### **1.6.1 Enterale Ernährung**

Die Nahrung passiert im Rahmen der enteralen Ernährung den Magen-Darm-Trakt und wird idealerweise gemäß der Physiologie des menschlichen Verdauungssystems verstoffwechselt. Zu den Indikationen für eine enterale Ernährung zählen beispielsweise Mangelernährungszustände, Schluck- oder auch Bewusstseinsstörungen. Situationen, in denen eine enterale Ernährung absolut kontraindiziert ist, sind beispielsweise gastrointestinale Blutungen, Schockzustände sowie ein Ileus. Relative Kontraindikationen stellen unter anderem akute Pankreatitiden oder chronische Durchfälle dar (vgl. Striebel HW, 2013, S.415-418) [69].

Für die enterale Ernährung von Intensivpatienten ist zunächst ein Zugang erforderlich, über welchen die Nahrung verabreicht werden kann. Grundsätzlich kann man hierfür auf zwei verschiedene Gruppen an Sonden zurückgreifen. Auf der einen Seite sind dies nasogastrale oder nasoduodenale Sonden, welche über den Nasen-Rachen-Raum verlaufen, und andererseits perkutane Sonden, die durch eine Punktion der Bauchdecke nach gastral oder duodenal eingelegt werden. Während sich nasogastrale Sonden für den kurzfristigen Gebrauch eignen, sind perkutan eingelegte Zugänge für langfristige Einsätze bestimmt. Insbesondere Magenentleerungsstörungen, welche nach Operationen gehäuft auftreten, können durch Reflux eine Aspiration begünstigen, sodass dann Duodenal-/Jejunalsonden bevorzugt werden (vgl. Striebel HW, 2013, S.415-417) [21][57][69].

Während bei Magensonden auch Bolusgaben möglich sind, sollte die Ernährung über jejunale Sonden kontinuierlich per Pumpen verabreicht werden. Zudem ist bei der Verwendung von Magensonden eine bevorzugt nächtliche Ernährungspause empfohlen, damit eine Erholung des sauren Mageninhaltes im Hinblick auf den bakteriziden Effekt stattfinden kann (vgl. Striebel HW, 2013, S.416-417) [69].

## **1.6.2 Parenterale Ernährung**

Die parenterale Ernährung ermöglicht eine Nutrition des Patienten unter Umgehung des Gastrointestinaltraktes. Hierfür wird die Nahrung intravenös, idealerweise über einen zentralvenösen Katheter, appliziert. Periphere Venen sind für den dauerhaften Gebrauch nur bedingt geeignet, da vor allem hochmolekulare Ernährungslösungen (meistens über 800 mosmol/l) eine Venenreizung und damit einhergehende Sklerosierungen verursachen können. Des Weiteren sollte die parenterale Ernährung über eine Pumpe mit einer möglichst konstanten Rate verabreicht werden, um Nebenwirkungen wie Elektrolyt- oder Blutzuckerentgleisungen zu verringern (vgl. Striebel HW, 2013, S.410) [32][46][69][70].

## **1.6.3 Komplikationen der Ernährung**

Obwohl die enterale Ernährung im Hinblick auf Elektrolytentgleisungen als komplikationsärmer im Vergleich zur parenteralen Verfahrensweise gilt, sind diese auch hier nicht ausgeschlossen [21]. Des Weiteren ist bei einer enteralen Ernährung das Risiko eines Refluxes mit folgender Aspirationsgefahr gegeben, welche bei einer parenteralen Ernährung entfällt. Außerdem kann bei einer enteralen Ernährung eine Diarrhoe provoziert werden (vgl. Striebel HW, 2013, S.417) [21][69].

Im Vergleich dazu gehören zu den Problematiken der parenteralen Ernährung zum Beispiel Hypertriglyceridämien, Hyperglykämien und Osteomalazien [22], zudem können katheterassoziierte Infektionen auftreten [16].

## 1.6.4 Proteine

Proteine sind trotz einem Brennwert von ungefähr 4 kcal/g (~ 17 kJ) weniger als Energielieferanten, sondern als Baustoffe für Funktions- und Strukturproteine zu betrachten. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die Ernährung des Patienten nicht auf Proteine zu konzentrieren, sondern diese ausgewogen mit Kohlenhydraten und Fetten zu kombinieren. Hauptziel der Proteinverabreichung bleibt das Verhindern einer katabolen Stoffwechselneigung mit Muskelabbau (vgl. Striebel HW, 2013, S.413) [69].

Nach aktuellen Leitlinien liegt das Ziel für die Proteinzufuhr in der Akutphase bei 1g/kg KG/d (bzw. 1,2g/kg KG/d für die Aminosäurezufuhr) [11]. Der Faktor für die Aminosäurezufuhr liegt höher, weil „[...] Lösungen mit freien Aminosäuren etwa 17% weniger Proteinäquivalent enthalten [...]“ (Elke et al., 2018, S.363) [11][25].

Es ist weiterhin empfohlen, die Proteingaben mit zirka 75% des Endziels zu starten und bis zum Abschluss der Akutphase bei gegebener metabolischer Toleranz auf 100% zu erhöhen [11]. Bei dem Vorliegen von Hinweisen auf eine metabolische Intoleranz, wie beispielsweise die Gabe von über 4 IE/h Insulin, um die Blutzuckerkonzentration unter 180 mg/dl zu halten oder eine Plasma-Phosphat-Konzentration unter 0,65 mmol/l, „[...] kann die Protein-/Aminosäurezufuhr proportional zur Gesamtkalorienzufuhr reduziert werden“ (Elke et al., 2018, S.363) [11].

Zu beachten sind des Weiteren zwei Sondersituationen: Bei einer Nierenfunktionsstörung ist durch die verminderte Ausscheidung und bei einer Leberinsuffizienz durch eine erniedrigte Rate an Proteinsynthese (vor allem Gerinnungsfaktoren und Akut-Phase-Proteine) der Aminosäuren- bzw. Proteinbedarf deutlich weniger und sollte je nach Patienten bis auf 0,6-0,8g/kg KG/d reduziert werden (vgl. Striebel HW, 2013, S.413) [69].

### **1.6.5 Kohlenhydrate**

Der Brennwert von 1g Kohlenhydraten beträgt analog zu den Proteinen 4 kcal (~ 17 kJ). Es wird empfohlen, die exogene Kohlenhydratzufuhr alleinig mit Glucose durchzuführen, da Zuckeraustauschstoffe nahezu ausschließlich von der Leber verwertet werden können. Fructose und Sorbit (Letzteres über Fructose) werden zu Glucose verstoffwechselt, können jedoch bei einem Vorliegen von Fructoseintoleranz nicht ausreichend metabolisiert werden. Bei Xylit ist das Ausfallen von Oxalatkristallen mit eventuellen Organschäden (vor allem Nephro- und Neurotoxizität) beobachtet worden, weshalb auch die Verwendung von Xylit nicht mehr empfohlen wird (vgl. Striebel HW, 2013, S.411) [11][31][69].

Unter Beachtung der patientenspezifischen metabolischen Toleranz ist eine Kohlenhydratgabe mit 1,5-2g/kg KG/d zu beginnen. Bei einer täglichen Steigerung von 1g/kg Körpergewicht kann die Dosis auf die empfohlene relative Höchststufe von 4g/kg KG/d angehoben werden. Das vorrangige Ziel der Kohlenhydratgabe ist die Minimierung des Abbaus von Proteinen für den Erhalt von glucogenen Aminosäuren. Auf der anderen Seite kann aber eine zu hohe Zufuhr im Rahmen des Postaggressionsstoffwechsels mit peripherer Insulinresistenz und damit einhergehender Glucoseverwertungsstörung zu Hyperglykämien führen, weshalb eine engmaschige Kontrolle des Blutzuckers unumgänglich ist (vgl. Striebel HW, 2013, S.411-412) [11][69].

### **1.6.6 Lipide**

Fette haben im Vergleich zu Kohlenhydraten und Proteinen mit 9kcal/g Fett (~ 38 kJ) einen etwas höheren Brennwert und sind bei kritisch kranken Patienten mit erhöhter Verwertung von Lipiden (vor allem durch Hepatozyten und Skelettmuskelzellen) eine bedeutende Energiequelle. Zu Beginn sollte eine Dosis von 0,5g/kg KG/d angestrebt und diese täglich um 0,25-0,5g/kg KG/d erhöht werden, um die aktuell empfohlene maximale Dosis von 1,5g/kg KG/d zu erreichen (vgl. Striebel HW, 2013, S.412-413) [11][69].

Während frühere Fettlösungen ausschließlich aus langkettigen (LCT) Fettsäuren bestanden, gibt es mittlerweile Lösungen in verschiedensten Mischungen mit mittel- (MCT) und langkettigen (LCT) Fettsäuren. Mittelkettige Fettsäuren können zwar rapide verdaut werden, beinhalten aber keinerlei essenzielle Fettsäuren. Langkettige

Triglyceridlösungen hingegen weisen einen hohen Gehalt an essenziellen Omega-6-Fettsäuren auf. Es ist von entscheidender Bedeutung, in welchem Verhältnis die Fette zueinander als Omega-6- bzw. Omega-3-Fettsäuren stehen. Omega-6-Fettsäuren gelten als Vorläufer für proinflammatorische Eicosanoide, hier unter anderem Prostaglandine der 2er-Serie und Leukotriene der 4er-Serie, während Omega-3-Fettsäuren zu einer gesteigerten Konzentration an Prostaglandinen der 3er-Serie und Leukotrienen der 5er-Serie führen, die vorwiegend entzündungshemmende Wirkungen aufweisen (vgl. Striebel HW, 2013, S.412) [11][41][68][69].

Daher wird aktuell empfohlen, bei kritisch kranken Patienten mit parenteraler Lipidzufuhr Emulsionen mit weniger Omega-6-Fettsäuren-Anteil zu verwenden: „[...] Fettlösungen entweder auf Olivenölbasis, oder supplementiert mit Kokos- und Fischöl, bzw. mit Kokos-, Oliven- und Fischöl“ (Elke et al., 2018, S.384) [11]. Trotzdem ist hierbei die Studienlage noch nicht ausreichend und weitere Forschungsarbeit erstrebenswert [11].

## **1.7 Problematik der intensivmedizinischen Ernährung von ECMO-Patienten**

Mangels Untersuchungen zur Bedeutsamkeit einer Ernährung für erwachsene Patienten mit einer ECMO-Versorgung gibt es zurzeit in den Leitlinien lediglich Empfehlungen für Kinder und Neugeborene unter der ECMO-Therapie, daher wird die Ernährung bei adulten Patienten unter ECMO-Therapie in der Praxis anhand der Empfehlungen zur Nutrition von Intensivpatienten adaptiert [1][11][67][73].

Die Daten bei Kindern mit ECMO-Therapie zeigen ein besseres Überleben, je angemessener die Etablierung und Durchführung einer enteralen Ernährung gelingt [47].

Dennoch haben laut Umfragen nur wenige Institutionen ein etabliertes Ernährungsschema. In der aktuellen Praxis wird daher der frühe Beginn einer enteralen Ernährung bei Erwachsenen angestrebt, wenn diese keine Kreislaufschwankungen zeigen und die Katecholamin-Therapie auf einem stabilen Niveau ist. Der Energiebedarf der Patienten wird im überwiegenden Teil der Publikationen angelehnt an die Empfehlungen der European Society for Clinical Nutrition and Metabolism mit etwa 20-25 kcal/kg KG/d beziffert, jedoch ohne Evidenz für die Reliabilität der empfohlenen Richtgrößen unter ECMO-Therapie [67]. Sowohl aufgrund der hohen Mortalität adulter Patienten unter der ECMO-Therapie als auch zur Reduktion von Komplikationen, welche das Überleben der Patienten weiter einschränken, ist ein evidenzbasiertes Schema für die Ernährung erforderlich.

Die Komplikationen im Zusammenhang mit der Ernährung sind insbesondere mit der parenteralen Applikation von lipidhaltigen Lösungen assoziiert. In einigen Untersuchungen wurden Oxygenator-Clotting, Lipid-Ablagerungen und Fehlfunktionen des Systems beschrieben [5][6][35]. Daher wird zurzeit eine enterale Ernährung favorisiert und bei der Notwendigkeit einer parenteralen Ernährung (entweder als totale parenterale Ernährung oder als Unterstützung der enteralen Nutrition) eine höhere Wachsamkeit während der Therapie im Hinblick auf mögliche Komplikationen gewährleistet.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie sollen Erkenntnisse hinsichtlich des Zusammenhanges von Ernährung und Überleben adulter Patienten unter ECMO-Therapie und der Integrität der jeweiligen Unterstützungssysteme gewonnen werden.

## **2 Fragestellung der Studie, Patienten und Methoden**

### **2.1 Endpunkte der Studie**

#### **2.1.1 Primärer Endpunkt**

Mit der Hauptfragestellung dieser Studie soll eine Aussage darüber getroffen werden, ob und in welcher Phase eine Ernährung zur Verbesserung des Überlebens der Patienten an ECLS- und ECMO-Systemen beiträgt. Hierfür wird ihr Einfluss auf das kurz- (30 Tage) und langfristige (1 Jahr) Überleben analysiert.

#### **2.1.2 Sekundäre Endpunkte**

Für die Studie sind folgende Nebenfragestellungen relevant:

- Haben hyperkalorisch ernährte Patienten ein besseres Überleben gegenüber Patienten mit hypokalorischer Ernährung und Patienten mit katabolem Stoffwechsel?
- Haben die Art der Zufuhr (enteral/parenteral) oder die Zusammensetzung der zugeführten Kalorien (unter anderem die Proteinmenge) einen Einfluss auf das Überleben der Patienten?
- Kann eine an die jeweiligen Erkrankungsphasen eines kritisch kranken Patienten adaptierte Ernährung zu einem besseren Überleben beitragen?
- Ist eine frühzeitige Etablierung einer enteralen Ernährung möglich?
- Führt eine frühe enterale Ernährung zu einer reduzierten Komplikationsrate?
- Können eine enterale oder parenterale Ernährung und die Gabe von intravenösen lipidhaltigen Lösungen (Propofol) die Funktion des Oxygenators beeinflussen?
- Haben eine protektive Beatmungseinstellung und engmaschige Korrekturen der Stoffwechsellage einen Einfluss auf das Überleben?

Hierzu wurden folgende Parameter untersucht:

- Ist die Ernährung hypo-, iso- oder hyperkalorisch?
- Zu wie viel Prozent können die Ernährungsziele der Patienten mit enteraler/parenteraler Kalorienzufuhr erreicht werden?
- Können die mittels ECMO/ECLS therapierten Patienten vom System entwöhnt werden?
- Sind die davor genannten Kriterien abhängig von der Art der Ernährung und dessen Zusammensetzung?
- Bestehen Unterschiede bei unterschiedlichen ECMO-Systemen (veno-arteriell, veno-venös) hinsichtlich der vorgenannten Zielkriterien?

## 2.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von 2010 bis 2017 wurden in der Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (Standort Gießen) insgesamt 248 adulte Patienten mit einer ECMO-Therapie versorgt. Nach der Datenerhebung und Nachverfolgung verblieben aus den ursprünglichen Patienten 247 für die weitere Auswertung.

## 2.3 Parameter

### 2.3.1 Patientendaten

Folgende Tabellen (Tabelle 1 bis Tabelle 5) zeigen die erhobenen Basischarakteristika, Vorerkrankungen und den Status der Medikation.

Kategorie	Einheit
Alter	Jahre
Geschlecht	männlich / weiblich
Gewicht	Kilogramm
Größe	Meter
BMI	kg / m <sup>2</sup>
Krankenhausverweildauer	Tage
Intensivstationsverweildauer	Tage

**Tabelle 1:** Klinische Basischarakteristika (BMI = Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup>; kg = Kilogramm; m<sup>2</sup> = Quadratmeter)

Kategorie	Einheit
Arterielle Hypertonie	ja / nein
Pulmonalarterielle Hypertonie	ja / nein
Hyperlipidämie	ja / nein
Diabetes Mellitus Typ II	ja / nein
Schlaganfall	ja / nein
pAVK	ja / nein
cAVK	ja / nein
Raucherstatus	nie ja innerhalb der letzten 4 Wochen ehemals

**Tabelle 2:** Vorerkrankungen / kardiovaskuläres Risikoprofil (pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK = Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit)

Kategorie	Einheit
KHK	1-Gefäß KHK 2-Gefäß KHK 3-Gefäß KHK Hauptstammstenose + 1-Gefäß KHK Hauptstammstenose + 2-Gefäß KHK Hauptstammstenose + 3-Gefäß KHK
Hauptstammstenose	ja / nein
Angina Pectoris	CCS 1 / 2 / 3 / 4
Instabile Angina Pectoris	ja / nein
Kritischer präoperativer Status	ja / nein
Herzinsuffizienz	NYHA I / II / III / IV
Mitralklappenvitien	Stenose I° / II° / III° / IV° Insuffizienz I° / II° / III° / IV° kombiniert
Trikuspidalklappenvitien	Stenose I° / II° / III° / IV° Insuffizienz I° / II° / III° / IV° kombiniert
Aortenklappenvitien	Stenose I° / II° / III° / IV° Insuffizienz I° / II° / III° / IV° kombiniert
vorhergehende Herzoperationen	ja / nein
vorhergehende Myokardinfarkte	ja / nein
LVEF	Prozent
Endokarditis	ja / nein

**Tabelle 3:** Kardiale Parameter & Vorerkrankungen (KHK = Koronare Herzkrankheit; CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion)

Kategorie	Einheit
Pneumonie	ja / nein
COPD	ja / nein
Lungenfibrose	ja / nein
Lungentransplantation	ja / nein

**Tabelle 4:** Pulmonale Parameter & Vorerkrankungen (COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung / Chronic Obstructive Pulmonary Disease)

Kategorie	Einheit
Betablocker	ja / nein
ACE-Hemmer	ja / nein
AT <sub>1</sub> -Rezeptorantagonisten („Sartane“)	ja / nein
Calciumantagonisten	ja / nein
α <sub>2</sub> -Adrenozeptor-Agonisten	ja / nein
Aldosteronantagonisten	ja / nein
ASS	ja / nein
ADP-Rezeptorantagonist	ja / nein
DOAK	ja / nein
Niedermolekulares Heparin	ja / nein
Unfraktioniertes Heparin	ja / nein
Insulin	ja / nein
Orale Antidiabetika	ja / nein

**Tabelle 5:** Medikationsstatus (ACE = Angiotensin-konvertierendes Enzym / Angiotensin-Converting Enzyme; AT = Angiotensin; ASS = Acetylsalicylsäure; ADP = Adenosindiphosphat; DOAK = Direkte orale Antikoagulanzen)

### 2.3.2 Ernährung und Laborparameter

Die folgenden Parameter dieser Rubrik wurden analog zu den Erkrankungsphasen eines intensivmedizinisch betreuten Patienten in 3 Abschnitten erhoben, welche unten aufgelistet sind:

- Tag 1-2 der ECMO-Therapie (Ebb-Phase)
- Tag 3-7 der ECMO-Therapie (Katabole Phase)
- Tag >7 der ECMO-Therapie (Anabole Phase)

Während der ECMO-Therapie wurde die Kalorienzufuhr jeglicher Art erfasst. Die Trennung erfolgte zuerst in enteral/parenteral und zweitens in die oben genannten Abschnitte. Für die Erfassung der Parameter Laufzeit, Kilokalorien und Name des Präparates wurden für jeden Patienten eine individuelle Tabelle erstellt und die Werte berechnet. Eine weitere relevante Bezugsgröße stellt die im Rahmen der enteralen bzw. parenteralen Ernährung verabreichte Proteinmenge dar, welche ebenfalls gesondert erfasst wurde.

Einige Patienten wurden aufgrund einer Niereninsuffizienz oder sonstigen Gründen einer Hämodialyse unterzogen, welche mit Citrat durchgeführt wurde. Da Citrat in den Citratzyklus eingeschleust und somit vom Organismus als Energieträger verwendet werden kann, wurde dies ebenfalls im Rahmen der Studie berücksichtigt.

Das Propofol wurde bei nahezu allen Patienten der Studie zur Sedierung verwendet und in Lipidemulsion als hochkalorischer Energieträger für die zugeführte Kalorienmenge sowie aufgrund des vermuteten Zusammenhanges mit dem sogenannten Lipid-Clotting des Oxygenators berücksichtigt.

Folgende metabolische Laborparameter wurden zu Beginn, während der Mitte und zum Ende der jeweiligen Phase erhoben:

- Stoffwechsellage: Serum-Glucose, Lactat, LDH.
- Leberfunktion: Albumin, Cholinesterase, Gesamt-Eiweiß,  $\gamma$ -GT, AST, ALT.
- Blutfette: Triglyceride, Cholesterin, LDL und HDL.

Für die erweiterte Beurteilung der Stoffwechsellage wurden die Substitution von Glucose (in mg) und die Gabe von Insulin (als Perfusor mit Laufrate oder Bolusmenge) dokumentiert.

### **2.3.3 ECMO-System**

Neben Beginn, Ende und Dauer der ECMO-Therapie wurden zugleich die Art (veno-venös, veno-arteriell), die Indikation (kardial, pulmonal, kardiopulmonal) und die ECMO-Flussraten bestimmt. Hierfür wurden auch mehrfache Anlagen einer extrakorporalen Unterstützung berücksichtigt.

Die Anzahl der Oxygenatorwechsel mit jeweiligem Datum und Grund (Thrombose, schlechte Oxygenierung, Druckgradient, technische Fehlfunktion, sonstige) wurden ebenfalls protokolliert.

### **2.3.4 Gaseinstellungen**

Die Gaseinstellungen wurden in die folgenden drei Abschnitte gegliedert:

- Zu Beginn der ECMO-Therapie
- Während der Mitte der ECMO-Therapie
- Am Ende der ECMO-Therapie

Zu den erfassten respiratorischen Parametern gehören:

- FiO<sub>2</sub>, PEEP, AMV, maximaler und supportiver Beatmungsdruck am Beatmungsgerät
- FiO<sub>2</sub> und Gasfluss an der ECMO

In der arteriellen Blutgasanalyse konnten PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH und der BE ermittelt werden. Zusätzlich zeichneten wir die Beatmungsdauer auf.

### **2.3.5 Gerinnungsparameter**

Bezüglich der Gerinnungshemmung der Patienten wurden das Heparin und das Argatroban verwertet. Hierzu wurden der Beginn und das Ende der Therapie mit dem jeweiligen Präparat notiert und die Tage unter Therapie sowie die Anzahl der Dosisanpassungen bestimmt. Des Weiteren wurde das Auftreten einer HIT-II Reaktion und zudem die durchschnittliche aPTT und die mittlere ACT protokolliert. Letztlich wurde zudem aufgezeichnet, in welcher Häufigkeit die aPTT und die ACT im subtherapeutischen Bereich lag (aPTT 60-80s, ACT <180s).

### **2.3.6 Intensivmedikation**

Hinsichtlich der Intensivmedikation wurden Noradrenalin, Vasopressin, Adrenalin sowie Dobutamin, Levosimendan und Milrinon mit jeweiligem Beginn, Ende, daraus errechneter Dauer und dem Maximalwert bestimmt.

## **2.4 Studiendesign und Auswertung**

### **2.4.1 Studiendesign**

Bei der Studie handelt es sich um ein retrospektives Design. Über die im Zeitraum 2010 bis 2017 mit einer ECMO versorgten 248 adulten Patienten wurden Informationen aus den Krankenakten herausgearbeitet und statistisch ausgewertet.

### **2.4.2 Datensammlung**

In Form einer Microsoft Excel®-Tabelle wurden die Parameter notiert und als Basis für die Studie verwendet. Durch das hausinterne Softwareprogramm KAOS® war es möglich, allgemeine Daten wie beispielsweise Alter, Größe, Gewicht und weitere zu erheben. Für die Erfassung von intensivmedizinischen Daten wurde auf das Programm IMESO® zurückgegriffen. Fehlende Informationen, wie zum Beispiel ein eventuell bereits eingetretener Tod mit jeweiliger Todesursache, wurden im Telefoninterview vervollständigt. Für die jeweiligen Berechnungen in den Abschnitten Ernährung, Propofol, Citrat und Intensivmedikation wurde ebenfalls mit Microsoft Excel® gearbeitet und für jeden Patienten eine individualisierte Tabelle generiert.

### **2.4.3 Telefoninterview**

Im Rahmen des Telefoninterviews erfolgte die Nachverfolgung („Follow-up“), die Patienten wurden zum Teil selbst oder über den behandelnden Hausarzt erreicht. Während des Telefoninterviews wurde erhoben, ob der Patient noch am Leben oder bereits verstorben ist und wenn ja, wann dies geschah.

### **2.4.4 Ausschlusskriterien**

Fehlende Informationen in der Krankenakte und der erfolglose Versuch mittels Telefongesprächs eine Nachverfolgung („Lost to follow-up“) zu erheben führten dazu, dass 1 Patient nicht weiterbearbeitet werden konnte und somit von ursprünglich 248 Patienten insgesamt 247 für die finale Auswertung übrig blieben.

## **2.4.5 Statistische Auswertung**

Für die statistische Auswertung wurden die Software-Programme SigmaPlot 10.0® und SigmaStat 3.5® sowie Microsoft Excel® verwendet.

Zum Vergleich von parametrischen quantitativen Variablen wurde der Students t-Test und von nicht-parametrischen quantitativen Variablen der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. Bei größer als zwei Ausprägungsgraden der zugrundeliegenden nominalskalierten kategorischen Variable wurde auf die einfaktorielle / multifaktorielle Varianzanalyse zurückgegriffen. Die Analyse des kumulativen Überlebens wurde mit der Methode nach Kaplan-Meier durchgeführt. Der Vergleich zwischen zweien kategorialen Variablen erfolgte mit dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test und bei unzureichender Stichprobengröße nach dem Exakten-Fisher-Yates-Test. Mittels dem Pearson-Korrelationskoeffizienten wurde das Ausmaß des linearen Zusammenhangs zwischen zwei geringstenfalls intervallskalierten Variablen dargestellt.

Die Nullhypothese wurde ab einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 Prozent ( $p < 0,05$ ) verworfen und der Unterschied zwischen den vorliegenden Daten als signifikant betrachtet. Wenn nicht explizit different angegeben, wurden kontinuierliche normalverteilte Parameter im Text sowie in sämtlichen Abbildungen und Tabellen als Zahl/Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und kontinuierliche nicht-normalverteilte Parameter mittels Median und 25%-/75%-Quartil dokumentiert.

## **2.5 Votum der Ethikkommission**

Die Durchführung unserer retrospektiven Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt, Bedenken oder Einwände wurden nicht geäußert (Aktenzeichen: 197/17).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Allgemeine Daten**

#### **3.1.1 Alter und Geschlecht**

Das durchschnittliche Alter aller Patienten ist  $56,7 \pm 16,3$  Jahre (minimal 18, maximal 87 Jahre). Patienten, die ein Jahr nach der Therapie überlebt haben, sind signifikant jünger als Verstorbene ( $52,9 \pm 17,1$  vs.  $58,1 \pm 15,7$  Jahre;  $p=0,018$ ). Das Durchschnittsalter der Männer ist  $58,3 \pm 14,6$  Jahre, das der Patientinnen  $54,0 \pm 18,6$  Jahre ( $p=0,163$ ).

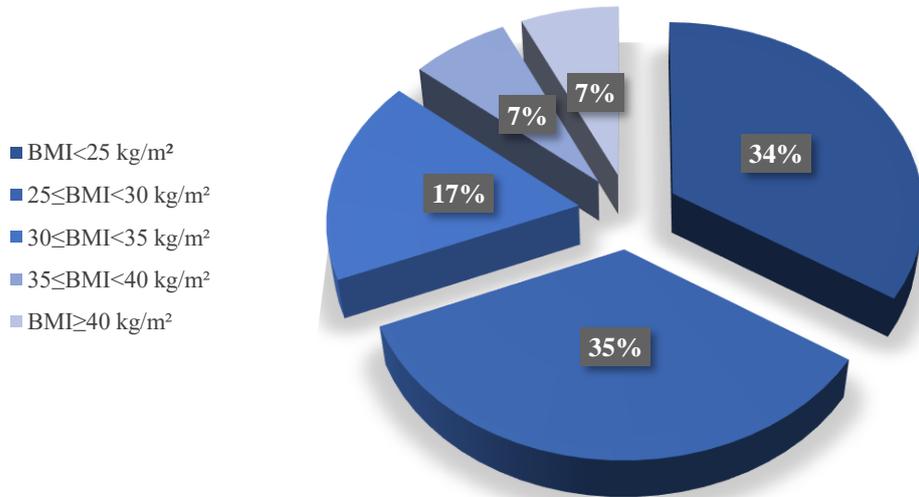
157 (63,56%) Patienten sind männlich, 90 (36,44%) sind weiblich. Die 1-Jahres-Überlebensrate beider Geschlechter ist nicht unterschiedlich (Frauen 24/90 (26,67%) vs. Männer 42/157 (26,75%);  $p=0,939$ ).

#### **3.1.2 Gewicht und BMI**

Das Durchschnittsgewicht der Gesamtpopulation liegt bei  $84,4 \pm 23,1$  kg (minimal 41 kg, maximal 180 kg). Nach einem Jahr Überlebende haben zum Therapiezeitraum ein Gewicht von  $79,9 \pm 22,8$  kg, Verstorbene von  $86,0 \pm 23,9$  kg ( $p=0,087$ ). Der BMI der Männer ( $28,6 \pm 6,6$  kg/m<sup>2</sup>) und der Frauen ( $27,7 \pm 8,1$  kg/m<sup>2</sup>) unterscheidet sich nicht wesentlich voneinander ( $p=0,088$ ).

Der durchschnittliche BMI aller Patienten ist  $28,2 \pm 6,9$  kg/m<sup>2</sup>. Überlebende ( $26,6 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>) haben einen niedrigeren basalen BMI als im Ein-Jahres-Verlauf Verstorbene ( $28,8 \pm 7,5$  kg/m<sup>2</sup>), ( $p=0,039$ ). Die prozentuale Aufteilung der BMI-Gruppen angelehnt an die WHO-Empfehlung zeigt Abbildung 3 [77].

## Verteilung des Body-Mass-Index



**Abbildung 3:** Prozentuale Verteilung der einzelnen BMI-Gruppen (modifiziert nach Tab. 2.1: Classification of adults according to BMI, aus Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation, 2000; BMI = Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup>; kg = Kilogramm; m<sup>2</sup> = Quadratmeter) [77]

### 3.1.3 Krankenhaus-, Intensivstations- und Beatmungsdauer

Tabelle 6 zeigt die Verweildauern in den einzelnen Kategorien. Überlebende nach einem Jahr haben längere Verweildauern.

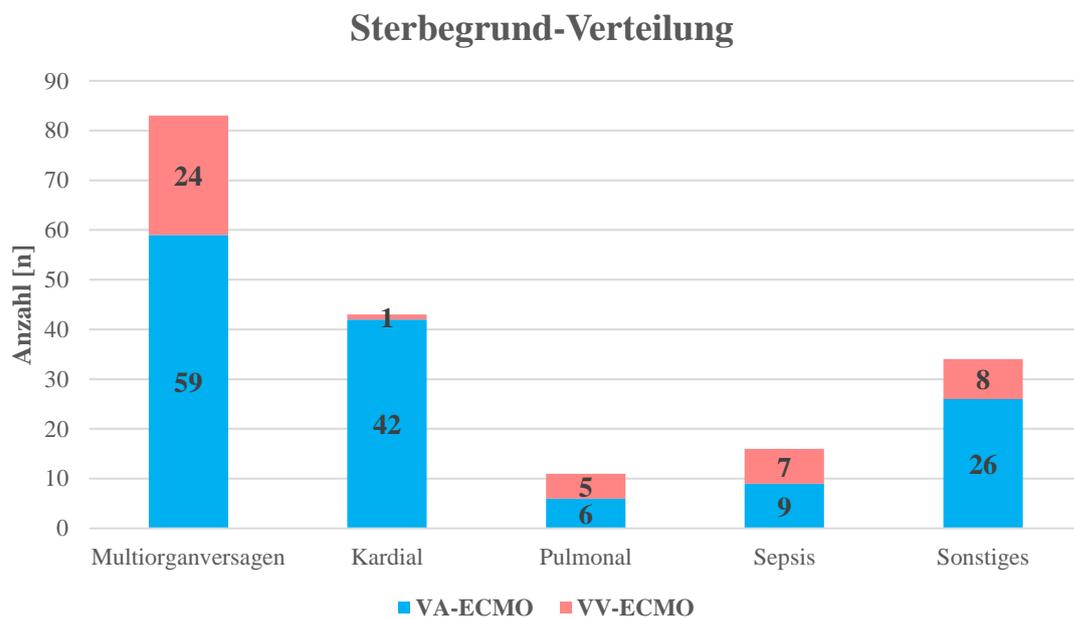
Kategorie	Gesamt	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
Krankenhaus-Verweildauer [d]	30,25 ± 45,55	56,27 ± 56,41	20,56 ± 36,82	<0,001
Intensivstations-Verweildauer [d]	25,69 ± 41,10	45,44 ± 47,30	18,50 ± 36,33	<0,001
Beatmungsdauer [d]	18,17 ± 27,71	31,46 ± 42,26	13,24 ± 17,86	<0,001

**Tabelle 6:** Krankenhaus-, Intensiv- und Beatmungsdauer vs. 1-Jahres-Überleben (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; d = Tag; vs. = versus)

### 3.1.4 Überleben, Mortalität und Sterbeursachen

Von insgesamt 247 Patienten überlebten 60 (24,29%) bis zum Datum der Nachverfolgung, während 187 (75,71%) verstorben sind. Die 30-Tage-Überlebensrate liegt bei 54,38%, die 1-Jahres-Überlebensrate bei 36,46%.

Die Todesursachen, aufgeteilt in „Kardial“, „Pulmonal“, „Sepsis“, „Multiorganversagen“ und „Sonstiges“, zeigt mit ihrer jeweiligen Anzahl in den beiden Gruppen (ECMO/ECLS) Abbildung 4.



**Abbildung 4:** Anzahl der Todesfälle mit jeweiligem Grund (VA-ECMO = Veno-arterielle ECMO; VV-ECMO = Veno-venöse ECMO; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; n = Anzahl)

### 3.2 Blutgasanalyse und Beatmungsparameter

Überlebende wurden über die gesamte ECMO-Therapiedauer mit niedrigeren Beatmungsdrücken therapiert. Verstorbene hatten häufiger eine verstärkt azidotische Stoffwechsellaage (siehe Tabelle 7 bis Tabelle 9).

Einstellung zu Beginn	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
FiO <sub>2</sub> BG [%]	67,22 ± 26,77	70,78 ± 24,85	0,412
PEEP BG [cmH <sub>2</sub> O]	8,14 ± 3,76	8,50 ± 3,07	0,229
Pmax BG [cmH <sub>2</sub> O]	22,29 ± 7,07	24,71 ± 6,52	0,008
Psupp BG [cmH <sub>2</sub> O]	13,92 ± 4,71	16,21 ± 5,26	0,002
AMV [l]	6,74 ± 3,37	6,52 ± 3,13	0,668
FiO <sub>2</sub> ECMO [%]	79,10 ± 21,39	76,73 ± 25,59	0,328
Gasfluss [l/min]	1,97 ± 1,46	2,87 ± 4,30	0,141
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	204,38 ± 131,79	204,05 ± 135,39	0,919
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	39,03 ± 15,49	39,13 ± 12,60	0,652
pH-Wert	7,41 ± 0,10	7,36 ± 0,12	<0,001
Basenexzess	0,11 ± 5,99	-3,12 ± 7,00	<0,001

**Tabelle 7:** Gaseinstellungen zu Beginn der ECMO-Therapie (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; BG = Beatmungsgerät; FiO<sub>2</sub> = Inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = Positiv-End-Expiratorischer Druck; Pmax = Maximaler Beatmungsdruck; Psupp = Supportiver Beatmungsdruck; AMV = Atemminutenvolumen; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; PaO<sub>2</sub> = Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; l = Liter; min = Minute; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; cmH<sub>2</sub>O = Centimeter Wassersäule)

Einstellung zur Therapiemitte	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
FiO <sub>2</sub> BG [%]	49,38 ± 18,10	53,41 ± 21,23	0,362
PEEP BG [cmH <sub>2</sub> O]	8,95 ± 3,42	9,30 ± 3,42	0,696
Pmax BG [cmH <sub>2</sub> O]	22,18 ± 6,72	24,89 ± 8,17	0,003
Psupp BG [cmH <sub>2</sub> O]	13,02 ± 4,49	15,59 ± 5,85	<0,001
AMV [l]	6,46 ± 3,31	5,24 ± 2,87	0,009
FiO <sub>2</sub> ECMO [%]	65,32 ± 21,89	68,72 ± 25,05	0,330
Gasfluss [l/min]	1,97 ± 1,74	2,72 ± 2,15	0,012
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	110,77 ± 66,07	133,67 ± 87,19	0,014
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	41,06 ± 9,12	39,39 ± 8,85	0,166
pH-Wert	7,42 ± 0,05	7,38 ± 1,10	0,004
Basenexzess	2,03 ± 4,03	-1,08 ± 5,90	<0,001

**Tabelle 8:** Gaseinstellungen während der Mitte der ECMO-Therapie (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; BG = Beatmungsgerät; FiO<sub>2</sub> = Inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = Positiv-End-Expiratorischer Druck; Pmax = Maximaler Beatmungsdruck; Psupp = Supportiver Beatmungsdruck; AMV = Atemminutenvolumen; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; PaO<sub>2</sub> = Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; l = Liter; min = Minute; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; cmH<sub>2</sub>O = Centimeter Wassersäule)

Einstellung zum Ende	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
FiO <sub>2</sub> BG [%]	47,85 ± 18,16	58,76 ± 26,58	0,002
PEEP BG [cmH <sub>2</sub> O]	8,72 ± 3,19	9,26 ± 3,77	0,312
Pmax BG [cmH <sub>2</sub> O]	22,20 ± 6,93	26,07 ± 8,49	<0,001
Psupp BG [cmH <sub>2</sub> O]	13,26 ± 4,79	16,81 ± 5,98	<0,001
AMV [l]	7,27 ± 3,21	5,51 ± 3,27	<0,001
FiO <sub>2</sub> ECMO [%]	40,61 ± 18,09	64,62 ± 28,25	<0,001
Gasfluss [l/min]	0,93 ± 0,91	2,91 ± 2,71	<0,001
PaO <sub>2</sub> [mmHg]	107,65 ± 43,50	135,56 ± 87,56	0,162
PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	39,91 ± 7,24	40,57 ± 11,61	0,475
pH-Wert	7,43 ± 0,05	7,34 ± 1,43	<0,001
Basenexzess	1,88 ± 4,11	-3,55 ± 6,15	<0,001

**Tabelle 9:** Gaseinstellungen zum Ende der ECMO-Therapie (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; BG = Beatmungsgerät; FiO<sub>2</sub> = Inspiratorische Sauerstofffraktion; PEEP = Positiv-End-Expiratorischer Druck; Pmax = Maximaler Beatmungsdruck; Psupp = Supportiver Beatmungsdruck; AMV = Atemminutenvolumen; ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; PaO<sub>2</sub> = Arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO<sub>2</sub> = Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; l = Liter; min = Minute; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; cmH<sub>2</sub>O = Centimeter Wassersäule)

### 3.3 Intensivmedikation

Ein-Jahr-Überlebende erhielten signifikant länger Noradrenalin und Adrenalin bei insgesamt geringeren Maximaldosen. In Bezug auf Dobutamin, Levosimendan und Milrinon zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen (siehe Tabelle 10).

Präparat	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
Noradrenalin-Dauer [h]	410,75 ± 824,21	255,23 ± 263,79	0,007
Noradrenalin-Maximal [µg/min]	64,75 ± 71,58	192,14 ± 260,18	<0,001
Dobutamin-Dauer [h]	80,92 ± 87,01	71,30 ± 64,86	0,717
Dobutamin-Maximal [mg/min]	0,41 ± 0,25	0,41 ± 0,23	0,568
Adrenalin-Dauer [h]	121,83 ± 103,71	61,98 ± 89,40	0,013
Adrenalin-Maximal [µg/min]	13,82 ± 16,39	37,93 ± 67,42	0,012
Levosimendan-Dauer [h]	29,38 ± 17,12	154,65 ± 599,59	0,440
Levosimendan-Maximal [µg/min]	9,28 ± 5,05	10,89 ± 7,85	0,611
Milrinon-Dauer [h]	107,42 ± 69,40	76,15 ± 68,54	0,082
Milrinon-Maximal [µg/min]	29,74 ± 19,42	31,82 ± 21,52	0,077

**Tabelle 10:** Intensivmedikation vs. 1-Jahres-Überleben (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; h = Stunde; µg = Mikrogramm; mg = Milligramm; min = Minute; vs. = versus)

### 3.4 Gerinnungsparameter

Ein-Jahr-Überlebende haben eine längere Therapiedauer mit Heparin/Argatroban und häufigere Dosisanpassungen im Vergleich zu Verstorbenen erfahren. Die Gerinnung ist bei Überlebenden weniger supprimiert worden (aPTT, ACT). Die Häufigkeit subtherapeutischer Effektivität ist nicht unterschiedlich zwischen Überlebenden und Verstorbenen (siehe Tabelle 11).

Kategorie	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
Heparin [d]	17,72 ± 20,49	10,91 ± 12,09	0,002
Dosisanpassung Heparin [n]	19,54 ± 28,63	13,70 ± 19,34	0,008
Argatroban [d]	17,28 ± 14,28	10,26 ± 12,69	<0,001
Dosisanpassung Argatroban [n]	17,31 ± 14,28	7,18 ± 7,04	<0,001
aPTT [s]	55,02 ± 12,59	65,62 ± 16,61	<0,001
ACT [s]	144,38 ± 61,80	171,47 ± 89,76	<0,001
aPTT/ACT subtherapeutisch [n]	11,83 ± 15,08	18,01 ± 35,24	0,829

**Tabelle 11:** Analyse der Gerinnungsparameter vs. 1-Jahres-Überleben (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; aPTT = Partielle Thromboplastinzeit; ACT = Aktivierte Koagulationszeit; d = Tag; n = Anzahl; s = Sekunde; vs. = versus)

### 3.5 ECMO-Parameter, Indikationsverteilung, Entwöhnung

Es wurden 176 (71,26%) veno-arterielle ECMO und 71 (28,74%) veno-venöse ECMO implantiert. Die mittlere Laufzeit beträgt  $9,4 \pm 9,6$  Tage. Abbildung 5 zeigt die prozentuale Aufteilung der jeweiligen Indikationen für eine ECMO-Implantation. Kardiale Indikationen sind ein akuter Myokardinfarkt, ein kardiales Pumpversagen oder ein Transplantatversagen, pulmonale Gründe unter anderem ein ARDS, eine COPD, eine pulmonale Hypertonie und die Lungenfibrose. Die kardiopulmonale Indikation ist zumeist eine Kombination von jenen Krankheitsbildern. Das Durchschnittsalter in der Gruppe mit pulmonaler Indikation liegt bei  $49,3 \pm 15,1$  Jahren, mit kardialer Indikation bei  $60,6 \pm 15,5$  Jahren und mit gemischter Indikation bei  $55,7 \pm 16,8$  Jahren ( $p < 0,001$ ).

## ECMO-Indikationsverteilung

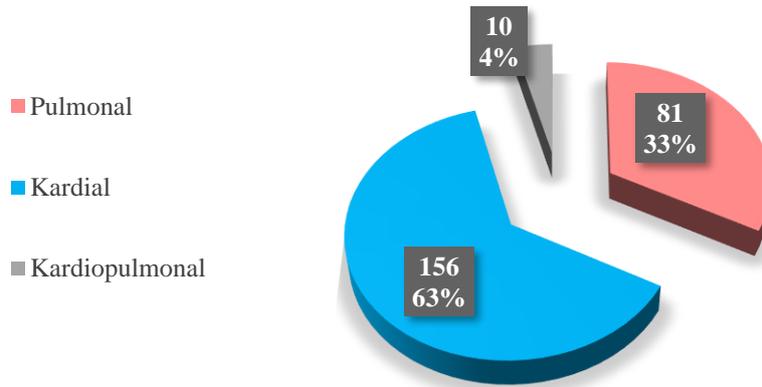


Abbildung 5: ECMO-Indikationsverteilung (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung)

In der Gruppe der VA-ECMO wurde im Vergleich zu den VV-ECMOs bei etwa gleich vielen Patienten eine Entwöhnung versucht ( $p=0,522$ ), welche dann zu über 95% erfolgreich in beiden Gruppen verlief ( $p=0,765$ ; siehe Tabelle 12).

Kategorie		ECMO	ECLS
		Anzahl [n (%)]	Anzahl [n (%)]
Entwöhnung versucht?	Ja	43 (60,56%)	97 (55,11%)
	Nein	28 (39,44%)	79 (44,89%)
Entwöhnung erfolgreich?	Ja	41 (95,35%)	95 (97,94%)
	Nein	2 (4,65%)	2 (2,06%)

Tabelle 12: Entwöhnungsraten der ECMO- und ECLS-Gruppen (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; n = Anzahl)

### 3.6 Patientencharakteristika ECMO/ECLS

Während in der ECMO-Gruppe pulmonale Indikationen vorrangig sind und ein jüngerer Altersdurchschnitt vorliegt, weisen die Patienten der ECLS-Gruppe vorwiegend kardiale Vorerkrankungen auf. ECLS-Patienten haben eine niedrigere LVEF, erhöhte Raten an koronaren Herzerkrankungen und Hauptstammstenosen sowie eine verminderte kardiale Belastbarkeit (höherer NYHA-Wert). ECMO-Patienten leiden häufiger an Pneumonien, Lungenfibrosen oder haben eine Lungentransplantation erhalten (siehe Tabelle 13).

Kategorie	Gesamt	ECLS	ECMO	p-Wert
Anzahl [n]	247	176	71	-
Alter [Jahre]	56,7 ± 16,3	59,7 ± 15,8	49,3 ± 15,0	<0,001
Geschlecht männlich [n(%)]	157 (63,6)	111 (63,1)	46 (64,8)	0,914
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,2 ± 6,9	27,7 ± 6,0	29,5 ± 9,5	0,443
Adipositas [BMI>30(%)]	79 (32,0)	56 (31,8)	23 (32,4)	0,95
KHK [n(%)]	126 (51,0)	116 (66,0)	10 (14,1)	<0,001
Hauptstammstenose [n(%)]	33 (13,4)	32 (18,2)	1 (1,4)	<0,001
CCS III/IV [n(%)]	15 (6,1)	15 (8,5)	0 (0)	0,025
NYHA III/IV [n(%)]	86 (34,8)	80 (45,5)	6 (8,5)	<0,001
MKI [n(%)]	43 (17,4)	40 (22,7)	3 (4,2)	0,001
AKS [n(%)]	14 (5,7)	13 (7,4)	1 (1,4)	0,125
AKI [n(%)]	9 (3,6)	7 (4,0)	2 (2,8)	0,948
TKI [n(%)]	16 (6,5)	16 (9,1)	0 (0)	0,019
Arterielle Hypertonie [n(%)]	140 (56,7)	114 (64,8)	26 (36,6)	<0,001
PAH [n(%)]	34 (13,8)	29 (16,5)	5 (7,0)	0,081
Hyperlipoproteinämie [n(%)]	110 (44,5)	93 (52,8)	17 (23,9)	<0,001
Diabetes mellitus [n(%)]	68 (27,5)	56 (31,8)	12 (16,9)	0,027
Schlaganfall [n(%)]	26 (10,5)	24 (13,6)	2 (2,8)	0,023
pAVK/cAVK [n(%)]	36 (14,6)	31 (17,6)	5 (7,0)	0,053
Raucherstatus „ja“ [n(%)]	62 (25,1)	48 (27,3)	14 (19,7)	0,281
Pneumonie [n(%)]	76 (30,8)	33 (18,8)	43 (60,6)	<0,001
COPD [n(%)]	55 (22,3)	40 (22,7)	15 (21,1)	0,917
Lungenfibrose [n(%)]	12 (4,9)	3 (1,7)	9 (12,7)	<0,001
Lungentransplantation [n(%)]	12 (4,9)	3 (1,7)	9 (12,7)	<0,001
Z. n. Herz-OP [n(%)]	58 (23,5)	53 (30,1)	5 (7,0)	<0,001
Endokarditis [n(%)]	8 (3,2)	7 (4,0)	1 (1,4)	0,525
Kritischer präoperativer Status [n(%)]	183 (74,1)	129 (73,3)	54 (76,1)	0,774
LVEF [%]	43,9 ± 17,9	38,5 ± 23,1	59,1 ± 30,0	<0,001
Instabile Angina Pectoris [n(%)]	32 (13,0)	29 (16,5)	3 (4,2)	0,017
Z. n. Myokardinfarkt [n(%)]	71 (28,7)	66 (37,5)	5 (7,0)	<0,001
Notfall [n(%)]	146 (59,1)	111 (63,1)	35 (49,3)	0,064

**Tabelle 13:** Charakteristika der ECMO- und ECLS-Gruppen (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; BMI = Body-Mass-Index in kg/m<sup>2</sup>; KHK = Koronare Herzkrankheit; CCS = Canadian Cardiovascular Society; NYHA = New York Heart Association; MKI = Mitralklappeninsuffizienz; AKS = Aortenklappenstenose; AKI = Aortenklappeninsuffizienz; TKI = Trikuspidalklappeninsuffizienz; PAH = Pulmonalarterielle Hypertonie; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; cAVK = Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit; COPD = Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung / Chronic Obstructive Pulmonary Disease; Z. n. = Zustand nach; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; n = Anzahl; OP = Operation; kg = Kilogramm; m<sup>2</sup> = Quadratmeter)

### 3.6.1 Krankenhaus-, Intensivstations- und Beatmungsdauer

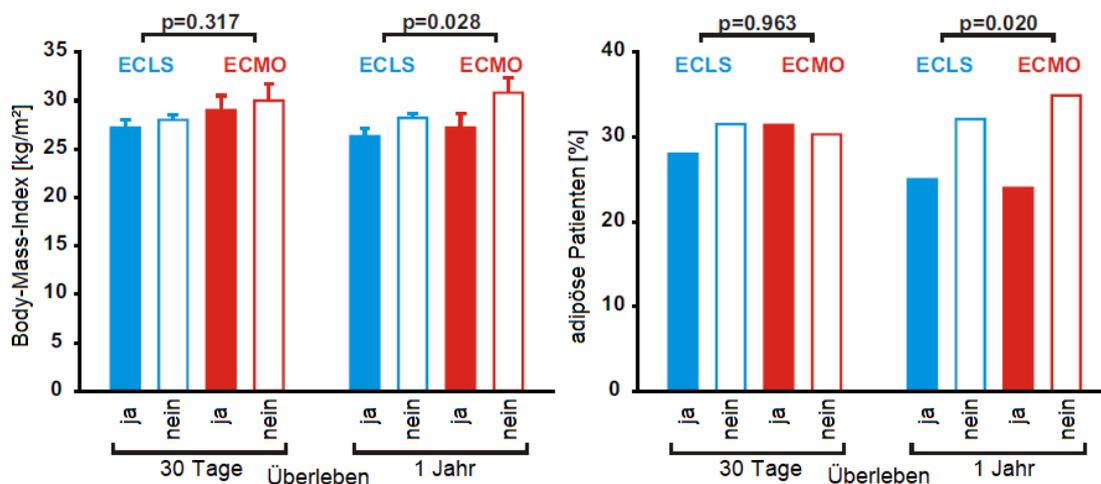
VV-ECMO Patienten zeigen eine erhöhte Krankenhausverweil-, Intensivstationsverweil- und Beatmungsdauer (siehe Tabelle 14).

Kategorie	VA-ECMO	VV-ECMO	p-Wert
Krankenhausverweildauer [d]	23,78 ± 39,12	46,28 ± 55,69	<0,001
Intensivstationsverweildauer [d]	19,92 ± 36,98	39,97 ± 47,21	<0,001
Beatmungsdauer [d]	12,00 ± 14,88	33,47 ± 42,56	<0,001

**Tabelle 14:** Krankenhaus-, Intensiv- und Beatmungsdauer der ECMO- und ECLS-Gruppen (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; VA-ECMO = Veno-arterielle ECMO; VV-ECMO = Veno-venöse ECMO; d = Tag)

### 3.6.2 BMI/Gewichtsverteilung

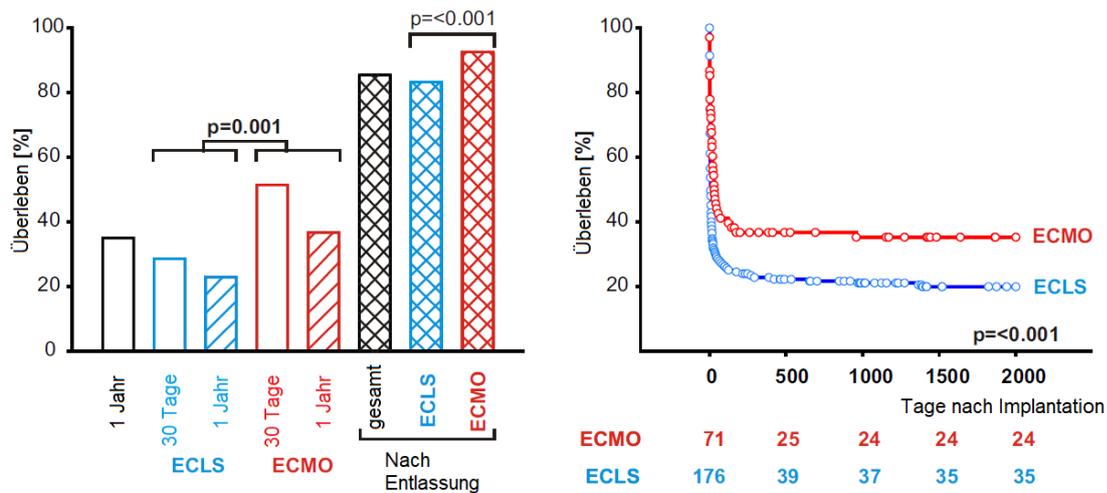
Übergewicht (rechts) und BMI (links) zeigen keinen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität (siehe Abbildung 6). Allerdings liegt in der 1-Jahres-Überlebensgruppe ein geringerer Anteil an adipösen Patienten vor (siehe Abbildung 6, rechts). Zudem zeigt sich in der Gruppe der 1-Jahres-Überlebenden ein niedrigerer BMI (siehe Abbildung 6, links).



**Abbildung 6:** BMI & adipöse Patienten vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; BMI = Body-Mass-Index in kg/m²; kg = Kilogramm; m² = Quadratmeter; vs. = versus)

### 3.6.3 Überlebensraten

Nur zirka 40% der ECMO-Patienten und wenig mehr als 20% der ECLS-Patienten überleben 2000 Tage nach Implantation (siehe Abbildung 7, rechts). Höhere Mortalitätsraten finden sich sowohl für das 30-Tage- als auch das 1-Jahres-Überleben in der Gruppe der ECLS. Das 1-Jahres-Überleben der Patienten, die entlassen werden können, ist hoch (über 80%). Unter den entlassenen Patienten zeigen sich geringere Überlebensraten in der ECLS-Gruppe (siehe Abbildung 7, links).

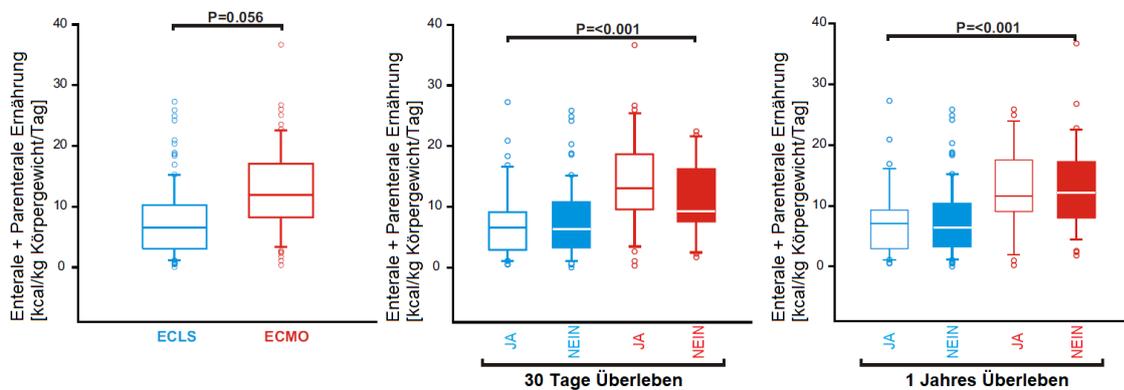


**Abbildung 7:** Überlebensraten der ECMO- und ECLS-Gruppen (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung)

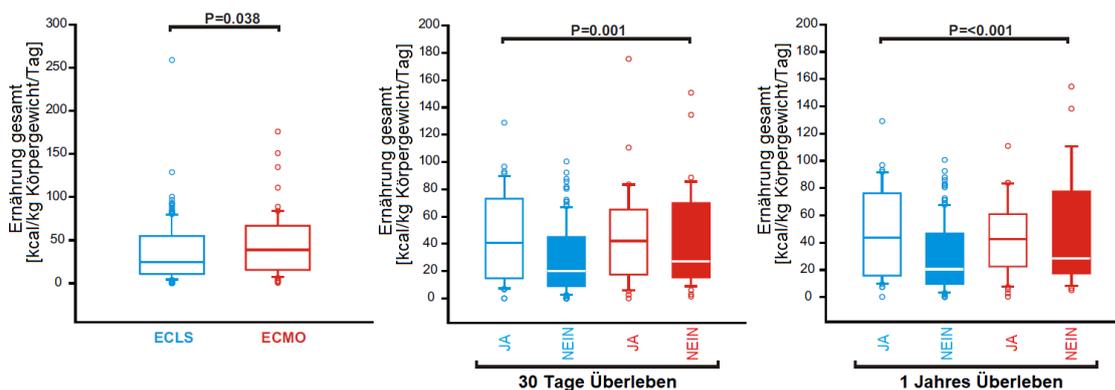
## 3.7 Ernährung

### 3.7.1 Verabreichte Kalorienmenge

ECMO-Patienten erhielten höhere Ernährungsraten im Vergleich zu ECLS-Patienten. Sowohl für das 30-Tage-Überleben, als auch für das 1-Jahres-Überleben zeigen sich höhere verabreichte Kalorienmengen in der Gruppe der Überlebenden. Abbildung 8 zeigt den Effekt der enteral und parenteral zugeführten Menge, Abbildung 9 der Gesamtkalorienmenge.



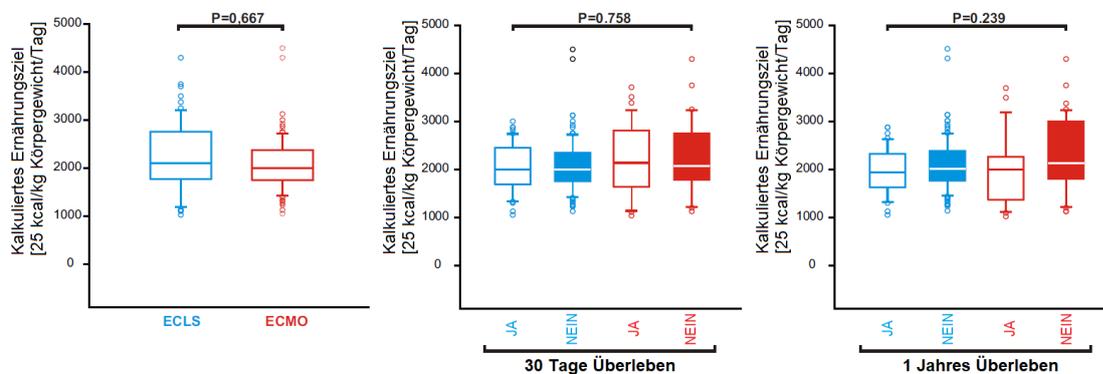
**Abbildung 8:** Enterale & parenterale Kalorien vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm; vs. = versus)



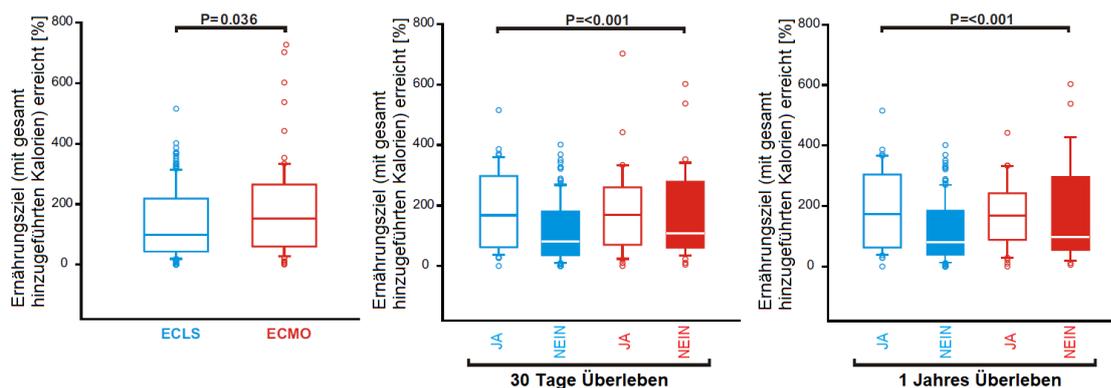
**Abbildung 9:** Gesamtkalorienmenge vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm; vs. = versus)

### 3.7.2 Ernährungsziele & Überleben nach Entwöhnung

Das quantitative Ernährungsziel nach leitlinienadaptierter Kalkulation unterscheidet sich nicht zwischen ECLS- und ECMO-Patienten (siehe Abbildung 10). Dieses Ziel ist aktuell definiert als eine Ernährung von etwa 25 kcal/kg Körpergewicht/Tag. Patienten zeigen ein erhöhtes 30-Tage- und 1-Jahres-Überleben, wenn hohe Raten an Ernährung erreicht werden. Hierbei ist auffällig, dass der Median der total verabreichten Kalorienmenge für überlebende ECLS-/ECMO-Patienten insgesamt nahezu 200% ist (siehe Abbildung 11). Patienten, die nur das vorgegebene Ernährungsziel oder weniger erreichen, finden sich signifikant häufiger in der Gruppe der Nicht-Überlebenden (siehe Abbildung 11).



**Abbildung 10:** Kalkulierte Ernährungsziele vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm; vs. = versus)



**Abbildung 11:** Erreichen des Ernährungsziels vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; vs. = versus)

Mittels enteraler und parenteraler Ernährung wird in der hier untersuchten Kohorte nur bei 4,5% der Patienten das Ernährungsziel erreicht. Über zusätzliche Energiequellen (Propofol, Citrat) wird der Energiebedarf so weit gedeckt, dass 55,5% der Patienten das vorgegebene Ziel erreichen (siehe Tabelle 15).

Ernährungsziel erreicht?	JA [n (%)]	NEIN [n (%)]
Enteral + parenteral	11 (4,5%)	236 (95,5%)
Gesamtzufuhr	137 (55,5%)	110 (44,5%)

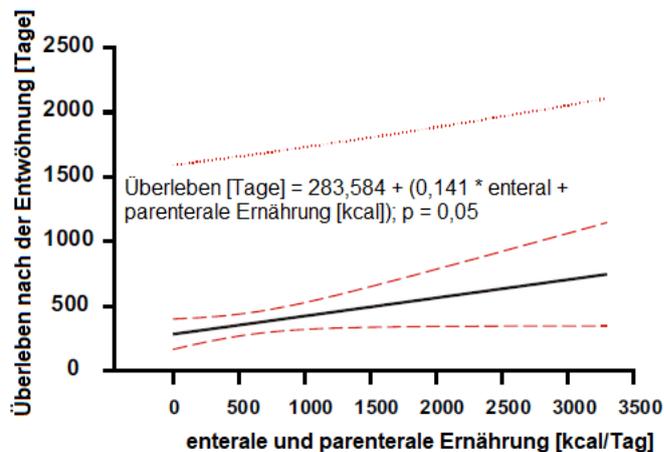
**Tabelle 15:** Erreichen des Ernährungsziels im Gesamtkollektiv (n = Anzahl)

1-Jahres-Überleben geht mit erfolgreicher Applikation hoher Raten an Ernährung einher (siehe Tabelle 16).

Ernährungsziel erfüllt	1JÜ	K-1JÜ	p-Wert
Anteil: Enteral + parenteral [%]	35,13 ± 29,23	31,15 ± 72,27	0,008
Gesamtzufuhr [%]	184,95 ± 144,87	134,55 ± 130,00	0,009

**Tabelle 16:** Erreichen des Ernährungsziels vs. 1-Jahres-Überleben (1JÜ = 1-Jahres-Überleben; K-1JÜ = Kein-1-Jahres-Überleben; vs. = versus)

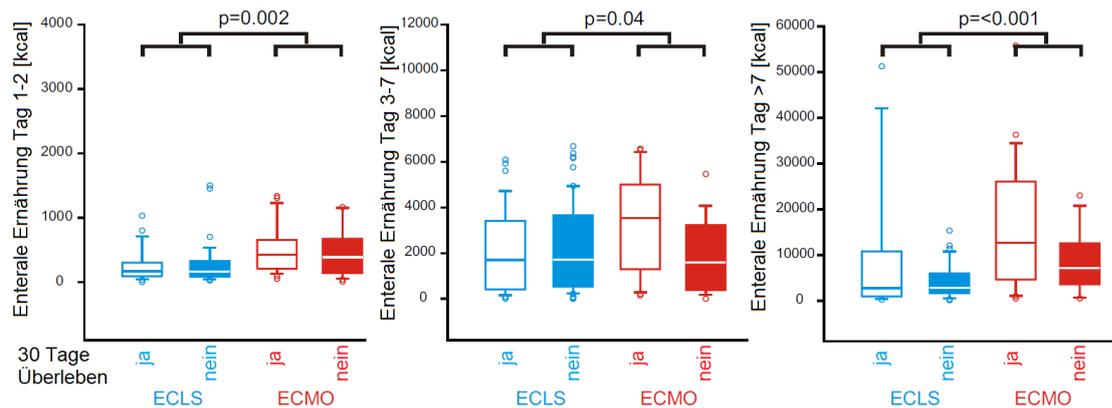
Abbildung 12 zeigt, dass das Überleben nach dem Entwöhnen vom System umso besser ist, je mehr enterale und parenterale Kalorien dem Patienten zugeführt werden.



**Abbildung 12:** Korrelation - Überleben nach Entwöhnung & Ernährung in kcal/d (kcal = Kilokalorien; d = Tag)

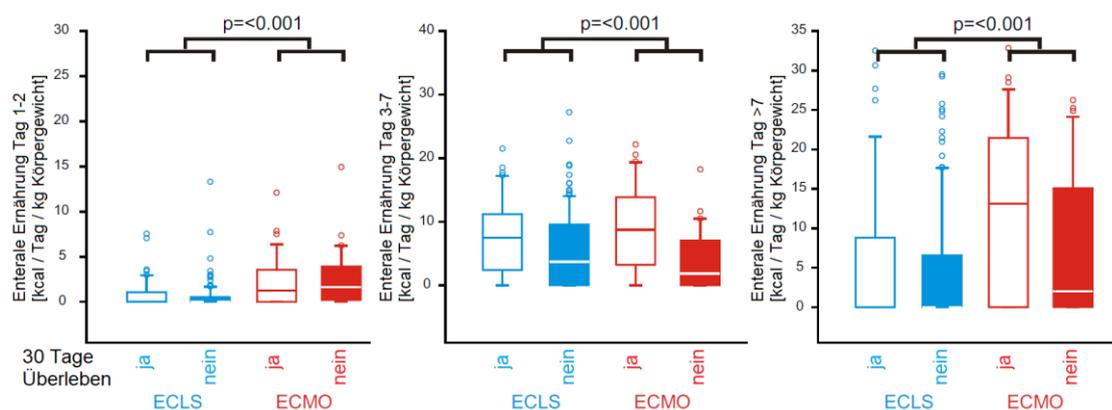
### 3.7.3 Ernährung bezogen auf einzelne Erkrankungsphasen

In allen Erkrankungsphasen der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe wurden höhere Kalorienmengen enteral verabreicht. Es zeigt sich in allen Phasen in der ECMO-Gruppe eine höhere enteral applizierte Ernährungsmenge im Vergleich zur ECLS-Gruppe (siehe Abbildung 13).



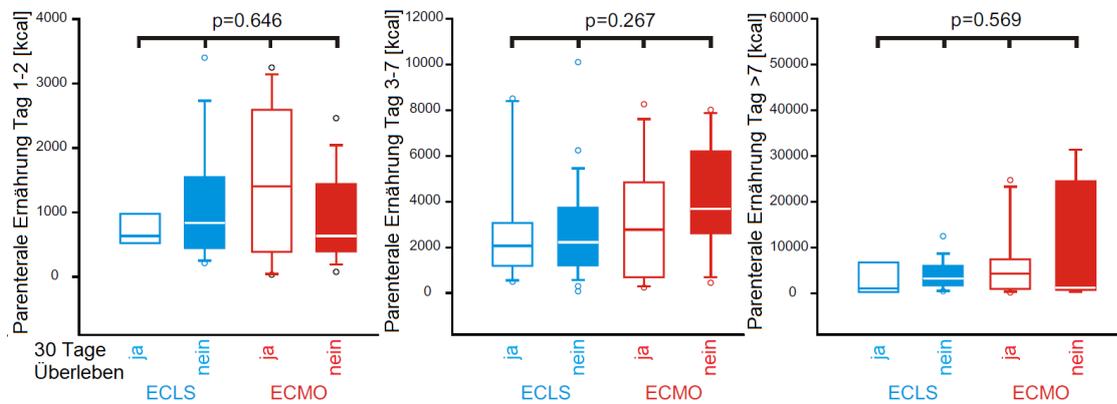
**Abbildung 13:** Enterale Ernährung in kcal (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

In allen Erkrankungsphasen in der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe wurden höhere Kalorienmengen enteral pro Tag und Kilogramm Körpergewicht verabreicht. In der ECMO-Gruppe sind über sämtliche Phasen hinweg höhere Ernährungswerte im Vergleich zur ECLS-Gruppe erreicht worden (siehe Abbildung 14).



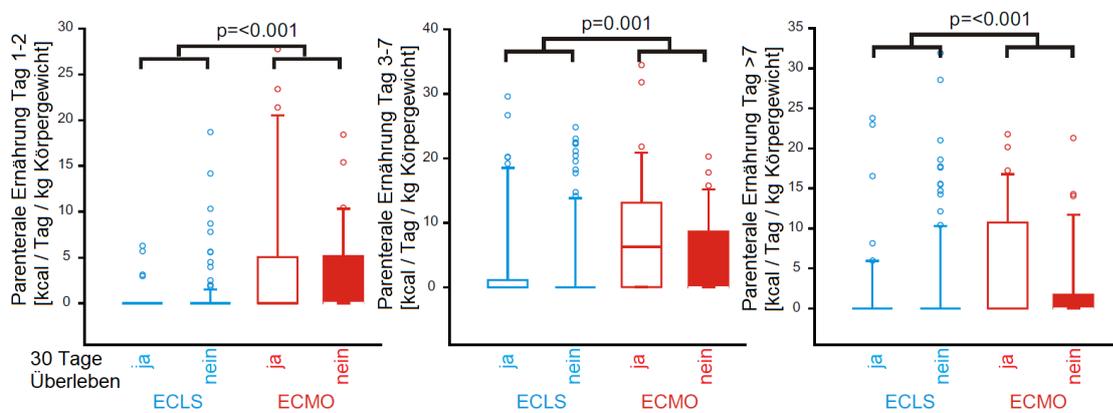
**Abbildung 14:** Enterale Ernährung in kcal/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; d = Tag; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

Die parenteral verabreichte Kalorienmenge zwischen den Überlebensgruppen ist in allen Phasen der Ernährung nicht unterschiedlich (siehe Abbildung 15).



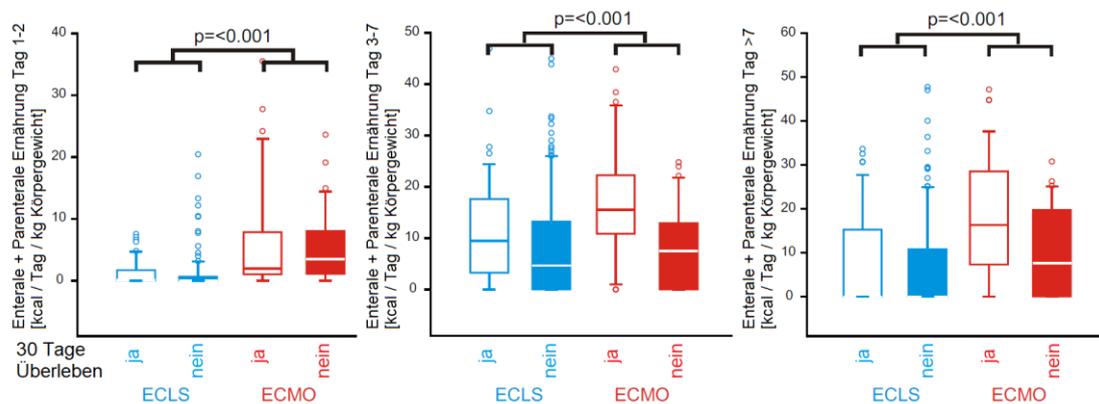
**Abbildung 15:** Parenterale Ernährung in kcal (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

In allen Erkrankungsphasen in der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe sind höhere Kalorienmengen parenteral pro Tag und Kilogramm Körpergewicht verabreicht worden. In der ECMO-Gruppe wurden in allen Phasen signifikant höhere parenterale Ernährungsziele im Vergleich zur ECLS-Gruppe erreicht (siehe Abbildung 16).



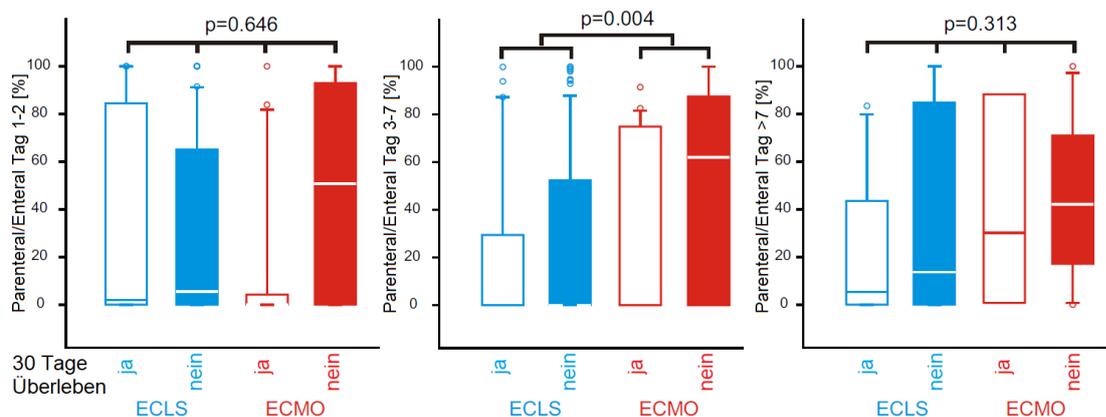
**Abbildung 16:** Parenterale Ernährung in kcal/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; d = Tag; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

Bei Betrachtung der Summe der enteralen und parenteralen phasenadaptierten Ernährung pro Tag und Kilogramm Körpergewicht lässt sich feststellen, dass in allen Erkrankungsphasen in der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe und in der ECMO-Gruppe im Vergleich zur ECLS-Gruppe höhere Applikationsmengen erreicht werden (siehe Abbildung 17).



**Abbildung 17:** Enterale + parenterale Ernährung in kcal/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; d = Tag; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

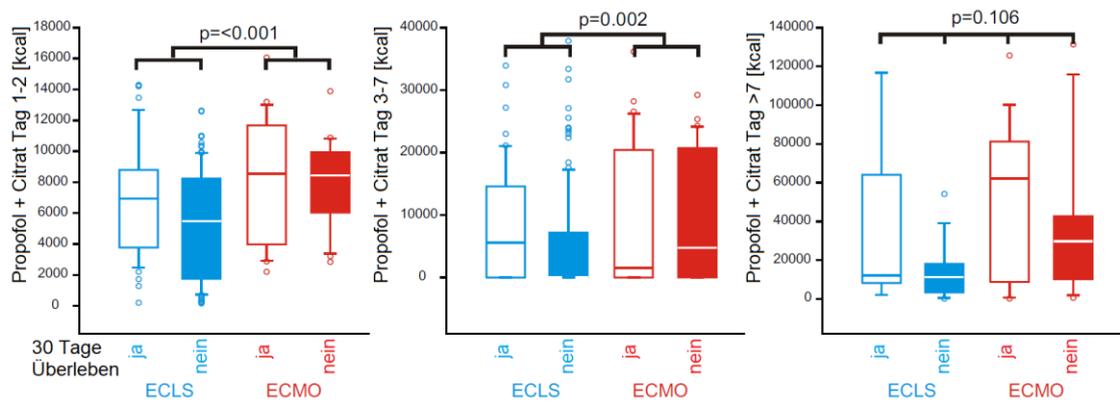
Im direkten Vergleich der enteralen zur parenteralen Ernährung scheint ein erhöhter Anteil an enteraler Ernährung in der katabolen Phase (Tag 3-7) vorteilhafter für ECMO-Patienten zu sein (siehe Abbildung 18).



**Abbildung 18:** Parenterale/enterale Ernährung in % (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

### 3.7.4 Propofol & Citrat als zusätzliche Energiequelle

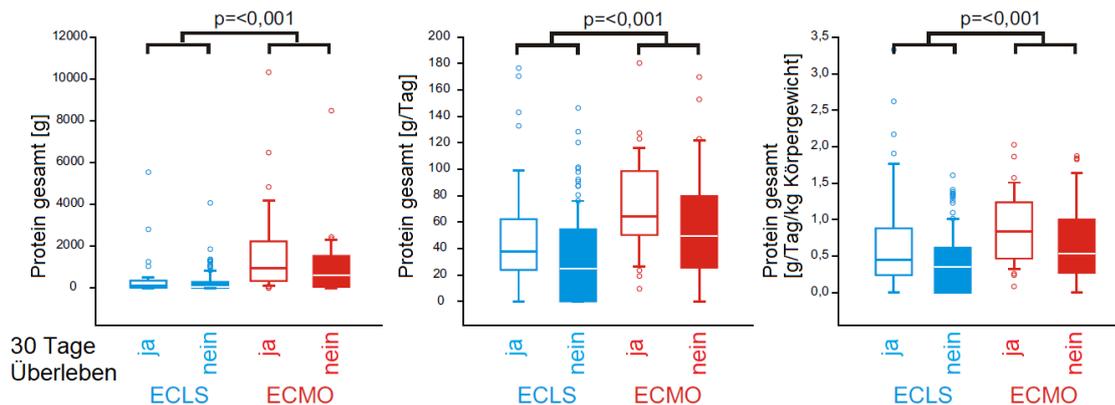
Abbildung 19 zeigt, dass in der Ebb- und katabolen Phase in der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe mehr Kalorien durch Propofol + Citrat verabreicht wurden. In der Ebb- und katabolen Phase wurden in der ECMO-Gruppe im Vergleich zur ECLS-Gruppe deutlich mehr Kalorien durch Propofol und Citrat zugeführt. Der Median in der Ebb-Phase beträgt für die ECMO-Gruppe etwa 8000 kcal und für die ECLS-Gruppe etwa 7000 kcal. Tabelle 15 (siehe oben) zeigt, dass Propofol und Citrat in unserer Kohorte in erheblichem Maße zum Erreichen des Ernährungsziels beitragen. Als die dominante Komponente zwischen den beiden Parametern ist die Propofollösung zu werten, da es durch die lipidhaltige Emulsion sehr fettreich ist und einen im Vergleich zum Citrat vielfach höheren Brennwert besitzt.



**Abbildung 19:** Propofol + Citrat in kcal (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; kcal = Kilokalorien; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

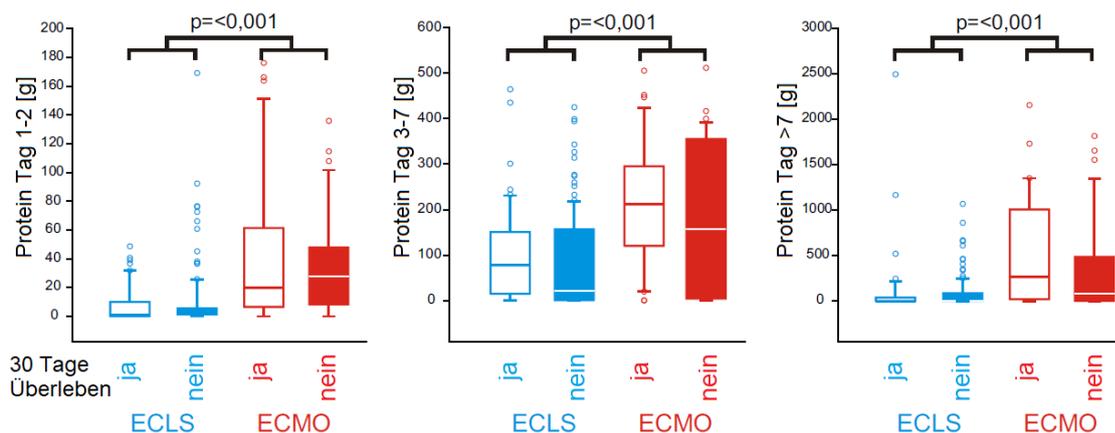
### 3.7.5 Proteine

Patienten, die 30 Tage überlebt haben, haben mehr Proteine (Gramm (absolut), Gramm (pro Tag), Gramm (pro Körpergewicht und Tag)) erhalten. In der ECMO-Gruppe finden sich im Vergleich zur ECLS-Gruppe in allen Kategorien deutlich höhere verabreichte Mengen (siehe Abbildung 20).



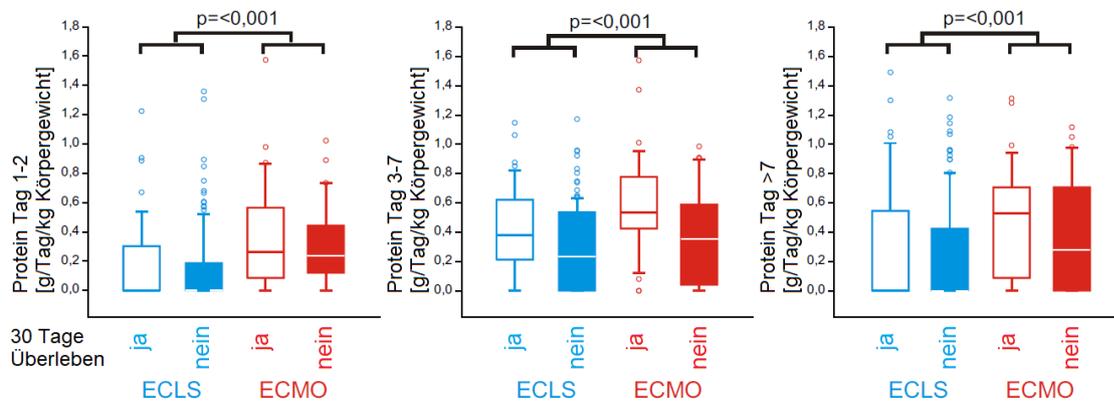
**Abbildung 20:** Zugeführte Proteinmenge vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; g = Gramm; kg = Kilogramm; vs. = versus)

Abbildung 21 ist zu entnehmen, dass in der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe über alle Erkrankungsphasen hinweg mehr Proteine verabreicht wurden. Die Mengen sind in der ECMO-Gruppe in allen Phasen höher als in der ECLS-Gruppe.



**Abbildung 21:** Totale Proteinmenge in g (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; g = Gramm; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

Bezogen auf das Körpergewicht der Patienten in kg und den Tag wurden in den einzelnen Phasen in der 30-Tage-Überlebenden-Gruppe mehr Proteine zugeführt (ECMO-Gruppe höhere Mengen im Vergleich zur ECLS-Gruppe; siehe Abbildung 22).



**Abbildung 22:** Proteinmenge in g/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; g = Gramm; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; d = Tag; PA = Phasenadaptiert; vs. = versus)

### 3.8 ECMO-Flussraten

Die Soll-Flussrate ist standardisiert nach der Körperoberfläche der Patienten. Es ergibt sich kein Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Der klinisch genutzte Fluss (Ist-Fluss) ist im Hinblick auf das 30-Tage- und das 1-Jahres-Überleben signifikant niedriger in der Gruppe der Überlebenden. Patienten unserer Kohorte sind mit geringeren Flüssen an der ECLS als an der ECMO therapiert worden (siehe Abbildung 23).

	30 Tage				p	1 Jahr				p
	ECLS		ECMO			ECLS		ECMO		
	überlebt	verstorben	überlebt	verstorben		überlebt	verstorben	überlebt	verstorben	
Voller Fluss [l/min]	4,7±0,1	4,7±0,1	4,7±0,1	4,7±0,2	0,967	4,6±0,1	4,7±0,1	4,6±0,2	4,8±0,1	0,654
IST-Fluss [l/min]	3,9±0,1	4,2±0,1	4,5±0,2	4,7±0,2	0,002	3,7±0,1	4,2±0,1	4,6±0,2	4,6±0,2	<0,001

**Abbildung 23:** ECMO-Flussparameter vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; l = Liter; min = Minute; vs. = versus)

## 3.9 Oxygenator

### 3.9.1 Wechselgründe und Verweildauer

Oxygenator-Dysfunktionen sind insgesamt selten, resultieren aber aus unterschiedlicher Ursache. Auf eine mögliche ernährungsassoziierte Fehlfunktion der Oxygenatoren kann allenfalls vorsichtig geschlossen werden (siehe Tabelle 17).

Ursache	1. Wechsel	2. Wechsel
Thrombose [n]	6	1
Oxygenierung schlecht [n]	1	0
Druckgradient [n]	1	0
Fehlfunktion technisch [n]	1	0
Andere [n]	1	0

*Tabelle 17: Oxygenatorwechsel mit jeweiliger Ursache (n = Anzahl)*

Tabelle 18 zeigt, dass Patienten mit einem Wechsel des Oxygenators eine signifikant längere Intensivstations- und Beatmungsdauer sowie ECMO-Laufzeit aufweisen, hierbei scheint die Therapiedauer an sich und der längere Genesungsverlauf ursächlich zu sein. Die hohe Therapiesicherheit und geringe Anzahl an Oxygenatorwechsel lässt eine weitere Aussage abseits der deskriptiven Analyse nicht reliabel zu, sodass die statistische Signifikanz keine deutliche klinische Handlungsmaßgabe zulässt.

Kategorie	Oxygenatorwechsel	Kein Wechsel	p-Wert
Krankenhausverweildauer [d]	46,2 ± 41,7	29,6 ± 45,7	0,060
Intensivstationsverweildauer [d]	46,2 ± 41,7	24,8 ± 40,9	0,015
Beatmungsdauer [d]	40,5 ± 37,2	17,2 ± 26,9	0,004
ECMO-Laufzeit [d]	17,9 ± 11,3	9,0 ± 9,3	<0,001

*Tabelle 18: Verweildauern in Bezug auf einen Oxygenatorwechsel (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; d = Tag)*

### 3.9.2 Einfluss der Ernährung auf die Oxygenatorfunktion

Tabelle 19 zeigt, dass in der Gruppe mit einem Oxygenatorwechsel signifikant mehr enterale Ernährung und mehr Kalorien insgesamt zugeführt wurden.

Gesamtkalorien	Oxygenatorwechsel	Kein Wechsel	p-Wert
Enteral [kcal]	26928,08 ± 28367,63	7703,22 ± 41659,86	<0,001
Parenteral [kcal]	9179,33 ± 17224,31	2572,31 ± 6830,36	0,274
Propofol [kcal]	37411,92 ± 53021,24	20901,57 ± 33756,01	0,507
Citrat [kcal]	0,00 ± 0,00	27,65 ± 115,14	0,329
Propofol + Citrat [kcal]	37411,92 ± 53021,24	20929,21 ± 33751,84	0,510
Enteral + parenteral + Propofol + Citrat [kcal]	73519,33 ± 92601,27	31204,75 ± 63391,09	0,012

**Tabelle 19:** Verabreichte Gesamtkalorien in Bezug auf einen Oxygenatorwechsel (kcal = Kilokalorien)

Tabelle 20 zeigt, dass in der Gruppe mit einem Oxygenatorwechsel deutlich mehr enterale Kalorien pro Tag zugeführt wurden. In Bezug auf die Gesamtkalorien pro Tag kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Gesamtkalorien pro Tag	Oxygenatorwechsel	Kein Wechsel	p-Wert
Enteral [kcal/d]	1255,33 ± 611,13	411,31 ± 1212,11	<0,001
Parenteral [kcal/d]	342,53 ± 467,24	202,46 ± 336,65	0,385
Propofol [kcal/d]	1667,04 ± 1818,58	2319,95 ± 2108,63	0,362
Citrat [kcal/d]	0,00 ± 0,00	3,03 ± 11,93	0,329
Propofol + Citrat [kcal/d]	1667,04 ± 1818,58	2322,97 ± 2107,77	0,360
Enteral + parenteral + Propofol + Citrat [kcal/d]	3264,90 ± 2251,74	2936,74 ± 2506,81	0,466

**Tabelle 20:** Verabreichte Kalorienmenge/d in Bezug auf einen Oxygenatorwechsel (kcal = Kilokalorien; d = Tag)

Abbildung 24 verdeutlicht jedoch, dass die Anzahl der Oxygenatorwechsel, bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten, zu niedrig ist, um einen signifikanten Unterschied zwischen der Überlebenden- und Verstorbenen-Gruppe im Hinblick auf das 1-Jahres-Überleben zeigen zu können. Eine klinische Empfehlung hinsichtlich der Verwendung von enteraler vs. parenteraler Ernährung aufgrund technischer Überlegungen kann bei der insgesamt hohen Therapiesicherheit nicht gegeben werden.

	30 Tage					1 Jahr				
	ECLS		ECMO		p	ECLS		ECMO		p
	überlebt	verstorben	überlebt	verstorben		überlebt	verstorben	überlebt	verstorben	
Oxygenatorwechsel [n]	0(0)	4(3,2)	5(14,3)	1(3,0)	<0,001	0(0)	4(3,0)	3(12)	3(7,0)	0,001
Oxygenatorwechsel [n/Patient]	0±0	0,04±0,02	0,2±0,1	0,03±0,03	0,007	0±0	0,03±0,02	0,1±0,1	0,1±0,04	0,12

**Abbildung 24:** Oxygenatorwechsel vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben (ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung; ECLS = Extrakorporale Lebensunterstützung; n = Anzahl; vs. = versus)

## **4 Diskussion**

### **4.1 Ernährung**

#### **4.1.1 Ernährungsziel & Überlebensvorteil**

Ein großes Problem der ECMO-Patienten stellt das Erreichen des Ernährungsziels dar. Eine retrospektive Studie untersuchte 48 Patienten, von denen 35 mit VA-ECMO und 13 mit VV-ECMO therapiert wurden. Die Ernährungsziele wurden bei 62% aller Patienten erreicht. Das Erreichen einer zielgerechten Ernährung scheint daher unter ECMO-Therapie an sich erschwert [39].

Im prospektiven Vergleich zwischen der Ernährung bei ECMO-Patienten und jenen ohne ECMO wird deutlich, dass in der ECMO-Gruppe Kalorien- und Proteinvorgaben signifikant schlechter erfüllt werden können. Von den Autoren werden als ursächliche Gründe dafür unter anderem langsamere Kalorienzufuhr, längere Pausen, Prozeduren und hämodynamische Instabilitäten genannt [27].

Eine weitere retrospektive Studie mit 203 VV-ECMO-Patienten zeigte ebenfalls, dass in etwa einem Drittel der Tage ein Kalorien- bzw. Proteindexit verzeichnet wurde. Eine schwerwiegende Organdysfunktion ging mit einem höheren Kaloriendefizit einher. Mit knapp 40% waren die Hauptursache für die inadäquate Kalorienzufuhr medizinische Prozeduren, an zweiter Stelle gastrointestinale Motilitätsstörungen mit etwa 20% [40].

Im Rahmen einer prospektiven Studie mit 107 ECMO-Patienten konnte beobachtet werden, dass es zu erheblichen Unterbrechungen der enteralen Ernährung kommt, wobei eine mediane Dauer von 8 Stunden pro Unterbrechung aufgezeichnet wurde. Die häufigsten Gründe für eine Ernährungspause waren auch hier diagnostische bzw. therapeutische Verfahren und gastrointestinale Motilitätsstörungen. Womöglich resultierte aus diesen Gründen ein Kalorien- und Proteindexit [58].

Daten einer retrospektiven Studie mit 41 VA-ECMO-Patienten zeigen, dass die Ernährungsziele in der ersten Woche weitaus schlechter erreicht wurden, als in der zweiten Woche. Im Median konnten erst 8 Tage nach Implantation 70% des

Ernährungsziels gedeckt werden. Als Ursachen wurden hierzu unter anderem die hämodynamische Instabilität der Patienten und Multiorganversagen angegeben [49].

Der kritische Zustand der ECMO-Patienten mit häufigen hämodynamischen Regulationsstörungen stellt laut aktueller Literatur eine besondere Herausforderung bei der Etablierung einer Nutrition dar [73].

Auch in unserer Studienpopulation konnten weniger als 5% der Patienten ihr Ernährungsziel (alleinige Betrachtung von enteral und parenteral zugeführter Kalorienmenge) erreichen. Erst die Nutzung additiver Kalorienquellen, insbesondere Propofol, führte dazu, dass über die Hälfte der Patienten die Nutritionsvorgabe erfüllten. Es resultieren in unserer Studienpopulation vor allem 3 Ursachen für das Kaloriendefizit: Die Unterbrechung für und während Prozeduren, hämodynamische Instabilitäten und gastrointestinale Motilitätsstörungen. Jene Punkte zeigen sich ebenfalls in allen anderen Arbeiten. Einen Ansatz zur Behebung dieser Problematik könnten standardisierte Ernährungsprotokolle liefern, mit denen die Ernährungsziele der Patienten verlässlicher und in ausreichendem Maße erreicht werden. Gerade durch die Hilfe der Protokolle sollte es gelingen, dass möglichst früh die Ernährungsvorgaben weitestgehend erfüllt werden. Des Weiteren kann die Verwendung von postpylorischen Sonden sinnvoll sein, damit die Zufuhr während medizinischer Prozeduren nicht zwingend gestoppt werden muss und unabhängig von gastralen Motilitätsstörungen enteral fortgeführt werden kann.

Bezüglich eines Überlebensvorteils konnte eine retrospektive Studie zeigen, dass überlebende ECMO-Patienten mehr Kalorien erhielten und ein Erreichen des Ernährungsziels zu über 80% mit einem signifikant gesteigerten Überleben assoziiert war [37].

Die retrospektive Studie von Park et al. konnte hierzu ebenfalls zeigen, dass bereits eine Steigerung der verabreichten Kalorienmenge von 10% des Ernährungsziels über 8-14 Tage die 90-Tage-Mortalität bei VA-ECMO Patienten um etwa 18% senken kann [49].

Andere Autoren zeigen jedoch keinen Überlebensvorteil durch das bessere Erreichen des Ernährungsziels [39][40]. MacGowan et al. untersuchten jedoch lediglich VV-ECMO Patienten mit ausschließlich akuter respiratorischer Insuffizienz. Zudem wurden die Patienten lediglich auf die intrahospitale und die 6-Monate-Mortalität untersucht, sodass eine Ausweitung auf das gesamte ECMO/ECLS-Behandlungsspektrum und das Langzeitüberleben schwierig ist. In unserer Studie untersuchten wir auch das Überleben

nach einem Jahr und bezeichnen es aufgrund der hohen Primärsterblichkeit sowie der hohen Morbidität der Patienten als Langzeitüberleben. Im Gegensatz zu den limitierten Patientenzahlen der zuvor diskutierten Untersuchungen konnten wir eine deutlich höhere Patientenzahl und eine höhere Diversität an Primär Diagnosen einschließen. Auch in dieser von uns untersuchten Kohorte erweist sich das Erreichen einer höheren Kalorienzufuhr als günstig.

Momentan existiert nur eine geringe Datenlage zu Überlebensvor- oder -nachteilen von höherer Kalorienzufuhr bei ECMO-Patienten. In unserer Studie zeigt sich ein möglicher Überlebensvorteil (bezogen auf 30 Tage und 1 Jahr) mit besserem Erreichen des Ernährungsziels. Weiterhin zeigt sich in unserer Studie eine geringere Mortalität der VV-ECMO Patienten im Vergleich zu VA-ECMO Patienten. Hierbei ist nicht nur die Grundmorbidität der ECMO/ECLS-Gruppen unterschiedlich, sondern vor allem auch das Erreichen der Ernährungsvorgaben innerhalb der ECMO/ECLS-Gruppen, das für Überlebende in beiden Gruppen besser war. Das zeitigere und umfassendere Erreichen der Ernährungsvorgaben in der ECMO-Gruppe im Vergleich zur ECLS-Gruppe kann aus der frühen hämodynamischen Stabilität derselben resultieren. Eine Normalisierung mittels Matching hinsichtlich der Komorbiditäten scheint aufgrund der unterschiedlichen klinischen Anforderungen und Therapievorgaben beider Gruppen nicht zielführend. Eine vergleichende Datenlage hierzu existiert in der Literatur zurzeit nicht. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass aus dem Erreichen des Ziels einer kalkulierten Kalorienzufuhr schon in der Akutphase ein möglicher Überlebensvorteil resultieren könnte. Insbesondere Patienten mit einer schwerwiegenden Organdysfunktion könnten deutlicher profitieren, da hier ein höheres Kaloriendefizit ersichtlich ist.

### **4.1.2 Ernährung bezogen auf einzelne Erkrankungsphasen**

In unserer Studie wurden die Einflüsse der Ernährung aufgetrennt nach den einzelnen Erkrankungsphasen für jeden Abschnitt gesondert analysiert. In dieser Form stellt unsere Studie ein Pilotprojekt dar, da bisher keine Vergleichsarbeit vorliegt. Der Theorie folgend sind die metabolischen Bedürfnisse je nach Erkrankungsphase unterschiedlich. So liegt anfangs eine katabole Stoffwechsellage vor, die sich im Verlauf in eine anabole Phase wandelt.

Bezüglich des 30-Tage-Überlebens zeigt sich im Hinblick auf die enterale Ernährung über alle Phasen hinweg sowohl für die verabreichte Gesamtanzahl in Kilokalorien als auch für die gegebene Menge pro Tag und Kilogramm Körpergewicht ein Überlebensvorteil bei höherer Zufuhr. Für parenterale Ernährung zeigt sich nur ein Überlebensvorteil für die verabreichte Menge/kg Körpergewicht/Tag. Insbesondere enterale Ernährung scheint im Hinblick auf das Überleben der Patienten vorteilhaft. Der parenterale Zugangsweg kann jedoch im Falle einer Kontraindikation für die enterale Nutrition als Alternative gleichermaßen zu einem besseren Überleben beitragen.

Des Weiteren zeigt sich bei der Gegenüberstellung von enteraler zu parenteraler Ernährung ein Überlebensvorteil für die katabole Phase (Tag 3-7) bei einem erhöhten Anteil an enteral zugeführter Kalorienmenge. Dies könnte zum einen daran liegen, dass die enterale Ernährungsform als physiologischer gilt und zum anderen durch den enteralen Verdauungsvorgang Hyper- oder Hypoglykämien vergleichsweise seltener auftreten.

Es liegen Daten vor, dass bei adipösen, gesunden Probanden die intravenöse Gabe von Fettlösungen die Blutglukosekonzentration entscheidend senkt, während der Insulinspiegel davon unberührt bleibt. Hingegen hat oral zugeführtes Fett erhöhte Insulinkonzentrationen zur Folge, ohne Auswirkungen auf den Glukosespiegel [19].

In einer Folgestudie konnte gezeigt werden, dass die intravenöse Fettapplikation bei gesunden, adipösen Probanden zu erhöhten Spiegeln an freien Fettsäuren im Blut und zu erhöhten systolischen und diastolischen Blutdruckwerten führt. Die Kombination aus intravenöser Fett- und Zuckerlösung löste genannte Effekte nicht aus [18].

Auch wenn die Daten nicht unmittelbar auf ECMO-Patienten übertragbar sind, können erhebliche Blutzuckerschwankungen bei intravenöser Fett- beziehungsweise

Zuckerapplikation nicht ausgeschlossen werden. Weitere Vergleichsarbeiten existieren hierzu nicht.

Da in unseren Ergebnissen ein erhöhter Anteil an enteraler Ernährung in der katabolen Phase ein besseres Überleben begünstigt und für alle Phasen eine Reduktion der Mortalität bei höherer Kalorienmenge resultiert, scheint die Etablierung einer ausreichenden enteralen Ernährung über alle Erkrankungsphasen hinweg empfehlenswert. Es bedarf jedoch weiterer prospektiver Untersuchungen, um diese Primärdaten zu bestätigen.

### **4.1.3 Enteral oder parenteral?**

Aktuell besteht Konsens zu einer frühen Etablierung einer enteralen Ernährung und bei unzureichendem Erreichen des Ernährungsziels zu einer Ergänzung mittels parenteraler Ernährung, um eine Malnutrition zu verhindern [29].

Bei einer schwachen Evidenzlage insgesamt gibt es einige Studien, die eine frühe Etablierung der enteralen Ernährung als sicher bezeichnen. Im Rahmen prospektiver Untersuchungen mit 553 kardiochirurgischen Intensivpatienten konnte gezeigt werden, dass ein Erreichen von >70% Ernährungstoleranz (in der Studie definiert als zugeführte Kalorienmenge / angestrebte Kalorienmenge) mit ausschließlich enteraler Applikation von Kalorien bei allen Patienten bereits innerhalb der ersten Woche möglich ist. Jedoch wurden innerhalb der Studie nur 7 VA-ECMO-Patienten untersucht, sodass die Gesamtdaten nur unzureichend auf diese Subgruppe übertragbar sind [74].

Scott et al. zeigten bei einer ebenfalls limitierten Zahl von 27 VV-ECMO-Patienten, dass der frühe Beginn der enteralen Ernährung in den ersten 24 bis 36 Stunden der ECMO-Therapie zu keinen relevanten Intoleranzen führt und mit einer ausreichenden Sicherheit verbunden ist. Es wurden dabei keine durch die enterale Ernährung verursachte Komplikationen beobachtet. 75% der Patienten wurden innerhalb der ersten 24 Stunden und 95% innerhalb von 48 Stunden prokinetisch behandelt [66].

Eine retrospektive Studie beobachtete hierzu immerhin 86 Patienten, von denen 31 eine VA-ECMO bei kardiogenem Versagen und 55 eine VV-ECMO erhielten. Sämtliche Patienten wurden vorzugsweise enteral und mit frühem Beginn ernährt. Lediglich 33 Patienten entwickelten innerhalb der ersten 5 Tage eine relevante Unverträglichkeit,

welche bei 20 Patienten mit Prokinetika ausreichend kontrolliert werden konnte. Im Verlauf wurde bei 18 Patienten aufgrund unzureichender enteraler Toleranz eine parenterale Unterstützung notwendig. Zwischen der VV- und der VA-ECMO-Gruppe existierten bezüglich der Intoleranzen keine Unterschiede [15].

Weitere retrospektive Daten zeigen andererseits, dass der frühe Beginn einer enteralen Ernährung bei ECMO-Patienten auch als Bolusgabe gut toleriert wurde und zu einem Mortalitätsvorteil beitragen kann [37], oder zu einer signifikant niedrigeren Krankenhaus- und 28-Tage-Mortalität führt [45].

Der Vorteil einer frühen enteralen Ernährung scheint dadurch gegeben, dass hierdurch das Immunsystem besser stimuliert und die Rate an nosokomialen Infektionen reduziert werden kann [17].

Obwohl die enterale Ernährung Vorteile aufweist, bleibt die Unterernährung als weiteres Problem relevant [1], sodass eine additive parenterale Ernährung sinnvoll erscheinen kann.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass vor allem bei der Erhöhung der enteral zugeführten Kalorienmenge ein Mortalitätsvorteil resultiert. Daher stützen unsere Ergebnisse die bestehende Datenlage, jedoch an einem insgesamt deutlich größeren Kollektiv reiner ECMO/ECLS-Patienten. Die frühe enterale Ernährung bei ECMO-Patienten anzustreben und bei Kaloriendefiziten mit parenteraler Ernährung zu ergänzen scheint einen Überlebensvorteil zu ermöglichen, wobei unsere Daten aufgrund des retrospektiven Charakters keine exakte Dosisempfehlung oder die Bestimmung eines Verhältnisses von parenteraler zu enteraler Ernährung zulassen. Die Gabe von Prokinetika könnte einen möglichen Lösungsansatz bei initialer Intoleranz darstellen, ebenso scheint die frühzeitige Etablierung einer postpylorischen Nahrungsapplikation sinnvoll.

#### **4.1.4 Applikation medikamentöser Kalorienäquivalente**

Propofol wird in der intensivmedizinischen Therapie umfassend eingesetzt. Hieraus resultiert eine „Ernährung“ mit einem metabolisch relevanten ausschließlichen Lipidgehalt. Es ist insofern von Interesse, ob hierdurch die Nahrungszusammensetzung insgesamt und auch das Überleben beeinflusst wird.

In unseren Ergebnissen zeigt sich ein Überlebensvorteil bei hoher Propofoldosis in der Ebb- und katabolen Phase, der gegebenenfalls vom Effekt der Ernährung abzuleiten ist. Der Überlebensvorteil ist hier nicht direkt auf das Propofol zurückzuführen, sondern dadurch zu erklären, dass die Patienten mit hoher Propofoldosis ihr Ernährungsziel deutlich besser erfüllen, da bei verlängerter Sedierung auch von einer höheren Morbidität ausgegangen werden kann.

Aktuell gibt es keine Studien, welche den Einfluss von Propofol auf das Überleben von ECMO-Patienten selektiv untersucht haben.

Eine retrospektive Studie untersuchte die Gabe von Propofol bei 687 Intensivpatienten. Es zeigte sich hierbei, dass Propofol in den ersten Tagen des Aufenthaltes bis zu 100% der Ernährung und im weiteren Verlauf weiterhin einen erheblichen Anteil zum Ernährungsziel beiträgt. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass der hohe Anteil an Fett in der Ernährung bei überlebenden Patienten zu einer verlängerten Beatmungszeit führte. Effekte auf die Mortalität wurden nicht angegeben [7].

Eine weitere retrospektive Studie mit 370 Intensivpatienten konnte ebenfalls zeigen, dass das Propofol einen großen Anteil zur Ernährung beiträgt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Propofolgabe im Hinblick auf das Erreichen des Ernährungsziels. Auch in dieser Studie ergaben sich keine signifikanten Einflüsse auf das Gesamtüberleben. Im Gegensatz zu oben genannter Studie konnte hier kein Zusammenhang zwischen Propofolgabe und Beatmungszeit gefunden werden [23].

Daten von Intensivpatienten lassen sich nicht unmittelbar auf Patienten mit einer ECMO-Therapie übertragen. Es zeigt sich aber überlappend mit unseren Ergebnissen, dass Propofol einen wesentlichen Anteil an der Nutrition hat. Dennoch sollte man beachten, dass mit Propofol nicht unerhebliche Mengen an ausschließlichem Fett appliziert werden und das Risiko ektopter Fettablagerungen besteht. In unseren Untersuchungen zeigte sich keine fett-ernährungsassoziierte Oxygenator-dysfunktion (siehe 4.2 Oxygenator), jedoch

haben wir keine Daten zur Membranfunktionalität in Abhängigkeit der Lipidapplikation aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Untersuchung durchführen können. Ein Ernährungsschema muss die Gabe von Propofol und die damit zugeführten Fettanteile berücksichtigen, um die restliche Nutrition hierauf abzustimmen, damit eine übermäßige Zufuhr von Lipiden vermieden wird. Eine direkte Nutzung von Propofol als Ernährungslösung ist hieraus nicht abzuleiten und aufgrund des Wirkungsprofils sowie der „proteinfreien Zusammensetzung“ nicht zu empfehlen.

#### **4.1.5 Proteine**

Untersuchungen zur Proteinzufuhr an normosomen und adipösen Patienten mit einer VV-ECMO konnten zeigen, dass die aktuellen Empfehlungen für die Proteinzufuhr bei übergewichtigen Patienten aufgrund von vermehrten Raten an kataboler Stoffwechsellage zu niedrig sind [50]. Weitere Daten bestätigten die Ergebnisse auch für normosome Patienten mit einer VV-ECMO [51]. In den beiden Untersuchungen schieden adipöse Patienten signifikant mehr Harnstoff aus und wiesen damit einen höheren Proteinkatabolismus auf. Die Autoren schlossen auf die Notwendigkeit einer höheren kalkulierten Proteinsubstitution vor allem bei übergewichtigen Patienten [50][51].

Auch prospektive Daten beschreiben, dass ECMO-Patienten ihre Proteinziele signifikant weniger (etwa 34%) im Vergleich zu Intensivpatienten ohne ECMO-Therapie (etwa 55%) erreichen [27] und ein Proteindefizit unabhängig von der Form der Ernährung (enteral und/oder parenteral) entstehen kann [58]. Dabei erleiden VV-ECMO-Patienten mit schwerer Organdysfunktion umso höhere Proteindefizite [40].

Die Proteinzufuhr ist vor allem im Hinblick auf drohenden Muskelabbau im Rahmen einer katabolen Stoffwechsellage mit folgender Kachexie von Bedeutung. An 25 ECMO-Patienten wurde im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie der Muskelabbau mittels Ultraschall des Musculus Quadrizeps quantitativ gemessen. Es zeigten sich eine deutliche Verminderung des Querschnitts im Verlauf und eine Korrelation zwischen Muskelkraft und Mobilitätsrate mit den jeweils erhobenen Ultraschallbefunden [24]. Auch bei intensivpflichtigen Patienten ohne ECMO konnte ein früher, innerhalb der ersten Woche einsetzender Muskelabbau beobachtet werden, welcher im Rahmen eines Multiorganversagens zudem entscheidend höher war [55].

Wird bei Intensivpatienten ohne ECMO-Therapie ein Proteinziel von 80% oder mehr erreicht, ist es möglich, Morbidität zu senken und die Hospitalisierung zu reduzieren [44].

Bezüglich eines Überlebensvorteils bei entsprechender Proteinzufuhr existieren keine Studien mit ECMO-Patienten. In unserer Analyse zeigt sich, dass in allen Erkrankungsphasen sowohl für die Gesamtmenge als auch bezogen auf den Tag und auf das Körpergewicht ein deutlicher Überlebensvorteil zu verzeichnen ist, je höher die Proteinzufuhr liegt. Insbesondere wird dieser Effekt bereits in den frühen katabolen Phasen deutlich, in denen bisher der Proteinzufuhr geringere Bedeutung zugemessen wurde. Dies ist im Zusammenhang mit dem dadurch verminderten Abbau von körpereigenen Proteinen zur Gewinnung von Aminosäuren für die Energiebereitstellung und Glukosesynthese zu sehen.

In Zusammenschau ergibt sich aus unseren Daten, dass der Proteinanteil der zugeführten Kalorienmenge einen entscheidenden Einfluss auf das Gesamtüberleben ausübt. Man kann angesichts der aktuellen Daten davon ausgehen, dass ECMO-Patienten neben ihrem allgemeinen Kaloriendefizit gleichzeitig auch ein Proteindefizit aufweisen. Aufgrund der katabolen Stoffwechsellage ist davon auszugehen, dass der Proteinbedarf vor allem bei adipöseren Patienten unter Umständen höher liegt als bis jetzt angenommen, sodass die Zufuhr demnach angepasst werden sollte. Als Kontrollparameter kann hierzu die Ausscheidung von Harnstoff im Urin verwendet werden. Unsere Daten zeigen einen Überlebensvorteil bei erhöhter Proteinzufuhr über alle Erkrankungsphasen hinweg. Auch wenn für Intensivpatienten ein Überlebensvorteil bei besserem Erreichen des Proteinziels in der aktuellen Literatur beschrieben wird, existieren für ECMO-Patienten keine Vergleichsarbeiten. Unsere Daten können als Pilotdaten dienen, um in prospektiver Analytik eine Dosisfindung und die Definition eines Zeitplans abzuleiten, deren Generierung aus retrospektiven Daten nicht möglich ist. Vorläufig scheint die Substitution eines ausreichend hohen Proteinanteils einen Überlebensvorteil zu ermöglichen, indem ein Proteinkatabolismus mit rapidem Muskelabbau vermindert wird.

## 4.2 Oxygenator

Laut aktueller Studienlage ist die Thrombose innerhalb der ECMO-Strombahn und insbesondere von Oxygenatoren ein relevantes Problem. Es wird angenommen, dass etwa 1/3 der ECMO-Patienten im Verlauf der Therapie auf einen Wechsel des Oxygenators angewiesen sind. Mit der Bestimmung des sogenannten Oxygenator-Blutvolumens, welches bei einer zunehmenden Fehlfunktion abnimmt, ist mittlerweile eine zuverlässige Bestimmung eines möglichen Thromboseprozesses realisierbar [33].

Eine der Hauptgründe für einen Oxygenatorwechsel ist die Thrombose durch Fibrinablagerungen. Die Aktivierung der Plättchenaggregation mit nachfolgender Fibrinbildung wird als eine der Ursachen für die thrombotisch bedingte Schädigung angesehen [64].

Laut aktueller Datenlage wird vermutet, dass die intravenöse Gabe von Fettemulsionen zu einer vermehrten Rate an Thrombosen führen kann. So zeigen eine *in vitro* Studie und eine prospektive klinische Studie an Neugeborenen einen Zusammenhang zwischen der intravenösen Gabe von fetthaltigen Lösungen und dem erhöhten Auftreten von Koageln in der Flussbahn von VA-ECMOs [35]. In der *in vitro* Studie wurden allerdings 20%ige Lipidlösungen verwendet. Diese sind im aktuellen klinischen Einsatz heute unüblich, sodass bei unseren Patienten durchschnittlich deutlich niedrigprozentigere Lösungen verwendet wurden.

Des Weiteren ist von einer *in vitro* und einer prospektiven Studie an pädiatrischen Patienten bekannt, dass aufgrund der erhöhten Thromboseraten eine Gabe von fetthaltigen Emulsionen über einen gesonderten venösen Schenkel erfolgen sollte, um der Bildung von Koageln entgegenzuwirken [5][6].

Unsere Patienten zeigen im Gegensatz zu pädiatrischen Patienten geringe Zugangsprobleme. Hierdurch wurde in keinem der Fälle eine Applikation über die ECMO/ECLS-Zuflüsse notwendig, sodass im Oxygenator zu keinem Zeitpunkt suprasystemische Konzentrationen der Ernährungslösung bestanden. Die Vergleichbarkeit mit der pädiatrischen Patientenkohorte ist daher nicht unmittelbar möglich.

Aufgrund der Tatsache, dass in unserer Studie die parenterale Ernährung keinen Einfluss auf die Frequenz des Oxygenatorwechsels zeigte, untersuchten wir zusätzlich einen

möglichen Einfluss der verabreichten Menge von Propofol. Da Propofol in einer fetthaltigen Emulsion appliziert wird, ist zu beachten, dass im Rahmen der Sedierung von Patienten ein nicht unbeachtlicher Teil an Fett zugeführt wird. Dies lässt die Frage offen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Propofolgabe und einer Oxygenatorfehlfunktion aufgrund einer Fettablagerung gibt.

In unserer Studienpopulation konnte kein signifikanter Unterschied in der absolut verabreichten Menge von Propofol in den Gruppen mit und ohne Oxygenatorwechsel festgestellt werden. Betrachtet man die gegebene Menge pro Tag, zeigt sich ebenfalls kein entscheidender Unterschied zwischen den Gruppen.

Retrospektive Untersuchungen zu diesem Thema konnten zeigen, dass im Hinblick auf die Oxygenator-Laufzeit sowie laborchemische Parameter (Triglyceride, Fibrinogen etc.) keine signifikanten Unterschiede zwischen Propofol und Midazolam bestehen [34].

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie zeichneten die Autoren paradoxerweise eine signifikant längere Lebensdauer der Oxygenatoren bei Patienten mit Propofolgabe auf, als bei Patienten ohne Propofol. Des Weiteren lag die verabreichte Dosis von Propofol in der Gruppe mit Oxygenatorwechsel deutlich niedriger als in der Gruppe ohne Wechsel [26].

Obwohl die Bildung von Thromben in Zusammenhang mit der Applikation von Fettemulsionen eine Gefahr darstellt und die Oxygenatorfunktion dadurch beeinträchtigt werden müsste, scheint die Verwendung von Propofol dennoch keinen negativen Einfluss auf die technische Apparatur des Oxygenators auszuüben. Die Ergebnisse unserer Studie zeigen sich in diesem Punkt im Konsens mit der aktuellen Literatur.

Die Gründe für die niedrigen Komplikationsraten in unserer Studie könnten sich daraus ergeben, dass überwiegend 2%iges Disoprivan verwendet wurde, welches in Relation zum Propofolgehalt (welches zur Sedierung benötigt wird) weniger Fettanteil enthält als das 1%ige. Zudem konnte eine in vitro Studie belegen, dass Propofol eine hemmende Wirkung auf die Plättchenaggregation ausübt [9], was erklären könnte, warum es keinen signifikanten Unterschied in der verabreichten Menge an Propofol in unseren Gruppen jeweils mit und ohne Oxygenatorwechsel gibt.

In unseren Ergebnissen besteht zudem eine signifikant höhere Menge an enteral zugeführter Kalorienmenge in der Gruppe mit einem Wechsel des Oxygenators. Bei

fehlender Signifikanz für die verabreichten Mengen an parenteraler Ernährung und Propofol im Hinblick auf die Oxygenatorfunktion muss die Bedeutung der Menge und der Art der enteralen Ernährung in Folgeuntersuchungen prospektiv adressiert werden. Zu diesem Themengebiet gibt es in der aktuellen Literatur keine vergleichbaren Arbeiten. Eine prospektiv angelegte Studie sollte an genutzten Oxygenatoren auf Beschädigungen und Ablagerungen abhängig von der Ernährung analysieren. Vor allem Letzteres könnte einen Aufschluss darüber geben, welche Bestandteile sich in welcher Form an der Membran absetzen.

### **4.3 Blutgasanalyse und Beatmungsparameter**

Bei Betrachtung der Beatmungsparameter konnten wir darstellen, dass eine lungenprotektive Beatmungseinstellung mit geringeren Spitzen- und Unterstützungsdrücken auch an der ECMO/ECLS in der Gruppe der Überlebenden häufiger angewendet wurde. Diese Beobachtung deckt sich mit der gegenwärtigen Studienlage, welche eine Assoziation von einem höheren Supportdruck mit erhöhter Mortalität [8] und eine Verminderung der Kurzzeitmortalität durch protektive Beatmung bei Patienten mit ARDS suggeriert [53]. Eine randomisiert-kontrollierte Studie konnte in Bezug auf die Beatmung unter ECMO-Therapie zeigen, dass durch eine protektivere Beatmungseinstellung Traumata der Lunge reduziert werden können [61].

Ein interessantes Ergebnis unserer Studie ist die Neigung der 1-Jahres-Überlebensgruppe zu einer signifikant alkalotischeren Stoffwechsellage über den gesamten Therapieverlauf und somit erhöhter Mortalität bei zunehmender Azidose. Für die Verwendung der VA-ECMO bei kardiogenem Schock zeigt sich laut aktueller Literatur eine umso höhere intrahospitale Sterblichkeit, je niedriger die Bicarbonatkonzentration mit Tendenz zur azidotischen Stoffwechsellage zum Implantationszeitpunkt ist [28]. Ein ähnliches Ergebnis erbrachte eine retrospektive Studie, in welcher Patienten nach einer extrakorporal unterstützten kardiopulmonalen Reanimation ein besseres Überleben verzeichneten, je höher der pH-Wert lag [2].

Die BGA eines an der ECMO angeschlossenen Patienten kann exogen durch Änderung der jeweiligen Gasflüsse oder der Atemfrequenz an der Beatmungsmaschine modifiziert, dysreguliert oder korrigiert werden. Eine engmaschige Korrektur einer Azidose kann hierbei den Verlauf günstig beeinflussen.

## 4.4 Patientencharakteristika

### 4.4.1 Alter & Verweildauer

Unsere Kohorten umfassen eine hohe Altersspanne. Die natürliche Sterblichkeit korreliert mit einem erhöhten Lebensalter. Ein vergleichbares Ergebnis zeigte ebenfalls eine Studie von Karagiannidis et al. aus dem Jahre 2016 [30].

Wir sehen jedoch einen positiven Einfluss einer adäquaten Ernährung in allen Altersstufen. Diese Daten sind bisher ausschließlich im pädiatrischen Patientengut belegt und für adulte Patienten unter Assisttherapie bisher nicht vorliegend.

Der Altersdurchschnitt in der Gruppe mit pulmonaler Indikation liegt signifikant unter dem der Gruppe mit kardialer Indikation, was daran liegt, dass es sich bei ECMO-Patienten meistens um durchschnittlich jüngere Patienten, überwiegend mit der Diagnose ARDS handelt. Patienten mit einer ECLS benötigen unter anderem eine Unterstützung des Herzens und weisen daher auch vermehrt kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie oder Diabetes mellitus auf, welche eher in die Kategorie der chronischen Krankheiten mit einem Auftreten vorwiegend im fortgeschrittenen Alter gehören [60].

Vergleichsweise liegt in der IJÜ-Gruppe für die Verweildauer im Krankenhaus bzw. auf der Intensivstation sowie für die Beatmungsdauer ein viel höherer Wert als in der K-IJÜ-Gruppe vor. Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Patienten mit letalem Ausgang meist innerhalb der ersten Tage anhand eines fulminanten Verlaufs verstorben sind. So durchlaufen Patienten, welche die erste kritische Phase überstehen, eine längerfristige anabole postakute Aufbauphase mit dementsprechend prolongiertem Verlauf. Aufgrund des sehr positiven Verlaufs der Überlebenskurve nach der Entlassung scheint die kritische erste Phase einen entscheidenden Anteil an dem weiteren Überleben zu tragen, da die Patienten, welche diese überstehen, im Verlauf mit einer eher guten Prognose rechnen können.

#### 4.4.2 Überlebensraten

Die Überlebensraten für ECMO/ECLS-Patienten variieren von Studie zu Studie teilweise sehr stark. So lassen sich in aktuellen Arbeiten Zahlenangaben von 39% für das 6-Monate-Überleben [20] über 29,8% für das 1-Jahres-Überleben [75] und gerade einmal 34% für die Lebendentlassungsrate finden [76]. Eine große retrospektive Studie mit über 18.000 Patienten zeigte eine Gesamtmortalitätsrate von 50,2% für Patienten mit ECLS [63]. Ein weiteres Review berichtet über Mortalitätsraten zwischen 26 und 58% für ARDS-Patienten [48].

Mit einer 30-Tage-Überlebensrate von 54% und einer 1-Jahres-Überlebensrate von 36% liegen die Daten unserer Studie im vergleichbaren Bereich.

Auffällig zeigt sich, dass nach der Entlassung der Patienten unserer Studie die Überlebenskurve weitestgehend stabil bleibt und die Mortalität ab diesem Zeitpunkt auf einem niedrigen Niveau liegt. Die Rehospitalisierungsrate für ECLS-Patienten liegt laut aktuellen Daten bei etwa 20% für die ersten 90 Tage nach Entlassung [63].

Dies zeigt, wie wichtig das optimale Patientenmanagement innerhalb der Akutphase ist, da dies das weitere Überleben entscheidend prägt und die hohe Mortalität in der ersten Phase der jeweiligen Erkrankung begründet zu sein scheint. So unterlagen in unserer Studie 87 von insgesamt 187 verstorbenen Patienten einem letalen Ausgang innerhalb der ersten 7 Tage, was einen Anteil von 46,52% ausmacht. Für die Nutzung der ECMO in Deutschland liegt laut einer Studie von Karagiannidis et al. eine besonders hohe intrahospitale Mortalität innerhalb der ersten 48h vor [30].

Des Weiteren zeigt sich bei unseren ECMO-Patienten im Vergleich zur ECLS-Gruppe zusätzlich zum positiven Überleben nach der Entlassung eine sogar noch niedrigere Mortalität. Dieser Unterschied könnte, mit Bezug auf die bereits oben genannte Studie, aufgrund der kardiovaskulären Vorbelastung der ECLS-Patienten erklärt werden, da ein kardiogener Schock laut jener Studie mit der höchsten Sterblichkeitsrate behaftet war [63].

### 4.4.3 Sterbegrund

Die von uns belegte höhere kardial bedingte Sterblichkeit in der Gruppe der ECLS-Patienten ist typisch und findet sich auch in anderen Arbeiten, da die Indikation für eine VA-ECMO vor allem kardiale Erkrankungen wie zum Beispiel ein kardiogener Schock darstellen [78].

Im Umkehrschluss ist der Tod aus pulmonalen Gründen in der VV-ECMO Gruppe relativ gesehen wahrscheinlicher, da eines der Hauptgründe für den Einsatz einer VV-ECMO das ARDS darstellt und somit die Patienten dieser Gruppe vor allem an einer Schädigung der Lunge leiden [56].

Die schwerwiegendste Komplikation eines Intensivpatienten mit ECMO/ECLS bleibt jedoch das Multiorganversagen, welches in unserer Probandengruppe mit 44,4% den Hauptanteil an möglichen untersuchten Todesursachen trägt. Hierzu konnte bereits gezeigt werden, dass ein Multiorganversagen, ein erhöhter SOFA-Score (>18) und auch ein niedriger Hämoglobingehalt (<10g/dl) zu einer vermehrten 30-Tage-Sterblichkeit von ECMO-Patienten führen [10].

Basierend auf den oben genannten Studien steht ebenfalls die Verhinderung des Multiorganversagens an erster Stelle. Hieran anknüpfend ist eine ausreichende und balancierte Ernährung ein essenzieller Faktor zur Bereitstellung von Energieressourcen, Inflammationsreduktion und zum Erhalt der Immunkompetenz. Diese Mechanismen können die Aufrechterhaltung der einzelnen Organfunktionen verbessern.

## 4.5 Stärken und Limitationen

Die Aussagekraft unserer Studie ist zwar durch das retrospektive Design limitiert, jedoch findet sich eine sehr große Anzahl mit 247 ECMO-Patienten vor. Im Vergleich zu anderen Studien, die im Mittel etwa 100-150 Patienten inkludieren, ist die Repräsentativität unserer Studie dadurch höher. Darüber hinaus wird durch den Charakter einer all-comers Untersuchung der Selektionsbias reduziert und ein Bild der realen klinischen Therapie gezeichnet. Die erschreckenden Daten zur geringen Effektivität der Ernährungstherapie zeigen ein deutlich niedrigeres Niveau, als es zum Beispiel in Studien mit steter Kontrolle der Ernährung erreicht wird. Zu den weiteren Stärken unserer Studie zählt die im Detail aufgeteilte Betrachtung der Ernährung nach einzelnen Erkrankungsphasen und bezogen auf Kilogramm Körpergewicht und Tag sowie die Analyse von Nahrungskomponenten und der Zufuhr von alternativen medikamentösen Ernährungsäquivalenten.

Die Form einer detaillierten Betrachtung der jeweils einzelnen Bestandteile und Phasen der Ernährung von ECMO-Patienten ist bisher in der Literatur nicht gegeben. Darüber hinaus sind die Verknüpfungen des medizinischen Überlebens von Patienten und der medizintechnischen Integrität von ECMO-Systemen durch den Faktor Ernährung bisher nicht untersucht. In die Zukunft schauend sind jedoch prospektive randomisiert kontrollierte Studien notwendig, um unsere Aussagen abschließend zu bestätigen und Dosisfindungen sowie Zeitplanabschätzungen treffen zu können. Dennoch kann man bereits zusammenfassen, dass ein Ernährungsprotokoll zur kontrollierten Durchführung und der Berechnung der verabreichten Kalorienmenge notwendig ist, um die vorgegebenen Ziele ausreichend zu erfüllen. Somit kann für ein Patientenkollektiv mit sehr hoher Mortalität ein Überlebensvorteil herausgearbeitet werden.

## 4.6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Die Ernährung von adulten ECMO-Patienten, welche eine hohe Gesamtmortalität aufweisen, bleibt ein weitestgehend unerforschtes Themengebiet, weshalb im Gegensatz zu pädiatrischen Patienten für Erwachsene lediglich Empfehlungen aus den Daten für Intensivpatienten ohne ECMO-Therapie abgeleitet werden.

ECMO/ECLS-Patienten unserer Kohorte, die überleben, erreichen ihr Ernährungsziel zu höherem Grad, allerdings ist das Erreichen einer adäquaten Ernährung in diesen komplex erkrankten Patienten insgesamt anspruchsvoll. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die frühe Etablierung einer überwiegend enteralen Ernährung mit höheren Raten an Kalorienzufuhr über alle Erkrankungsphasen hinweg in Überlebenden besser gelungen ist. Der frühe Beginn einer enteralen Ernährung scheint dabei sicher und weitestgehend komplikationslos möglich. Eine Substitution mittels parenteraler Ernährung erscheint sinnvoll.

Neben dem Kaloriendefizit besteht bei einem großen Teil der ECMO/ECLS-Patienten gleichzeitig ein Proteindefizit, weshalb die Zusammensetzung der Ernährung einen ausreichenden Proteinanteil berücksichtigen sollte. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die erhöhte Zufuhr von Proteinen über alle Erkrankungsphasen hinweg bei Überlebenden höher war.

Als Sedativum wurde auf das lipophile Propofol zurückgegriffen, welches in seiner Lösung einen hohen Fettanteil beinhaltet. Eine entsprechende Kalkulation und Berücksichtigung der „Proteinfreiheit“ dieser Lösung scheint sinnvoll, ein Einsatz von Propofol als Ernährungslösung hingegen nicht.

Wir können keine ernährungsassoziierte Oxygenator dysfunktion in unseren Daten nachvollziehen, jedoch sehen wir eine Tendenz zu erhöhten Wechselraten in Relation zu enteral zugeführter Kalorienmenge bei insgesamt guter Systemintegrität und niedriger Komplikationsrate.

Patienten, die ein hohes Langzeitüberleben aufweisen, konnten systemunabhängig in allen Ernährungsphasen eine höhere Nahrungsmenge erhalten als Patienten, die verstarben.

## **5 Zusammenfassung/Abstract**

### **5.1 Deutsche Version**

**Einleitung:** Kritisch kranke Patienten mit ECLS oder ECMO erleiden eine eingeschränkte Prognose. Ernährung ist während des Intensivaufenthaltes essenziell und beeinflusst das Überleben, jedoch sind spezifische Leitlinien vakant. Die Relevanz enteraler und parenteraler Ernährungsregime für das Überleben des Patienten und die medizintechnische Integrität des Unterstützungssystems ist weitgehend unbekannt.

**Methoden:** Patienten mit ECMO/ECLS wurden bezüglich enteraler und parenteraler Ernährung, Citrat-Substitution und der medizinischen Zufuhr von Ernährungsäquivalenten in der Ebb-, der katabolen und der anabolen Phase retrospektiv untersucht. Das Entwöhnen von der Unterstützung, intensivmedizinische Morbidität, das 30-Tage- und 1-Jahres-Überleben, die Mortalität, die Patientengenesung und die technische Integrität der Oxygenatoren wurden erfasst.

**Resultate:** 247 Patienten (64% männlich) mit veno-arterieller ECLS (akutes Herzversagen 71%) und veno-venöser ECMO (Lungenversagen 29%) wurden untersucht. Das mittlere Alter betrug 56,7 Jahre (18-87). Der mittlere BMI betrug 28,2 kg/m<sup>2</sup> mit 32% BMI>30 kg/m<sup>2</sup>. In 55% der Fälle war das Entwöhnen erfolgreich. Das 30-Tage-/1-Jahres-Überleben betrug 54%/36%. Überlebende erreichten in allen Ernährungsphasen eine höhere Kalorien- und Proteinzufuhr sowie einen höheren Anteil an enteraler Ernährung. Die erreichte Ernährungsmenge blieb deutlich unter dem Ernährungsziel durch parenterale und enterale Applikation. Lipophile Zubereitungen von Sedativa hatten daher einen bedeutenden Anteil an der frühen Ernährung. Es wurden nur 11 Oxygenatorwechsel notwendig. Eine enterale Ernährung wurde in diesen Fällen vorgenommen, eine ernährungsbedingte Ursache technischer Dysfunktion blieb unwahrscheinlich.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit ECMO/ECLS-Unterstützung weisen eine hohe Mortalität während des Aufenthalts auf der Intensivstation und nach Entlassung auf. Phasenspezifische, kalkulierte und stringente Ernährung sowie Proteinsubstitution verbessern das ECMO/ECLS-Überleben. Prospektive Analysen sollten Dosis- und Zeitplanfindung untersuchen.

## 5.2 Englische Version

**Objective:** Critical ill patients on ECLS or ECMO exhibit a poor prognosis. Nutrition is essential during ICU and determines outcome but specific guidelines are vacant. Nonetheless, defined data on nutrition of ECMO/ECLS-patients and relevance of enteral and parenteral regimes on outcome and technical integrity of ECMO/ECLS are lacking.

**Methods:** ECMO/ECLS-patients were investigated retrospectively for enteral and parenteral nutrition, citrate substitution and medical delivery of nutritional equivalents in Ebb-, catabolic- and anabolic-flow-phase. Weaning from support, ICU morbidity, 30-day-survival and one-year-survival, mortality, patient recovery and technical integrity of oxygenators were studied.

**Results:** 247 patients (64% male) with veno-arterial ECLS (acute cardiac failure 71%) and veno-venous ECMO (pulmonary decompensation 29%) were included. Mean age was 56.7 years (18-87). Mean BMI was 28.2 kg/m<sup>2</sup> with 32% BMI>30 kg/m<sup>2</sup>. In 55% ECMO/ECLS-weaning was successful. 30-day-/1-year-survival was 54%/36%. Survivors received higher caloric and protein intake with higher rates of enteral nutrition in all nutritional phases. The achieved amount of nutrition remained clearly under the goal for enteral and parenteral nutrition. Therefore, lipophilic preparation of sedatives held a larger share of the early nutrition. Only 11 oxygenator changes became necessary. An enteral nutrition was implemented in those cases but technical dysfunction related to nutrition remained unlikely.

**Conclusion:** Patients undergoing ECMO/ECLS-treatment exhibit high mortality during intensive care treatment and after discharge. Phase adopted, calculated and stringent nutrition as well as protein substitution improves ECMO/ECLS-survival. Prospective analysis should investigate dose- and time-schedule-findings.

## **6 Abkürzungsverzeichnis**

<b><u>Abkürzung</u></b>	<b><u>Erläuterung</u></b>
1JÜ	1-Jahres-Überleben
A.	Arteria
ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym / Angiotensin-Converting Enzyme
ACT	Aktivierete Koagulationszeit / Activated Clotting Time
ADP	Adenosindiphosphat
AKI	Aortenklappeninsuffizienz
AKS	Aortenklappenstenose
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMV	Atemminutenvolumen
aPTT	Partielle Thromboplastinzeit / activated Partial Thromboplastin Time
ARDS	Akutes Atemnotsyndrom / Acute Respiratory Distress Syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT	Angiotensin
BE	Basenexzess / Base Excess
BG	Beatmungsgerät
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa / zirka
cAVK	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
CCS	Canadian Cardiovascular Society
cmH <sub>2</sub> O	Centimeter Wassersäule
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung / Chronic Obstructive Pulmonary Disease
d	Tag
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
dl	Deziliter
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen

ECLS	Extrakorporale Lebensunterstützung / Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung / Extracorporeal Membrane Oxygenation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
et al.	und andere
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstofffraktion
γ-GT	Gamma-Glutamyltransferase
g	Gramm
h	Stunde
HDL	High Density Lipoprotein
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
ICU	Intensive Care Unit
IE	Internationale Einheiten
K-1JÜ	Kein 1-Jahres-Überleben
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
kJ	Kilojoule
l	Liter
LCT	Langkettige Fettsäuren / Long Chain Fatty Acids
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
μg	Mikrogramm
m	Meter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MCT	Mittelkettige Fettsäuren / Medium Chain Fatty Acids
mg	Milligramm
min	Minute
MKI	Mitralklappeninsuffizienz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol

mosmol	Milliosmol
n	Anzahl
NYHA	New York Heart Association
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
PA	Phasenadaptiert
PaCO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
PaO <sub>2</sub>	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEEP	Positiv-End-Expiratorischer Druck / Positive End-Expiratory Pressure
Pmax	Maximaler Beatmungsdruck
PMP	Polymethylpenten
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
PP	Polypropylen
Psupp	Supportiver Beatmungsdruck
s	Sekunde
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment Score
TKI	Trikuspidalklappeninsuffizienz
V.	Vena
VA-ECMO	Veno-arterielle ECMO
vs.	versus
VV-ECMO	Veno-venöse ECMO
WHO	Weltgesundheitsorganisation / World Health Organization
Z. n.	Zustand nach

## **7 Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Schematische Darstellung einer ECMO/ECLS .....	3
<b>Abbildung 2:</b> Erkrankungsphasen kritisch kranker Patienten.....	6
<b>Abbildung 3:</b> Prozentuale Verteilung der einzelnen BMI-Gruppen .....	23
<b>Abbildung 4:</b> Anzahl der Todesfälle mit jeweiligem Grund .....	24
<b>Abbildung 5:</b> ECMO-Indikationsverteilung .....	28
<b>Abbildung 6:</b> BMI & adipöse Patienten vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben.....	30
<b>Abbildung 7:</b> Überlebensraten der ECMO- und ECLS-Gruppen .....	31
<b>Abbildung 8:</b> Enterale & parenterale Kalorien vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben ....	32
<b>Abbildung 9:</b> Gesamtkalorienmenge vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben.....	32
<b>Abbildung 10:</b> Kalkulierte Ernährungsziele vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben.....	33
<b>Abbildung 11:</b> Erreichen des Ernährungsziels vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben ....	33
<b>Abbildung 12:</b> Korrelation - Überleben nach Entwöhnung & Ernährung in kcal/d .....	34
<b>Abbildung 13:</b> Enterale Ernährung in kcal (PA) vs. 30-Tage-Überleben.....	35
<b>Abbildung 14:</b> Enterale Ernährung in kcal/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben.....	35
<b>Abbildung 15:</b> Parenterale Ernährung in kcal (PA) vs. 30-Tage-Überleben .....	36
<b>Abbildung 16:</b> Parenterale Ernährung in kcal/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben ..	36
<b>Abbildung 17:</b> Enterale + parenterale Ernährung in kcal/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben .....	37
<b>Abbildung 18:</b> Parenterale/enterale Ernährung in % (PA) vs. 30-Tage-Überleben.....	37
<b>Abbildung 19:</b> Propofol + Citrat in kcal (PA) vs. 30-Tage-Überleben.....	38
<b>Abbildung 20:</b> Zugeführte Proteinmenge vs. 30-Tage-Überleben .....	39
<b>Abbildung 21:</b> Totale Proteinmenge in g (PA) vs. 30-Tage-Überleben .....	39
<b>Abbildung 22:</b> Proteinmenge in g/kg KG/d (PA) vs. 30-Tage-Überleben .....	40
<b>Abbildung 23:</b> ECMO-Flussparameter vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben .....	40
<b>Abbildung 24:</b> Oxygenatorwechsel vs. 30-Tage- & 1-Jahres-Überleben.....	42

## **8 Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Klinische Basischarakteristika .....	15
<b>Tabelle 2:</b> Vorerkrankungen / kardiovaskuläres Risikoprofil .....	16
<b>Tabelle 3:</b> Kardiale Parameter & Vorerkrankungen.....	16
<b>Tabelle 4:</b> Pulmonale Parameter & Vorerkrankungen .....	16
<b>Tabelle 5:</b> Medikationsstatus .....	17
<b>Tabelle 6:</b> Krankenhaus-, Intensiv- und Beatmungsdauer vs. 1-Jahres-Überleben .....	23
<b>Tabelle 7:</b> Gaseinstellungen zu Beginn der ECMO-Therapie.....	25
<b>Tabelle 8:</b> Gaseinstellungen während der Mitte der ECMO-Therapie.....	25
<b>Tabelle 9:</b> Gaseinstellungen zum Ende der ECMO-Therapie .....	26
<b>Tabelle 10:</b> Intensivmedikation vs. 1-Jahres-Überleben .....	26
<b>Tabelle 11:</b> Analyse der Gerinnungsparameter vs. 1-Jahres-Überleben .....	27
<b>Tabelle 12:</b> Entwöhnungsraten der ECMO- und ECLS-Gruppen.....	28
<b>Tabelle 13:</b> Charakteristika der ECMO- und ECLS-Gruppen .....	29
<b>Tabelle 14:</b> Krankenhaus-, Intensiv- und Beatmungsdauer der ECMO- und ECLS-Gruppen .....	30
<b>Tabelle 15:</b> Erreichen des Ernährungsziels im Gesamtkollektiv.....	34
<b>Tabelle 16:</b> Erreichen des Ernährungsziels vs. 1-Jahres-Überleben .....	34
<b>Tabelle 17:</b> Oxygenatorwechsel mit jeweiliger Ursache.....	41
<b>Tabelle 18:</b> Verweildauern in Bezug auf einen Oxygenatorwechsel .....	41
<b>Tabelle 19:</b> Verabreichte Gesamtkalorien in Bezug auf einen Oxygenatorwechsel .....	42
<b>Tabelle 20:</b> Verabreichte Kalorienmenge/d in Bezug auf einen Oxygenatorwechsel....	42

## 9 Literaturverzeichnis

- [1] Bear DE, Smith E, Barrett NA. Nutrition Support in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Nutr Clin Pract*. 2018 Dec;33(6):738-746. doi: 10.1002/ncp.10211. Epub 2018 Oct 15. PMID: 30320417.
- [2] Bemtgen X, Schroth F, Wengenmayer T, Biever PM, Duerschmied D, Benk C, Bode C, Staudacher DL. How to treat combined respiratory and metabolic acidosis after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation? *Crit Care*. 2019 May 21;23(1):183. doi: 10.1186/s13054-019-2461-2. PMID: 31113473; PMCID: PMC6530035.
- [3] Betit P. Extracorporeal membrane oxygenation: quo vadis? *Respir Care*. 2009 Jul;54(7):948-57. doi: 10.4187/002013209793800402. PMID: 19558744.
- [4] Broman LM, Malfertheiner MV, Montisci A, Pappalardo F. Weaning from veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: how I do it. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(Suppl 5):S692-S697. doi: 10.21037/jtd.2017.09.95. PMID: 29732188; PMCID: PMC5911556.
- [5] Buck ML, Ksenich RA, Wooldridge P. Effect of infusing fat emulsion into extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Pharmacotherapy*. 1997 Nov-Dec;17(6):1292-5. PMID: 9399613.
- [6] Buck ML, Wooldridge P, Ksenich RA. Comparison of methods for intravenous infusion of fat emulsion during extracorporeal membrane oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2005 Nov;25(11):1536-40. doi: 10.1592/phco.2005.25.11.1536. PMID: 16232016.
- [7] Charrière M, Ridley E, Hastings J, Bianchet O, Scheinkestel C, Berger MM. Propofol sedation substantially increases the caloric and lipid intake in critically ill patients. *Nutrition*. 2017 Oct;42:64-68. doi: 10.1016/j.nut.2017.05.009. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28870480.

- [8] Chen Z, Wei X, Liu G, Tai Q, Zheng D, Xie W, Chen L, Wang G, Sun JQ, Wang S, Liu N, Lv H, Zuo L. Higher vs. Lower DP for Ventilated Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Emerg Med Int.* 2019 Jul 18;2019:4654705. doi: 10.1155/2019/4654705. PMID: 31396419; PMCID: PMC6668539.
- [9] Doğan IV, Ovalı E, Eti Z, Yaycı A, Göğüş FY. The in vitro effects of isoflurane, sevoflurane, and propofol on platelet aggregation. *Anesth Analg.* 1999 Feb;88(2):432-6. doi: 10.1097/00000539-199902000-00039. PMID: 9972770.
- [10] Elabbassi W, Aila FA, Chowdhury MA, Najib A, Zaid H, Michelin M, Nooryani AA. The impact of severity of initial illness, determined by SOFA score, and presence of anemia on outcomes among patients requiring Extra Corporal Membrane Oxygenation (ECMO) support: A single center experience. *Indian Heart J.* 2017 Nov-Dec;69(6):762-766. doi: 10.1016/j.ihj.2017.05.003. Epub 2017 May 12. PMID: 29174255; PMCID: PMC5717293.
- [11] Elke, G., Hartl, W., Kreymann, G., Adolph, M., Felbinger, T., Graf, T., Heer, G., Heller, A., Kampa, U., Mayer, K., Muhl, E., Niemann, B., Rümelin, A., Steiner, S., Stoppe, C., Weimann, A. & Bischoff, S. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. DGEM. 2018. [https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/LL\\_Klinische\\_Ernaehrung-compressed.pdf](https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/LL_Klinische_Ernaehrung-compressed.pdf). Letzter Zugriff: 16.03.2021.
- [12] Elke, G., Hartl, W., Kreymann, G., Adolph, M., Felbinger, T., Graf, T., Heer, G., Heller, A., Kampa, U., Mayer, K., Muhl, E., Niemann, B., Rümelin, A., Steiner, S., Stoppe, C., Weimann, A. & Bischoff, S. DGEM-Leitlinie: Klinische Ernährung in der Intensivmedizin – Kurzversion. DGEM. 2019. [https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/Elke\\_AINS%202019\\_DGEM%20LL%20short%20version.pdf](https://www.dgem.de/sites/default/files/PDFs/Leitlinien/Elke_AINS%202019_DGEM%20LL%20short%20version.pdf). Letzter Zugriff: 18.03.2021.

- [13] Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). ECLS Registry Report, International Summary - July, 2020. ELSO. 2020. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>. Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [14] Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases August, 2017. ELSO. 2017, Ann Arbor, MI, USA. [https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201\\_4.pdf](https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf). Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [15] Ferrie S, Herkes R, Forrest P. Nutrition support during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in adults: a retrospective audit of 86 patients. *Intensive Care Med.* 2013 Nov;39(11):1989-94. doi: 10.1007/s00134-013-3053-2. Epub 2013 Aug 16. PMID: 23949702.
- [16] Fonseca G, Burgermaster M, Larson E, Seres DS. The Relationship Between Parenteral Nutrition and Central Line-Associated Bloodstream Infections: 2009-2014. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018 Jan;42(1):171-175. doi: 10.1177/0148607116688437. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29505142; PMCID: PMC5568511.
- [17] García Vila B, Grau T. La nutrición enteral precoz en el enfermo grave [Early enteral nutrition in the critically-ill patient]. *Nutr Hosp.* 2005 Mar-Apr;20(2):93-100. Spanish. PMID: 15813392.
- [18] Gosmanov AR, Smiley DD, Peng L, Siquiera J, Robalino G, Newton C, Umpierrez GE. Vascular effects of intravenous intralipid and dextrose infusions in obese subjects. *Metabolism.* 2012 Oct;61(10):1370-6. doi: 10.1016/j.metabol.2012.03.006. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22483976; PMCID: PMC3738183.

- [19] Gosmanov AR, Smiley DD, Robalino G, Siquiera J, Khan B, Le NA, Patel RS, Quyyumi AA, Peng L, Kitabchi AE, Umpierrez GE. Effects of oral and intravenous fat load on blood pressure, endothelial function, sympathetic activity, and oxidative stress in obese healthy subjects. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Dec;299(6):E953-8. doi: 10.1152/ajpendo.00469.2010. Epub 2010 Oct 5. PMID: 20923960; PMCID: PMC3006255.
- [20] Guihaire J, Dang Van S, Rouze S, Rosier S, Roisne A, Langanay T, Corbineau H, Verhoye JP, Flécher E. Clinical outcomes in patients after extracorporeal membrane oxygenation support for post-cardiotomy cardiogenic shock: a single-centre experience of 92 cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017 Sep 1;25(3):363-369. doi: 10.1093/icvts/ivx155. PMID: 28575211.
- [21] Haller A. Enterale Ernährung mit Sonden [Enteral tube feeding]. *Ther Umsch.* 2014 Mar;71(3):155-61. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000497. PMID: 24568855.
- [22] Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *Ger Med Sci.* 2009 Nov 18;7:Doc17. doi: 10.3205/000076. PMID: 20049074; PMCID: PMC2795374.
- [23] Hastings J, Ridley EJ, Bianchet O, Roodenburg O, Levkovich B, Scheinkestel C, Pilcher D, Udy A. Does Propofol Sedation Contribute to Overall Energy Provision in Mechanically Ventilated Critically Ill Adults? A Retrospective Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2018 May;42(4):748-757. doi: 10.1177/0148607117721917. Epub 2017 Dec 12. PMID: 28800404.
- [24] Hayes K, Holland AE, Pellegrino VA, Mathur S, Hodgson CL. Acute skeletal muscle wasting and relation to physical function in patients requiring extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *J Crit Care.* 2018 Dec;48:1-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2018.08.002. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30118978.

- [25] Hoffer LJ. How much protein do parenteral amino acid mixtures provide? *Am J Clin Nutr.* 2011 Dec;94(6):1396-8. doi: 10.3945/ajcn.111.023390. Epub 2011 Oct 19. PMID: 22011458.
- [26] Hohlfelder B, Szumita PM, Lagambina S, Weinhouse G, Degrado JR. Safety of Propofol for Oxygenator Exchange in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J.* 2017 Mar/Apr;63(2):179-184. doi: 10.1097/MAT.0000000000000461. PMID: 27831999.
- [27] Hunt MF, Pierre AS, Zhou X, Lui C, Lo BD, Brown PM, Whitman GJ, Choi CW. Nutritional Support in Postcardiotomy Shock Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients: A Prospective, Observational Study. *J Surg Res.* 2019 Dec;244:257-264. doi: 10.1016/j.jss.2019.06.054. Epub 2019 Jul 11. PMID: 31302323.
- [28] Jäämaa-Holmberg S, Salmela B, Suojaranta R, Jokinen JJ, Lemström KB, Lommi J. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock: patient survival and health-related quality of life. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2019 Apr 1;55(4):780-787. doi: 10.1093/ejcts/ezy374. PMID: 30534984.
- [29] Jeejeebhoy KN. Parenteral nutrition in the intensive care unit. *Nutr Rev.* 2012 Nov;70(11):623-30. doi: 10.1111/j.1753-4887.2012.00538.x. PMID: 23110641.
- [30] Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):889-896. doi: 10.1007/s00134-016-4273-z. Epub 2016 Mar 4. PMID: 26942446.
- [31] Keller U. Zuckerersatzstoffe Fructose und Sorbit: ein unnötiges Risiko in der parenteralen Ernährung [The sugar substitutes fructose and sorbite: an unnecessary risk in parenteral nutrition]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989 Jan 28;119(4):101-6. German. PMID: 2493157.

- [32] Knapke CM, Owens JP, Mirtallo JM. Management of glucose abnormalities in patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Pharm*. 1989 Feb;8(2):136-44. PMID: 2492913.
- [33] Krivitski N, Galyanov G, Cooper D, Said MM, Rivera O, Mikesell GT, Rais-Bahrami K. In vitro and in vivo assessment of oxygenator blood volume for the prediction of clot formation in an ECMO circuit (theory and validation). *Perfusion*. 2018 May;33(1\_suppl):51-56. doi: 10.1177/0267659118765883. PMID: 29788838.
- [34] Lamm W, Nagler B, Hermann A, Robak O, Schellongowski P, Buchtele N, Bojic A, Schmid M, Zauner C, Heinz G, Ullrich R, Staudinger T. Propofol-based sedation does not negatively influence oxygenator running time compared to midazolam in patients with extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2019 May;42(5):233-240. doi: 10.1177/0391398819833376. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30819020.
- [35] Lee HM, Archer JR, Dargan PI, Wood DM. What are the adverse effects associated with the combined use of intravenous lipid emulsion and extracorporeal membrane oxygenation in the poisoned patient? *Clin Toxicol (Phila)*. 2015 Mar;53(3):145-50. doi: 10.3109/15563650.2015.1004582. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25634667.
- [36] Lindstrom SJ, Pellegrino VA, Butt WW. Extracorporeal membrane oxygenation. *Med J Aust*. 2009 Aug 3;191(3):178-82. PMID: 19645652.
- [37] Lu MC, Yang MD, Li PC, Fang HY, Huang HY, Chan YC, Bau DT. Effects of Nutritional Intervention on the Survival of Patients with Cardiopulmonary Failure Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *In Vivo*. 2018 Jul-Aug;32(4):829-834. doi: 10.21873/invivo.11315. PMID: 29936466; PMCID: PMC6117788.

- [38] Lubnow M, Philipp A, Dornia C, Schroll S, Bein T, Creutzenberg M, Diez C, Schmid C, Pfeifer M, Riegger G, Müller T, Lehle K. D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. 2014 Jun;29(3):473.e1-5. doi: 10.1016/j.jcrc.2013.12.008. Epub 2013 Dec 30. PMID: 24508200.
- [39] Lukas G, Davies AR, Hilton AK, Pellegrino VA, Scheinkestel CD, Ridley E. Nutritional support in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc*. 2010 Dec;12(4):230-4. PMID: 21143082.
- [40] MacGowan L, Smith E, Elliott-Hammond C, Sanderson B, Ong D, Daly K, Barrett NA, Whelan K, Bear DE. Adequacy of nutrition support during extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Nutr*. 2019 Feb;38(1):324-331. doi: 10.1016/j.clnu.2018.01.012. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29395370.
- [41] Martin JM, Stapleton RD. Omega-3 fatty acids in critical illness. *Nutr Rev*. 2010 Sep;68(9):531-41. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00313.x. PMID: 20796218; PMCID: PMC4464674.
- [42] Medical Advisory Secretariat. Extracorporeal lung support technologies - bridge to recovery and bridge to lung transplantation in adult patients: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2010;10(5):1-47. Epub 2010 Apr 1. PMID: 23074408; PMCID: PMC3415698.
- [43] Mogensen KM, Andrew BY, Corona JC, Robinson MK. Validation of the Society of Critical Care Medicine and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Recommendations for Caloric Provision to Critically Ill Obese Patients: A Pilot Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Jul;40(5):713-21. doi: 10.1177/0148607115584001. Epub 2015 Apr 20. PMID: 25897016.
- [44] Nicolo M, Heyland DK, Chittams J, Sammarco T, Compher C. Clinical Outcomes Related to Protein Delivery in a Critically Ill Population: A Multicenter, Multinational Observation Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016 Jan;40(1):45-51. doi: 10.1177/0148607115583675. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25900319.

- [45] Ohbe H, Jo T, Yamana H, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Early enteral nutrition for cardiogenic or obstructive shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide inpatient database study. *Intensive Care Med.* 2018 Aug;44(8):1258-1265. doi: 10.1007/s00134-018-5319-1. Epub 2018 Jul 20. PMID: 30030574.
- [46] Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, Arraiza-Irigoyen C, Olivares J, Conde-García MC, García-Manzanares Á, Botella-Romero F, Quílez-Toboso RP, Matía P, Rubio MÁ, Chicharro L, Burgos R, Pujante P, Ferrer M, Zugasti A, Petrina E, Manjón L, Diéguez M, Carrera MJ, Vila-Bundo A, Urgelés JR, Aragón-Valera C, Sánchez-Vilar O, Bretón I, García-Peris P, Muñoz-Garach A, Márquez E, Del Olmo D, Pereira JL, Tous MC. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: a multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). *Nutrition.* 2015 Jan;31(1):58-63. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.023. Epub 2014 May 10. PMID: 25441588.
- [47] Ong C, Mok YH, Tan ZH, Lim CYS, Ang B, Tan TH, Loh YJ, Chan YH, Lee JH. Nutritional practices and adequacy in children supported on extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Nutr ESPEN.* 2018 Aug;26:21-26. doi: 10.1016/j.clnesp.2018.05.005. Epub 2018 May 30. PMID: 29908678.
- [48] Paolone S. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Lung Injury in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): Review of the Literature. *Clin Nurs Res.* 2017 Dec;26(6):747-762. doi: 10.1177/1054773816677808. Epub 2016 Nov 11. PMID: 27836935.
- [49] Park J, Heo E, Song IA, Cho J, Namgung H, Lee E, Lee E, Kim DJ. Nutritional support and clinical outcomes in critically ill patients supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Nutr.* 2020 Aug;39(8):2617-2623. doi: 10.1016/j.clnu.2019.11.036. Epub 2019 Nov 30. PMID: 31839430.

- [50] Pelekhaty S, Galvagno SM Jr, Hochberg E, Herr DL, Lantry JH, Kon ZN, Deatrck KB, Menaker J. Nitrogen Balance During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: Preliminary Results of a Prospective, Observational Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Mar;44(3):548-553. doi: 10.1002/jpen.1176. Epub 2018 May 25. PMID: 29799136.
- [51] Pelekhaty SL, Galvagno SM Jr, Lantry JH, Dolly KN, Herr DL, Kon ZN, Deatrck KB, Cornachione CR, Scalea TM, Menaker J. Are Current Protein Recommendations for the Critically Ill Adequate for Patients on VV ECMO: Experience From a High-Volume Center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020 Feb;44(2):220-226. doi: 10.1002/jpen.1602. Epub 2019 May 15. PMID: 31090949.
- [52] Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL, Heymsfield SB. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. *Am J Clin Nutr.* 2016 May;103(5):1197-203. doi: 10.3945/ajcn.115.121178. Epub 2016 Mar 30. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):772. PMID: 27030535; PMCID: PMC4841935.
- [53] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2013(2):CD003844. doi: 10.1002/14651858.CD003844.pub4. PMID: 23450544; PMCID: PMC6517299.
- [54] Philipp A, Foltan M, Schettler F, Gietl M, Thrum A, Schmidt S, Holzamer A, Müller T, Bein T, Lehle K, Schmid C. Langzeitfunktion von Oxygenatoren bei extrakorporaler Lungenunterstützung. *Kardiotechnik.* 01/2009. <https://dgfkt.de/wp-content/uploads/KARDIOTECHNIK-Ausgabe-2009-1-Philipp.pdf>. Letzter Zugriff: 16.03.2021.

- [55] Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, Hopkinson NS, Phadke R, Dew T, Sidhu PS, Velloso C, Seymour J, Agley CC, Selby A, Limb M, Edwards LM, Smith K, Rowlerson A, Rennie MJ, Moxham J, Harridge SD, Hart N, Montgomery HE. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591-600. doi: 10.1001/jama.2013.278481. Erratum in: *JAMA*. 2014 Feb 12;311(6):625. Padhke, Rahul [corrected to Phadke, Rahul]. PMID: 24108501.
- [56] Quintel M, Bartlett RH, Grocott MPW, Combes A, Ranieri MV, Baiocchi M, Nava S, Brodie D, Camporota L, Vasques F, Busana M, Marini JJ, Gattinoni L. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. *Anesthesiology*. 2020 May;132(5):1257-1276. doi: 10.1097/ALN.0000000000003221. PMID: 32149776.
- [57] Rahnemai-Azar AA, Rahnemaiazar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28;20(24):7739-51. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7739. PMID: 24976711; PMCID: PMC4069302.
- [58] Ridley EJ, Davies AR, Robins EJ, Lukas G, Bailey MJ, Fraser JF; Australian and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation Nutrition Therapy. Nutrition therapy in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a prospective, multicentre, observational study. *Crit Care Resusc*. 2015 Sep;17(3):183-9. PMID: 26282256.
- [59] Robak O, Lakatos PK, Bojic A, Hermann A, Laczika KF, Chiari A, Hiesmayr JM, Staudinger T, Locker GJ. Influence of different oxygenator types on changing frequency, infection incidence, and mortality in ARDS patients on veno-venous ECMO. *Int J Artif Organs*. 2014 Nov;37(11):839-46. doi: 10.5301/ijao.5000360. Epub 2014 Oct 28. PMID: 25362902.

- [60] Robert-Koch-Institut (Hrsg). Gesundheit in Deutschland – Einzelkapitel: Wie gesund sind die älteren Menschen? Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gemeinsam getragen von RKI und Destatis. RKI, Berlin. 2015. [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/08\\_gesundheit\\_in\\_deutschland.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsGiD/2015/08_gesundheit_in_deutschland.pdf?blob=publicationFile). Letzter Zugriff: 18.03.2021.
- [61] Rozenchwajg S, Guihot A, Franchineau G, Lescroat M, Bréchet N, Hékimian G, Lebreton G, Autran B, Luyt CE, Combes A, Schmidt M. Ultra-Protective Ventilation Reduces Biotrauma in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2019 Nov;47(11):1505-1512. doi: 10.1097/CCM.0000000000003894. PMID: 31385880.
- [62] Rungatscher A, Tessari M, Stranieri C, Solani E, Linardi D, Milani E, Montresor A, Merigo F, Salvetti B, Menon T, Faggian G. Oxygenator Is the Main Responsible for Leukocyte Activation in Experimental Model of Extracorporeal Circulation: A Cautionary Tale. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:484979. doi: 10.1155/2015/484979. Epub 2015 May 4. PMID: 26063972; PMCID: PMC4434202.
- [63] Sanaiha Y, Kavianpour B, Mardock A, Khoury H, Downey P, Rudasill S, Benharash P. Rehospitalization and resource use after inpatient admission for extracorporeal life support in the United States. *Surgery.* 2019 Nov;166(5):829-834. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.013. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31277884.
- [64] Schaadt J. Oxygenator thrombosis: an international phenomenon. *Perfusion.* 1999 Nov;14(6):425-35. doi: 10.1177/026765919901400605. PMID: 10585150.
- [65] Schmid, C. & Philipp, A.: Leitfaden Extrakorporale Zirkulation, 1.Aufl., Springer Medizin Verlag, Heidelberg 2011. ISBN: 978-3-642-17002-7.

- [66] Scott LK, Boudreaux K, Thaljah F, Grier LR, Conrad SA. Early enteral feedings in adults receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004 Sep-Oct;28(5):295-300. doi: 10.1177/0148607104028005295. PMID: 15449567.
- [67] Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30348463.
- [68] Stapleton RD, Martin JM, Mayer K. Fish oil in critical illness: mechanisms and clinical applications. *Crit Care Clin.* 2010 Jul;26(3):501-14, ix. doi: 10.1016/j.ccc.2010.04.009. PMID: 20643303; PMCID: PMC4464752.
- [69] Striebel, H.-W.: *Anästhesie, Intensivmedizin, Notfallmedizin für Studium und Ausbildung*, 8. Auflage, Schattauer Verlag, Stuttgart 2013. ISBN: 978-3-7945-2890-5.
- [70] Sunyecz L, Mirtallo JM. Sodium imbalance in a patient receiving total parenteral nutrition. *Clin Pharm.* 1993 Feb;12(2):138-49. PMID: 8453863.
- [71] Togo K, Takewa Y, Katagiri N, Fujii Y, Kishimoto S, Date K, Miyamoto Y, Tatsumi E. Impact of bypass flow rate and catheter position in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation on gas exchange in vivo. *J Artif Organs.* 2015 Jun;18(2):128-35. doi: 10.1007/s10047-014-0810-0. Epub 2014 Dec 5. PMID: 25477271.
- [72] Tramm R, Ilic D, Davies AR, Pellegrino VA, Romero L, Hodgson C. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 22;1(1):CD010381. doi: 10.1002/14651858.CD010381.pub2. PMID: 25608845; PMCID: PMC6353247.

- [73] Ulerich L. Nutrition implications and challenges of the transplant patient undergoing extracorporeal membrane oxygenation therapy. *Nutr Clin Pract*. 2014 Apr;29(2):201-6. doi: 10.1177/0884533614521835. Epub 2014 Feb 18. PMID: 24549012.
- [74] Umezawa Makikado LD, Flordelís Lasierra JL, Pérez-Vela JL, Colino Gómez L, Torres Sánchez E, Maroto Rodríguez B, Arribas López P, Montejo González JC. Early enteral nutrition in adults receiving venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an observational case series. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Mar;37(2):281-4. doi: 10.1177/0148607112451464. Epub 2012 Jul 2. PMID: 22750804.
- [75] Unosawa S, Sezai A, Hata M, Nakata K, Yoshitake I, Wakui S, Kimura H, Takahashi K, Hata H, Shiono M. Long-term outcomes of patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *Surg Today*. 2013 Mar;43(3):264-70. doi: 10.1007/s00595-012-0322-6. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22945889.
- [76] Wang L, Wang H, Hou X. Clinical Outcomes of Adult Patients Who Receive Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postcardiotomy Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018 Oct;32(5):2087-2093. doi: 10.1053/j.jvca.2018.03.016. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29678433.
- [77] World Health Organization (WHO). Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. World Health Organization technical report series. 2000. [https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO TRS 894/en/](https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/). Letzter Zugriff: 18.03.2021.

[78] Zavalichi MA, Nistor I, Nedelcu AE, Zavalichi SD, Georgescu CMA, Stătescu C, Covic A. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock due to Acute Myocardial Infarction: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2020 Apr 19;2020:6126534. doi: 10.1155/2020/6126534. PMID: 32382560; PMCID: PMC7193268.

## **10 Anhang**

## **11 Publikationsverzeichnis**

1. Vortrag in der Session „Auf den Punkt gebracht: EKZ & Intensivmedizin“ am 18.02.2019 im Rahmen der 48. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. im RheinMain - Congress Center in Wiesbaden vom 16. bis 19. Februar 2019.
2. Postervorstellung (Posternummer: 4) am 05.04.2019 im Rahmen der Veranstaltung „ECMO-VAD Gießen 2019, Interdisziplinäres Forum Herzchirurgie, Kardiologie, Pneumologie, Anästhesie, Kardiotechnik, Pflege“. **Auszeichnung mit dem ersten Platz (Posterpreis).**
3. Vortrag in der Keynote Session „Intensivtherapie“ am 26.04.2019 im Rahmen der 85. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie im Congress Center Rosengarten in Mannheim vom 24. bis 27. April 2019.
4. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York: S. Mehmet, S. Rohrbach, I. Oswald, B. Weiss, M. Denke, H. Uhlich, A. Böning, B. Niemann. ECLS: Nourish to Survive? Thorac Cardiovasc Surg 2019; 67(S 01): S1-S100. DOI: 10.1055/s-0039-1679004. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1679004>.
5. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York: S. Mehmet, S. Rohrbach, I. Oswald, M. Denke, B. Weiss, H. Uhlich, K. Mayer, A. Böning, B. Niemann. Influence of Nutrition on the Short- and Long-Term Outcome after ECLS and ECMO Therapy. Thorac Cardiovasc Surg 2020; 68(S 01): S1-S72. DOI: 10.1055/s-0040-1705491. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0040-1705491>.

## **12 Ehrenwörtliche Erklärung**

### **Ehrenwörtliche Erklärung zur Dissertation**

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **13 Danksagung**

An dieser Stelle gilt mein Dank allen beteiligten Personen, die mich während der gesamten Bearbeitungsphase meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Bernd Niemann für das Überlassen dieses sehr interessanten und noch wenig erforschten Themas. Zudem möchte ich mich für die gute Betreuung, die stets hilfreiche Beratung und für die tolle gemeinschaftliche Arbeitsatmosphäre bedanken, was meine persönliche Entwicklung gefördert und den Spaß am wissenschaftlichen Arbeiten über die gesamte Dauer aufrechterhalten hat. Besonders bedanken möchte ich mich für das mühevollen Korrekturlesen und für die Unterstützung während der externen Vorstellungen unserer Ergebnisse, im Rahmen derer ich wertvolle Erfahrungen sammeln konnte.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Andreas Böning dafür bedanken, dass ich die Möglichkeit hatte, in der Abteilung für Herz-, Kinderherz- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Gießen promovieren zu dürfen.

Meiner Familie gebührt mein innigster Dank für die jahrelange vielseitige Unterstützung während des Studiums, die unermüdliche Motivation und für das stets offene Ohr für meine Gedanken.