

Aus der Klinik für Herzchirurgie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Artur Lichtenberg

**Biopsychosoziales Outcome von beatmungspflichtigen COVID-19-
Patient:innen nach ECMO vs. maschineller Langzeitbeatmung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Stella Marie Seeger
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles

Für meine Eltern.

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

I. Dalyanoglu[†], S. Seeger[†], L.J. Vallejo Castano, J. Nienhaus, E. Yilmaz, A.M. Markser, B. Korbmacher, A. Lichtenberg, H. Dalyanoglu, Psychosocial outcome of COVID-19 patients requiring ventilation after ECMO versus long-term mechanical ventilation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. Volume 13 – 2026, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1709134>

Zusammenfassung

Die COVID-19-Pandemie führte zu einer hohen Zahl kritisch kranker Patient:innen, die einer intensivmedizinischen Therapie wie invasiver Langzeitbeatmung (mB) oder extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bedurften. Neben der hohen Mortalität rückten zunehmend neuropsychiatrische und psychosoziale Komplikationen in den Fokus der Forschung, insbesondere langfristige psychische Belastungen nach Überleben der Erkrankung sowie das Auftreten eines Delirs während des Intensivaufenthalts. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die psychologischen Langzeitfolgen von COVID-19-Patient:innen mit ECMO und mB systematisch zu analysieren und zusätzlich die Inzidenz sowie Prädiktoren des Delirs zu untersuchen. Im Rahmen prospektiver und retrospektiver Analysen wurden 150 COVID-19-Patient:innen eingeschlossen, die zwischen März 2020 und Dezember 2021 intensivmedizinisch am Universitätsklinikum Düsseldorf behandelt wurden. Retrospektiv wurden klinische Parameter, Mortalität und das Auftreten eines Delirs anhand standardisiert erhobener Dokumentationsdaten analysiert, während psychische Belastungen im Langzeitverlauf mithilfe validierter Fragebögen erhoben wurden.

Die Überlebensanalysen zeigten trotz höherer intrahospitaler Mortalität in der ECMO-Gruppe keine signifikanten Unterschiede im kurz- oder langfristigen Überleben zwischen Patient:innen mit ECMO oder mB. Die psychologischen Analysen zeigten bei Patient:innen mit ECMO höhere Werte depressiver Symptome, eine erhöhte Traumabelastung und eine geringere Lebensqualität, ohne dass eine statistische Signifikanz erreicht wurde. Das weibliche Geschlecht war signifikant mit höheren Werten für Depression assoziiert.

Ein Delir wurde bei über der Hälfte der untersuchten Patient:innen festgestellt und stellte damit eine häufige Komplikation des intensivmedizinischen Verlaufs dar. Der Vergleich zwischen den Therapiegruppen ergab keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen Delir und Mortalität in zeitabhängigen Analysen.

Die Ergebnisse der durchgeführten Studie unterstreichen die Notwendigkeit einer gezielten psychologischen Nachsorge kritisch kranker COVID-19-Patient:innen. In Anbetracht der hohen Kosten der ECMO-Therapie und der langfristigen psychischen Versorgung verdeutlichen diese Befunde die Notwendigkeit, psychosoziale Folgeerscheinungen systematisch zu erfassen, therapeutisch zu adressieren sowie entsprechende Aspekte frühzeitig in die Nachsorge nach intensivstationärem Aufenthalt und in gesundheitsökonomische Planungen zu integrieren.

Summary

The COVID-19 pandemic has resulted in a significant number of critically ill patients requiring intensive care, including invasive long-term ventilation (MV) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). In addition to the high mortality rate, research has increasingly focused on neuropsychiatric and psychosocial complications. A particular focal point of the study was the long-term psychological stress experienced by survivors of the disease, with a particular emphasis on the occurrence of delirium during intensive care. The primary objective of the present study was to conduct a systematic analysis of the overall survival and long-term psychological consequences of patients with severe COVID-19 who required ECMO or MV. Additionally, the study sought to investigate the incidence and predictors of delirium.

Prospective and retrospective analyses included 150 COVID-19 patients who received intensive care at Düsseldorf University Hospital between March 2020 and December 2021. Clinical parameters, mortality, and the occurrence of delirium were analyzed retrospectively using standardized documentation, while psychological stress over the long term was assessed using validated questionnaires.

Despite the higher in-hospital mortality observed in the ECMO group, survival analyses revealed no significant disparities in short- or long-term survival between patients receiving ECMO or MV. Psychological assessment revealed tendencies toward more severe depressive symptoms, increased trauma stress, and lower quality of life in ECMO patients. The female gender was found to be significantly associated with elevated levels of depression.

Delirium was observed in more than half of the patients examined, representing a common complication of intensive care treatment. A comparison between the treatment groups revealed no clear correlation between delirium and mortality in time-dependent analyses.

The results of the study emphasize the necessity for targeted psychological follow-up care for critically ill COVID-19 patients. Given the high costs of ECMO therapy and long-term mental health care, the findings underscore the imperative to systematically record psychosocial sequelae, address them therapeutically, and integrate relevant aspects into follow-up care after intensive care unit stays and into health economic planning at an early stage.

Abkürzungsverzeichnis

ACE2	Angiotensin-converting-Enzyme 2
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BDI-II	Beck-Depressions-Inventar-II
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
DSO	Disturbances in self-organization (Störungen der Selbstorganisation)
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECR-RD	Experiences in Close Relationships – Revised (Deutsch)
ECR-R8	Experiences in Close Relationships – Revised (8 Items)
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
HR	Hazard Ratio
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ITQ	International Trauma Questionnaire
KPTBS	Komplexe posttraumatische Belastungsstörung
KSK	Körperliche Summenskala (SF-12)
mB	Maschinelle Beatmung
MV	Mechanical ventilation
PaO ₂	Partial pressure of arterial oxygen
PICS	Postintensive Care Syndrome
PSK	Psychische Summenskala (SF-12)
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SF-12	Short Form-12 Health Survey
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
VV-ECMO	Venovenöse Extrakorporale Membranoxygenierung
VA-ECMO	Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
1. Einleitung	1
1.1 COVID-19: Grundlagen und epidemiologische Einordnung	1
1.1.1 Virologie, Pathophysiologie und Infektionswege	1
1.1.2 Klinischer Verlauf, Symptomatik und Risikofaktoren	1
1.1.3 Aktuelle Pandemielage	2
1.1.4 Erkennung von COVID-19	3
1.2 ARDS als zentrale Manifestation schwerer COVID-19-Verläufe	3
1.2.1 Definition und Klassifikation	3
1.2.2 Pathophysiologie	4
1.2.3 Phasen des ARDS	4
1.2.4 Klinische Symptome & Bildgebung	5
1.2.5 COVID-19-assoziiertes ARDS	5
1.2.6 Standardtherapie von ARDS	5
1.3 ECMO als Therapieeskalation bei COVID-19-ARDS	6
1.3.1 ECMO – Grundlagen und Beatmungskonzept	6
1.3.2 Indikationsstellung zur ECMO-Therapie	8
1.3.3 Komplikationen der ECMO-Therapie	9
1.3.4 Evidenzlage der ECMO-Therapie	10
1.4 Psychische Gesundheit	11
1.4.1 Psychische Gesundheit in Extremsituationen	11
1.4.2 Psychische Gesundheit und COVID-19	12
1.5 Delir als Komplikation des Intensivaufenthaltes	12
1.6 Ziele der Arbeit	14
1.7 Hauptfragestellungen	14
2. Patient:innen und Methoden	15
2.1 Studienpopulation und Studiendesign	15
2.2 Aktenzeichen der Ethikkommission	16
2.3 Patientenpopulation	16
2.4 Intervention	17
2.5 Klinische Endpunkte	20
2.6 Statistische Auswertung	21
3. Ergebnisse	22
3.1 Analyse der Subgruppen ECMO und mB	22
3.1.1 Charakterisierung der Gesamtkohorte	22
3.1.2 Klinische Verläufe und somatische Outcomes	26
3.1.3 Psychische Belastung und Lebensqualität	30
3.2 Subgruppenanalyse Geschlecht	35
3.2.1 Demographische und klinische Merkmale	35
3.2.2 Outcomes und Verläufe	35
3.2.3 Psychische Belastung und Lebensqualität	37

3.3	Subgruppenanalyse BMI < 30 vs. ≥ 30	38
3.3.1	Demographische und klinische Merkmale	38
3.3.2	Outcomes und Verläufe	38
3.4	Deliranalyse	40
4.	Diskussion	44
4.1	Klinische und demografische Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und das Überleben.....	45
4.1.1	Therapieassoziierte und klinische Einflussfaktoren auf das Überleben.....	45
4.1.2	Geschlechtsspezifische Unterschiede in Krankheitsverlauf und Mortalität.....	47
4.2	Psychopathologische Befunde.....	48
4.3	Delir-Analyse	49
4.4	Limitationen	51
4.5	Schlussfolgerungen.....	52
5.	Literaturverzeichnis	53
6.	Anhang	61
	Danksagung	

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Charakteristika und Verlaufsdaten nach Gruppenzugehörigkeit (ECMO vs. mB)</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 2: Klinische und demographische Eckdaten von ECMO- und mB-Patient:innen.</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 3: Multivariate Cox-Regression: signifikante Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen.....</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 4: Multivariate Cox-Regression: signifikante Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen (inklusive Variable „Patient bei Bewusstsein“).</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 5: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach Behandlungsgruppe (ECMO vs. mB)</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 6: Deskriptive Kennwerte und Signifikanztests nach Geschlecht</i>	<i>35</i>
<i>Tabelle 7: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach Geschlecht (männlich vs. weiblich).....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 8: Delirauftreten bei Patient:innen mit Bewusstsein nach Gruppenzugehörigkeit (ECMO vs. mB).....</i>	<i>40</i>
<i>Tabelle 9: Delirauftreten bei Patient:innen mit Bewusstsein nach Geschlecht (männlich vs. weiblich).....</i>	<i>41</i>
<i>Tabelle 10: Multiple logistische Regression: signifikante Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 11: Multiple logistische Regression: signifikante Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen (inklusive Variable Intensivaufenthaltsdauer)</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 12: Sterblichkeit nach Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 13: Zuweiser und Behandlungspfade nach Behandlungsgruppe (ECMO vs. mB)</i>	<i>61</i>
<i>Tabelle 14: Multivariate Cox-Regression; Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen.....</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 15: Multivariate Cox-Regression, Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen (inklusive Variable „Patient:in bei Bewusstsein“)</i>	<i>62</i>
<i>Tabelle 16: Pearson Korrelationen zwischen BDI-II, ITQ, ECR-R8 und SF-12.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 17: Deskriptive Kennwerte und Signifikanztests nach BMI-Gruppe.....</i>	<i>63</i>
<i>Tabelle 18: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach BMI-Gruppe (<30 vs. ≥30) ..</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 19: Multiple logistische Regressionsanalyse, Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen.....</i>	<i>64</i>
<i>Tabelle 20: Multiple logistische Regressionsanalyse, Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen, (inklusive Variable "Dauer des Intensivaufenthaltes).</i>	<i>65</i>
<i>Tabelle 21: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach Delir-Status</i>	<i>65</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kanülierungsstrategie bei VV-ECMO.....	8
Abb. 2: Handlungsalgorithmus: ECMO/ECLS bei SARS-CoV-2 Erkrankung	9
Abb. 3: Patientenfluss und Einschlussübersicht nach Behandlungsgruppe (ECMO vs. mB)....	23
Abb. 4: Todesursache nach primärer Organbeteiligung, Gruppe ECMO.....	26
Abb. 5: Todesursache nach primärer Organbeteiligung, Gruppe mB.....	26
Abb. 6: Kaplan-Meier Analyse für das 30-Tage-Überleben (ECMO vs. mB)	28
Abb. 7: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben bis 12/2024 (ECMO vs. mB)	28
Abb. 8: BDI-II Gesamtpunktzahl nach Gruppenzugehörigkeit in %.....	31
Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse für das 30-Tage-Überleben nach Geschlecht (männlich vs. weiblich).....	36
Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben nach Geschlecht (männlich vs. weiblich).....	37
Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse für das 30-Tage-Überleben nach BMI (< 30 vs. ≥ 30)	39
Abb. 12: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben nach BMI (< 30 vs. ≥ 30)	39
Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse für das 30-Tage-Überleben nach Delir-Status	43
Abb. 14: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben nach Delir-Status.....	43
Abb. 15: Liniendiagramm für Dauer ECMO-Therapie in Tagen.....	61

1. Einleitung

1.1 COVID-19: Grundlagen und epidemiologische Einordnung

1.1.1 Virologie, Pathophysiologie und Infektionswege

Im Dezember 2019 wurden ausgehend von der chinesischen Stadt Wuhan eine Reihe von Pneumonie-Fällen ohne bekannten Auslöser gemeldet [1]. Nach erfolgreicher Sequenzierung des Virus wurde es *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) benannt und gilt seither als Auslöser des *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) [2]. Am 11. März 2020 erfolgte seitens der Weltgesundheitsorganisation die Einstufung der Verbreitung von SARS-CoV-2 als Pandemie [3].

Die Bindung von SARS-CoV-2 erfolgt an die Angiotensin-konvertierenden Enzym-2-Rezeptoren (ACE2-Rezeptoren) der Zielzellen über die sogenannten Spike-Proteine, die unter anderem in den Atemwegsepithelien exprimiert werden [4]. Nach Eintritt des Virus in die Zelle kommt es zu einer Herunterregulierung von ACE2, wodurch der Abbau von Angiotensin-2 vermindert wird. Die resultierende Erhöhung der Angiotensin-2-Aktivität führt zu einer gesteigerten Permeabilität des pulmonalen Gewebes und begünstigt so die Bildung von Ödemen, Ergüssen und Infiltraten [3]. Die Transmission von SARS-CoV-2 erfolgt überwiegend durch direkten Kontakt mit infizierten Personen oder mit kontaminierten Oberflächen [3]. Van Doremalen et al. haben gezeigt, dass die Transmission von SARS-CoV-2 darüber hinaus über Aerosol möglich und plausibel ist [5].

1.1.2 Klinischer Verlauf, Symptomatik und Risikofaktoren

Die Inkubationszeit beträgt etwa sechs bis sieben Tage, weist jedoch eine erhebliche interindividuelle Variation auf [6, 7]. Die Symptomatik des von SARS-CoV-2 ausgelösten Krankheitsbildes weist ein breites Spektrum an Ausprägungen auf. Dieses reicht von asymptomatischen Verläufen über Beschwerden wie Dyspnoe, Fieber, Husten oder gastrointestinale Beschwerden bis hin zu schweren Verläufen mit akutem respiratorischem Distress Syndrom (ARDS) und Multiorganversagen [3]. Zu Beginn der Erkrankung beklagen Patient:innen teilweise Alterationen von Geruchs- oder Geschmackssinn [3].

Der Verlauf der Pandemie hat gezeigt, dass sowohl zuvor vollständig gesunde Patient:innen als auch multimorbid vorerkrankte Patient:innen schwere Verläufe der Erkrankung aufweisen können. Dennoch konnte gezeigt werden, dass einige Faktoren das Outcome bzw. den Verlauf der Erkrankung beeinflussen: Das Alter der

Patient:innen gilt als der bedeutendste Risikofaktor für einen schweren Krankheitsverlauf [2]. Kinder gelten als weniger gefährdet, einen schweren Verlauf der Erkrankung zu erleiden [8]. Ferner beeinflussen chronische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, chronische Nierenkrankheit, kardiovaskuläre Vorbelastung und die Notwendigkeit einer Immunsuppression den Krankheitsverlauf [9]. Ebenso beeinflussen die Lifestyle-Faktoren Übergewicht und Nikotinabusus das Krankheitsoutcome [2, 10, 11].

Es erkrankten mit einem Verhältnis von 1 : 1,1 ähnlich viele Frauen und Männer an COVID-19, jedoch liegt die Fallsterblichkeit mit 1 : 1,4 höher im männlichen Geschlecht und Männer weisen ein erhöhtes Risiko für ein ungünstigeres Krankheitsoutcome auf [12]. Der genaue Mechanismus, der die unterschiedliche Krankheitsschwere bei Männern und Frauen erklärt, ist noch nicht vollständig verstanden [13]. Diese Differenzen könnten zum einen auf soziokulturelle Faktoren oder geschlechtsspezifisches Verhalten zwischen Männern und Frauen zurückgeführt werden: Männer weisen in der Regel noch immer ein höheres Rauchverhalten und eine größere Prävalenz für kardiovaskuläre Vorerkrankungen auf [14]. Ferner existieren Ansätze, die sich mit dem unterschiedlichen hormonellen Profil von Frauen und Männern auseinandersetzen und implizieren, dass der prämenopausale Hormonstatus protektiv gegenüber einer schweren Erkrankung an COVID-19 wirken kann [13].

1.1.3 Aktuelle Pandemielage

Laut der Weltgesundheitsorganisation lag die Zahl an bestätigten COVID-19-Fällen weltweit Stand Ende Dezember 2025 bei ca. 779 Millionen, und über sieben Millionen Menschen sind global an der Erkrankung verstorben [15]. Verglichen mit SARS-CoV-1 wird SARS-CoV-2 deutlich schneller und leichter von Mensch-zu-Mensch übertragen, jedoch wird die Mortalität von SARS-CoV-1 höher als die von SARS-CoV-2 beschrieben [3, 16].

Aufgrund der teilweise langen Inkubationszeit und der schnellen Verbreitung des Virus liegt zeitgleich eine hohe Anzahl an asymptomatischen Verläufen vor. Die zeitgerechte Identifizierung und Eindämmung des Virus wird dadurch erschwert, was wiederum signifikante Konsequenzen für die Gesundheitssysteme und die nationale sowie globale Wirtschaft nach sich ziehen kann [3, 16].

1.1.4 Erkennung von COVID-19

Die Detektion einer Infektion mit SARS-CoV-2 durchlief im Rahmen der COVID-19-Pandemie verschiedene Prozessschritte, in denen unterschiedliche Testverfahren von unterschiedlich hoher Relevanz waren. Die Diagnosestellung für COVID-19 umfasst sowohl klinische als auch epidemiologische und labordiagnostische Kriterien. Bei entsprechendem klinischen Verdacht empfiehlt die Infectious Diseases Society of America die Durchführung eines Nukleinsäure-Amplifikationstests, beispielsweise in Form einer Real-Time-Polymerase-Kettenreaktion, aus einem geeigneten respiratorischen Material [17].

Antigen-Schnelltests können bei fehlender Verfügbarkeit eines Nukleinsäure-Amplifikationstests eingesetzt werden. Diese gelten als weniger sensitiv und sollten bei persistierendem klinischem Verdacht trotz negativem Antigenschnelltest wiederholt oder durch einen Nukleinsäure-Amplifikationstest ergänzt werden [17].

Der serologische Nachweis von Antikörpern eignet sich aufgrund der verzögerten Immunantwort ausschließlich für epidemiologische Fragestellungen oder den Nachweis einer zurückliegenden Infektion [18].

Zudem können bildgebende Verfahren wie das Röntgen-Thorax oder die Computertomographie des Thorax indirekte Hinweise auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 liefern, zeigen jedoch in der Regel unspezifische Befunde und sind für die Diagnosesicherung allein unzureichend [18].

1.2 ARDS als zentrale Manifestation schwerer COVID-19-Verläufe

1.2.1 Definition und Klassifikation

Ein Großteil der Intensivpatient:innen mit COVID-19 erfüllte die Kriterien eines ARDS [19]. Laut der Berlin Definition von 2012 beinhalten die Kriterien für ein ARDS die Verschlechterung des respiratorischen Zustandes innerhalb von einer Woche nach klinischem Insult oder Symptombeginn, bilaterale Infiltrate der Lunge und respiratorische Insuffizienz, die nicht hinreichend durch kardiales Versagen oder Flüssigkeitsüberladung zu erklären sind [20, 21]. Das ARDS wird als mild, moderat oder schwer eingestuft. Grundlage dieser Einteilung ist das Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstofffraktion ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), auch Horovitz-Quotient genannt. Leichtes ARDS liegt bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ zwischen 200 und 300 vor, moderates ARDS bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ zwischen 100 und 200 und schweres ARDS bei einem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ kleiner als 100 [20, 21].

Das Vorliegen und der Schweregrad eines ARDS gelten als zentrale prognostische Determinanten für Mortalität, Beatmungsdauer und Intensivverweildauer und beeinflussen damit maßgeblich das kurz- und langfristige Outcome der Patient:innen [22].

1.2.2 Pathophysiologie

ARDS entsteht durch eine direkte oder indirekte Schädigung des Lungengewebes, die zu einem diffusen Alveolarschaden und der Infiltration von proinflammatorischen Zellen führt [23]. Die Zerstörung der alveolokapillären Barriere verursacht eine erhöhte Gefäßpermeabilität und begünstigt den Einstrom von proteinreicher Flüssigkeit in die Alveolen. Dies führt zum nichtkardialen Lungenödem, dem Kollaps zahlreicher Alveolen sowie einer ausgeprägten Hypoxämie [24-26]. Im Fall von COVID-19 überwiegen direkte pulmonale Schädigungen [25].

Das Ausmaß der Schädigung epithelialer und endothelialer Strukturen des Lungengewebes ist ausschlaggebend für das Überleben von ARDS-Patient:innen. Ein schwerer epithelialer Schaden kann darüber hinaus eine bakterielle Superinfektion begünstigen, die antibiotisch behandelt werden muss und wiederum prognosebestimmend sein kann [27].

Das funktionell verringerte Lungenvolumen bedingt eine verminderte Lungencompliance sowie einen Anstieg des funktionellen Totraums mit konsekutiver Hyperkapnie [28]. Eine Kompensation ist häufig mithilfe von intensivierten Beatmungsstrategien möglich, die jedoch mit dem erhöhten Risiko von ventilatorassoziierten Lungenschäden einhergehen [26].

1.2.3 Phasen des ARDS

Klassischerweise werden zwei Hauptphasen des ARDS unterschieden: die exsudative und die proliferative Phase. Die exsudative Phase ist durch eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion mit Endothelschädigung, erhöhter Gefäßpermeabilität sowie Bildung hyaliner Membranen gekennzeichnet [23, 24].

In der proliferativen Phase stehen Reparaturmechanismen des pulmonalen Gewebes im Vordergrund, darunter die Proliferation von Typ II Alveolarepithelzellen und Fibroblasten. Bei einigen Patient:innen werden zudem profibrotische Signalwege getriggert, die zu einer interstitiellen und intraalveolären Fibrose fortschreiten können und mit erhöhter Mortalität und verlängerter Beatmungsdauer vergesellschaftet sind [24].

1.2.4 Klinische Symptome & Bildgebung

Die pathophysiologischen Veränderungen des ARDS zeigen sich in folgenden klinischen Symptomen und Parametern: Tachypnoe und erhöhte Atemarbeit, abnehmende respiratorische Compliance, schwere Hypoxämie und Hyperkapnie mit respiratorischer Erschöpfung bis hin zu Rechtsherzinsuffizienz und Multiorganversagen [25]. CT-morphologisch imponieren häufig bilaterale Infiltrate und ein Lungenödem [29].

1.2.5 COVID-19-assoziiertes ARDS

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie erkrankten ca. 5% der Patient:innen so schwer, dass eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich wurde [30]. Diese Patient:innen zeigten häufig die für ARDS-typischen Veränderungen pulmonale Infiltration, Atelektasen, Pleuraergüsse oder fibrotische Gewebeveränderungen [30]. COVID-19-assoziiertes ARDS unterscheidet sich teilweise vom klassischen ARDS: Während beim klassischen ARDS primär ein diffuser alveolärer Schaden und ein Lungenödem imponieren, zeigt COVID-19-ARDS zusätzlich eine ausgeprägte Endothelbeteiligung, Mikrothromben und Störungen der pulmonalen Perfusion [26]. Therapeutisch wird die Standard-ARDS-Therapie auch bei COVID-19-ARDS angewandt; zusätzlich dazu gewannen auch antivirale und antiinflammatorische Maßnahmen an Bedeutung [26]. Die Mortalität von COVID-19-ARDS und klassischem ARDS wird als vergleichbar beschrieben [31].

1.2.6 Standardtherapie von ARDS

Da ein Beatmungsregime mit hohen Beatmungsdrücken per se bereits die Entwicklung eines ARDS provozieren oder aggravieren kann, ist es ratsam bei vorliegendem ARDS eine lungenprotektive Beatmungsstrategie anzuwenden [32]. Lungenprotektive Beatmung bedeutet die Beatmung mit einem niedrigen Tidalvolumen von maximal 6 ml/kgKG bei ausreichend hohem positivem endexpiratorischem Druck [30]. Ziel ist es, eine alveoläre Überdehnung zu verhindern sowie eine Wiedereröffnung von Atelektasen zu ermöglichen [21].

Die Beatmung mit hohen Tidalvolumina führt zu endothelialer und alveolärer Schädigung, was wiederum die Ausbildung von Atelektasen, Hypoxämie und Inflammation begünstigt. Demgegenüber reduziert eine lungenprotektive Beatmung

die Inzidenz an beatmungsinduzierten Lungenschäden und kann in geringerer Mortalität und mehr beatmungsfreien Tagen resultieren [21, 33, 34].

Es konnte gezeigt werden, dass eine Lagerungstherapie im Sinne einer Bauchlagerung zu einer Halbierung der Mortalität führen und das Gesamtüberleben der Patient:innen verbessern kann [35, 36]. Darüber hinaus kann sie zu einer Reduktion der beatmungsassoziierten Lungenschäden, einer Verbesserung der Atemmechanik sowie einer Reduktion des Pleuradruckgradienten beitragen [21].

Entscheidend ist darüber hinaus die frühe Rückkehr zur Spontanatmung des Patienten / der Patientin, um die Lungencompliance der Betroffenen zu verbessern und die Dauer des Intensivaufenthaltes zu verkürzen [37]. Eine Abwägung zwischen notwendigem Atemaufwand und gegebenenfalls resultierendem Weaningversagen sowie möglichem Benefit einer frühen Entwöhnung muss hier getroffen werden.

Eine ultraprotektive Beatmung kann im Rahmen von extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren durchgeführt werden. Es können Tidalvolumina von ca. 3 ml/kgKG erreicht werden, sodass weniger beatmungsassoziierte Lungenschäden auftreten und bereits stark beeinträchtigtes Lungengewebe weniger beansprucht wird. Wichtig ist in diesem Zuge eine frühe Therapieentscheidung, um möglichst viel Lungengewebe zu schützen [21].

Es liegt eine schwache Empfehlung für den Einsatz von neuromuskulärer Blockade bei ARDS-Patient:innen vor, um eine Desynchronisation der Beatmung zu verhindern, jedoch wird der Routine-Einsatz dieser Medikamente aktuell nicht empfohlen [34].

1.3 ECMO als Therapieeskalation bei COVID-19-ARDS

1.3.1 ECMO – Grundlagen und Beatmungskonzept

Die ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) ist ein Mittel, das im Rahmen der Intensivmedizin bei Patient:innen mit schwerer respiratorischer Insuffizienz und Hypoxämie genutzt wird, wenn konservativere Maßnahmen ausgeschöpft sind [38, 39]. Das desoxygenierte Blut des Patienten / der Patientin wird dem Kreislauf über venöse Kanülen entnommen, daraufhin über Membranen oxygeniert, erwärmt und dem Kreislauf zurückgeführt. Die Funktion der ECMO basiert auf dem Prinzip der Diffusion. Das Blut des Patienten fließt nach dem Gegenstromprinzip an mit Sauerstoff gefüllten Hohlfasern vorbei und wird durch Diffusion oxygeniert und

decarboxyliert. Die Diffusionsrate wird dabei durch die eingestellte Sauerstofffraktion sowie die ECMO-Flussrate bestimmt [39].

Man unterscheidet hauptsächlich die venoarterielle (VA) von der venovenösen (VV) extrakorporalen Membranoxygenierung. Sowohl VA- als auch VV-ECMO dienen als „*Bridge-to-Recovery*“- , „*Bridge-to-Decision*“- oder als „*Bridge-to-Transplant*“-Verfahren [40]. Die VA-ECMO wird bei Patienten mit kardial führendem Versagen, beispielsweise im Rahmen von kardiogenem Schock oder Herzstillstand, eingesetzt. Es findet sowohl Kreislaufunterstützung als auch Oxygenierung statt [40]. Die Entnahmekanüle liegt im venösen System, die Rückgabekanüle hingegen im arteriellen System, sodass sowohl die pulmonale Leistung als auch die linksventrikuläre Pumpfunktion unterstützt werden können [39]. Die Lokalisation der Kanülen meist in Femoralarterie und -vene erklärt das Risiko für Perfusionsstörungen des Beines bei etwa 10-22 % der Patient:innen [33, 39].

Die VV-ECMO wird bei Patient:innen mit respiratorisch führendem Versagen eingesetzt, wie z.B. im Rahmen des ARDS. Es findet eine Oxygenierung des Blutes sowie ein CO₂ Abtransport, jedoch primär keine linksventrikuläre Unterstützung statt. Die Indikation für eine VV-ECMO wird bei schwerer Hypoxie oder Hyperkapnie bei Ausschöpfung sonstiger Maßnahmen gestellt [41]. Sowohl die Entnahme- als auch die Rückgabekanüle des ECMO-Geräts liegen im venösen System [39, 42]. Die Lokalisation beider Kanülen im venösen System erklärt das unerwünschte Phänomen der Rezirkulation. Bei zu geringer Distanz zwischen den Kanülenenden, kann es zu einer Rezirkulation des Blutes kommen und es wird dem Kreislauf nicht genügend oxygeniertes Blut zugeführt [33, 39, 43].

Der Einsatz der ECMO ermöglicht sowohl die Entfernung von CO₂ aus dem Blut als auch die Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina. Demnach wird unter ECMO-Therapie lungenprotektiv beatmet, sodass sich das Lungengewebe möglichst regenerieren kann [33]. Es konnte gezeigt werden, dass ultra-lungenprotektive Beatmung unter ECMO-Therapie zu kürzerer Beatmungsdauer, früherem Weaning und weniger Multiorganversagen führen kann [33].

Abbildung 1 zeigt die Kanülierungsstrategie bei VV-ECMO. Die Entnahmekanüle ist in der Regel in der V. femoralis lokalisiert, die Rückgabekanüle kann in der kontralateralen V. femoralis oder der V. jugularis interna liegen.

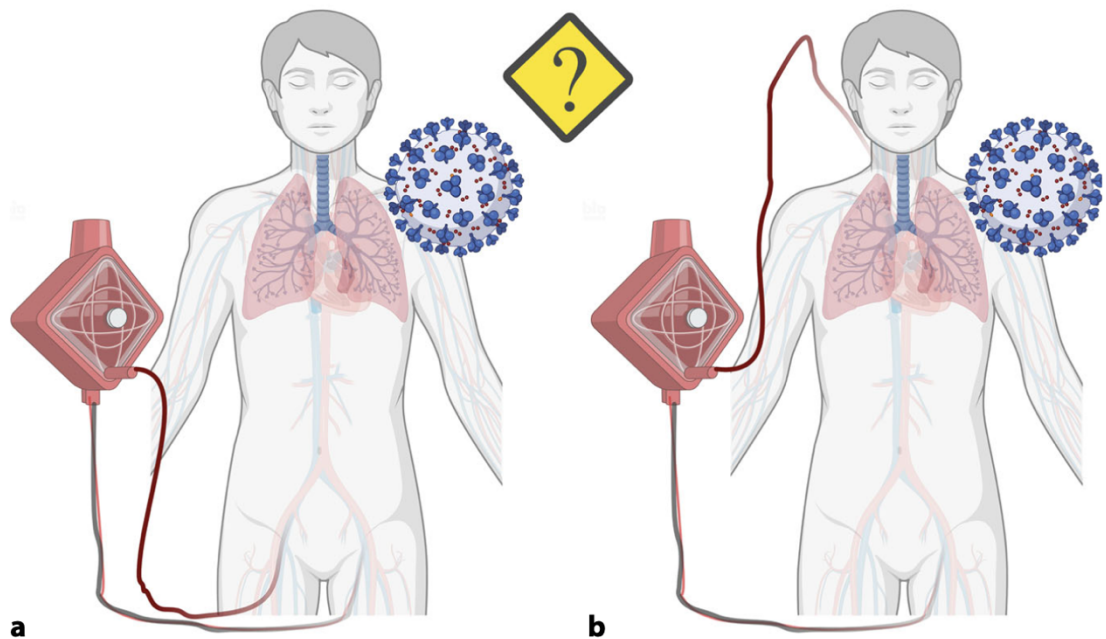


Abb. 1: Kanülierungsstrategie bei VV-ECMO

a) Entnahme über die V. femoralis, Rückgabe über kontralaterale V. femoralis

b) Entnahme über die V. femoralis, Rückgabe über die V. jugularis interna

Quelle: Immohr et al. (2021) © Springer Medizin Verlag [44], mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Udo Boeken

1.3.2 Indikationsstellung zur ECMO-Therapie

Für den Einsatz von VV- oder VA-ECMO bei COVID-19 existieren sowohl europäische als auch deutsche Leitlinien. Die Therapiekriterien für eine ECMO-Therapie bei COVID-19-ARDS am UKD orientieren sich an den Empfehlungen der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) [45]. Eine ECMO-Therapie wird nach Empfehlung der ELSO bei Patient:innen mit schwerem ARDS und refraktärer Hypoxämie (Horowitz-Quotient: < 80 mmHg für > 6 h oder < 50 mmHg für > 3 h) gestellt. Die ECMO-Therapie stellt hierbei kein standardisiertes Frühverfahren dar, sondern wird als Rescue-Therapie bei Ausschöpfung konventioneller Maßnahmen eingesetzt. Gleichzeitig wird betont, dass ein Verzögern des Therapiebeginns bei bestehender ECMO-Indikation mit schlechteren Behandlungsergebnisse assoziiert sein kann [45].

Als Relative Kontraindikationen gelten hohes Patient:innenalter, schwere Komorbiditäten, lange Beatmungsdauer sowie Multiorganversagen. Absolute Kontraindikationen bestehen bei einer irreversiblen Grunderkrankung sowie bei schweren neurologischen Schäden. Es wird die Empfehlung ausgesprochen die ECMO-Therapie in erfahrenen Zentren durchzuführen [45].

Abbildung 2 veranschaulicht den Handlungsalgorithmus zur Therapieentscheidung für oder gegen eine ECMO-Therapie bei COVID-19 am Universitätsklinikum Düsseldorf.

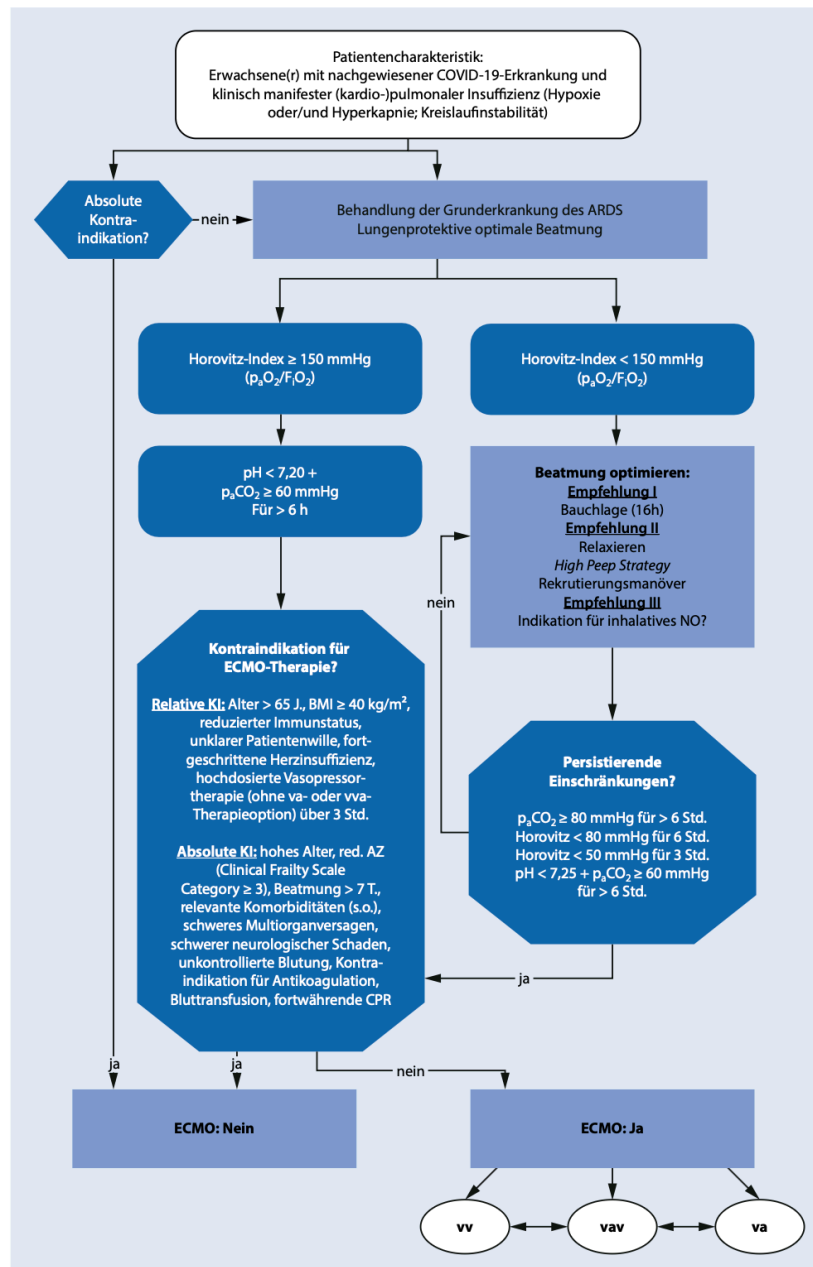


Abb. 2: Handlungsalgorithmus: ECMO/ECLS bei SARS-CoV-2 Erkrankung

Quelle: Boeken et al. (2022) © Springer Medizin Verlag [46], mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Udo Boeken

1.3.3 Komplikationen der ECMO-Therapie

Die ECMO-Therapie kann mit relevanten Komplikationen einhergehen. Sowohl bei der Anlage als auch im Therapieverlauf kann es zu schweren Blutungsgeschehen kommen. Bei COVID-19-Patient:innen führen eine starke endotheliale Aktivierung

sowie eine ausgeprägte Entzündungsreaktion zu einer erhöhten Hyperkoagulabilität [47], während ECMO-induzierte Scherkräfte und die therapienotwendige Antikoagulation die Entwicklung eines erworbenen Von-Willebrand-Syndroms begünstigen und somit die Blutungsneigung erhöhen [47]. Klinisch relevante Blutungen treten dabei häufig intrazerebral auf und sind prognosebestimmend [48]. Ein weiterer Risikofaktor für hämodynamisch relevante Blutungen ist die Dislokation der großlumigen ECMO-Kanülen, die beispielsweise durch Eigenbewegung der Patient:innen oder pflegerische Maßnahmen ausgelöst werden kann [51].

1.3.4 Evidenzlage der ECMO-Therapie

Die Datenlage zur ECMO-Therapie ist heterogen. Während die CESAR-Studie von Peek et al. [49] ein signifikant besseres Überleben unter VV-ECMO im Vergleich zur konventionellen Beatmung zeigte (63 % vs. 47 %) und damit die Verlegung geeigneter Patient:innen in entsprechende ECMO-Zentren empfahl, berichteten andere Untersuchungen von deutlich niedrigeren Überlebensraten. So zeigte eine Studie mit 235 ECMO-Patient:innen ein Gesamtüberleben von 45 % (41 % VA-ECMO, 57 % VV-ECMO) und identifizierte Faktoren wie höheres Alter, kardiogener Schock, akutes Nierenversagen oder verlängerte ECMO-Dauer als Risikoparameter für eine erhöhte Mortalität [50]. Die ausgewählten Studien zeigen, dass die ECMO-Therapie zwar bei ausgewählten Patient:innen einen Überlebensvorteil bringen kann, die Ergebnisse zwischen den Kollektiven jedoch stark schwanken können und vom individuellen Risikoprofil der Patient:innen abhängig sind.

Ziel dieser Untersuchung war es daher, unter anderem die klinischen Ergebnisse von COVID-19-ECMO-Patient:innen systematisch zu analysieren, besonders geeignete Patient:innen-Gruppen herauszufiltern und somit einen Beitrag zur Einschätzung des tatsächlichen Stellenwertes dieser Therapieform zu leisten.

Trotz der raschen Weiterentwicklung therapeutischer Strategien für Patient:innen mit schwerer SARS-CoV-2-Infektion und der Etablierung standardisierter intensivmedizinischer Behandlungsalgorithmen zeigt sich die Prognose maximal schwer erkrankter Patient:innen heterogen. Insbesondere der Einsatz der ECMO-Therapie erfordert einen erheblichen materiellen und personellen Ressourceneinsatz, während die in der Literatur berichteten Mortalitätsraten und prognostischen Einflussfaktoren variieren.

Darüber hinaus zeigt sich zunehmend, dass das Outcome der betroffenen Patient:innen nicht allein durch das Überleben in der Akutphase bestimmt wird. Neurokognitive und psychische Langzeitfolgen intensivmedizinischer Behandlung rücken immer mehr in den Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen. Hier spielen insbesondere das Auftreten eines Delirs sowie die langfristige psychosoziale Last der Patient:innen eine entscheidende Rolle. Neben den somatischen Konsequenzen liegt der Fokus der vorliegenden Arbeit auf den psychosozialen und neurokognitiven Folgen maximaler intensivmedizinischer Therapie.

1.4 Psychische Gesundheit

1.4.1 *Psychische Gesundheit in Extremsituationen*

Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass Überlebende einer kritischen Erkrankung gehäuft an physischen, kognitiven oder psychologischen Beeinträchtigungen nach der Erkrankung bzw. dem Intensivaufenthalt leiden [51]. Das American College of Surgeons betont, dass die psychischen und physischen Reaktionen auf akute Erkrankungen oder medizinische Interventionen das Risiko für die Entwicklung psychischer Störungen erhöhen können und somit die Lebensqualität der Patient:innen potenziell immens einschränken [52]. Als Beispiele für medizinische Extremsituationen, in deren Folge psychische Erkrankungen zunahmen, sind die SARS-Pandemie (2002 – 2004), die MERS-Pandemie (2012 – 2015) sowie die Ebola-Epidemie (2014 – 2016) zu nennen [53, 54]. Im Rahmen dieser Erkrankungswellen wurde eine Zunahme von Depressionen, Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen registriert [53, 54].

Neben den gesellschaftlich prägenden Extremsituationen rückt auch der Aufenthalt auf einer Intensivstation als individuelles Krisenerlebnis in den Fokus der Forschung. Ein solcher Aufenthalt ist nicht nur durch teils lebensbedrohliche Krankheitsverläufe und invasive Therapieverfahren gekennzeichnet, sondern stellt für die Betroffenen häufig eine massive psychische Belastung dar. In der wissenschaftlichen Literatur findet sich zunehmend die Erwähnung der Entwicklung von depressiven Symptomen oder posttraumatischen Belastungsreaktionen nach intensivmedizinischer Behandlung. Diese Belastung wird unter dem Begriff Post-Intensive-Care-Syndrom (PICS) zusammengefasst, der eine sich verschlechternde Beeinträchtigung in einem der Bereiche physische Funktion, kognitive Leistungsfähigkeit und psychische Gesundheit nach einem intensivstationären Aufenthalt umfasst [55]. Die Inzidenz

von PICS wird mit etwa 54 % als insgesamt hoch beschrieben [55]. Denke et al. sowie Amacher et al. [56, 57] weisen darauf hin, dass im Rahmen eines PICS insbesondere Patient:innen mit prolongierter Beatmungsdauer, Delir, weiblichem Geschlecht und sozialer Isolation ein erhöhtes Risiko für eine hohe psychische Belastung aufweisen.

1.4.2 Psychische Gesundheit und COVID-19

Wie bereits dargelegt, weisen Patient:innen mit einer kritischen Erkrankung häufig ein erhöhtes Risiko für psychische Belastung und Morbidität auf. Im Zuge der pandemischen Ausbreitung von SARS-CoV-2 wurde in der Bevölkerung eine hohe Anzahl schwerer Krankheitsfälle verzeichnet. Insbesondere intensivstationär behandelte Patient:innen wiesen schwerwiegende psychische Beeinträchtigungen auf [58]. Die zugrunde liegenden Ursachen für die schwere psychische Belastung werden als multifaktoriell beschrieben. Neben der direkten Wirkung von SARS-CoV-2 werden behandlungs- sowie umgebungsbedingte Faktoren wie Sedierungsdauer, Delir, soziale Isolation und traumatische Erfahrungen auf der Intensivstation diskutiert [59, 60].

Eine Analyse der aktuellen Fachliteratur zu den Auswirkungen von intensivpflichtigem COVID-19 bestätigt diese Aussagen. Es werden Prävalenzen von 18-38 % für Depression [61, 62], 10-18 % für posttraumatische Belastung [62, 63] und eine reduzierte Lebensqualität bei bis zu 64 % der Patient:innen beschrieben [64, 65]. Die hohen Prävalenzraten unterstreichen die Relevanz der Thematik sowie die Notwendigkeit einer differenzierten psychologischen Nachsorge betroffener Patient:innen.

1.5 Delir als Komplikation des Intensivaufenthaltes

Das Delir zählt zu den häufigsten und klinisch relevantesten Komplikationen bei kritisch kranken Patient:innen im Rahmen eines Intensivaufenthaltes und tritt insbesondere bei älteren Patient:innen auf. Gemäß der Definition der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird Delir als hirnorganisches Syndrom charakterisiert, dessen Ätiologie nicht allein auf Alkoholintoxikation oder den Einfluss psychotroper Substanzen zurückzuführen ist [66]. Ein Delir ist gekennzeichnet durch eine Bewusstseinsstörung sowie mindestens zwei Beeinträchtigungen in den folgenden

Kategorien: Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Denken, Gedächtnis, Psychomotorik, Emotionen oder Schlaf-Wach-Rhythmus [66].

Delir kann als hypoaktive, hyperaktive oder als Mischform auftreten, wobei im Setting der Intensivstation vorrangig die hypoaktive oder die Mischform zu beobachten sind [67]. Zu den charakteristischen Symptomen zählen akuter Beginn und fluktuierender Verlauf von Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörungen, gestörte Wahrnehmung (beispielsweise in Form von Halluzinationen), Desorientierung, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und emotionale Labilität [67, 68]. Die motorischen Symptome variieren zwischen Hyper- und Hypoaktivität [67].

Die Pathophysiologie von Delir, insbesondere bei COVID-19, wird als multifaktoriell beschrieben [69]. Zentrale Mechanismen stellen eine neuroinflammatorische sowie systemische Antwort, vermittelt durch erhöhte Entzündungsparameter, dar. Darüber hinaus beeinflussen Organinsuffizienzen, insbesondere Niereninsuffizienz und metabolische Dysregulation in Kombination mit Patient:innenumfeld, Pharmakotherapie und iatrogenen Einflüssen die Entwicklung eines Delirs [69, 70]. In der aktuellen Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Hypoxie infolge eines respiratorischen Versagens, sowie Mikrothrombosierung und endothelialer Dysfunktion im Rahmen der Erkrankung und der Entwicklung eines Delirs diskutiert [71, 72].

Die Inzidenz von Delir auf Intensivstationen wird in der Literatur mit bis zu 80 % angegeben [73]. Im Kontext der COVID-19 Pandemie werden Inzidenzen von 55 % bis 84 % bei kritisch kranken Patient:innen berichtet [74, 75]. Gemäß aktueller Studien zählen höheres Alter, vorbestehende kognitive Einschränkung, mechanische Beatmung, längere Verweildauer auf der Intensivstation, Schwere der Erkrankung und Benzodiazepin-Gabe zu den wichtigsten Risikofaktoren [74, 76].

Bei kritisch kranken Patient:innen, einschließlich schwer erkrankter COVID-19 Patient:innen, können verschiedene Screening-Instrumente genutzt werden, um das Vorhandensein sowie die Ausprägung eines Delirs zu untersuchen. Die am häufigsten verwendeten Instrumente sind die *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU) sowie die *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) [67]. Chen et al. [77] untersuchten in einer bivariaten Meta-Analyse die diagnostische Genauigkeit von CAM-ICU und ICDSC und identifizierten in ihrer Analyse den CAM-ICU als den geeigneteren Test, um intensivstationäres Delir auszuschließen sowie intensivstationäre Patient:innen mit Delir zu identifizieren. Darüber hinaus kann die *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) Hinweise darauf liefern, ob das

Bewusstseinsniveau als Voraussetzung für die Anwendung der Delir-Tools gegeben ist [78]. Die Society of Critical Care Medicine betont dabei, dass Delir-Assessment-Tools bei Patient:innen mit RASS von 0 bis -2 zulässig sind [78].

Multimodale Interventionskonzepte, wie das „*ABCDEF bundle*“ von Ely et al. [70], das eine strukturierte Optimierung von Analgesie, Sedierung, Delirmanagement, Mobilisation und Angehörigenintegration umfasst, zielen darauf ab, das Management und die Prävention von Delir und weiteren Komplikationen auf der Intensivstation zu verbessern. Eine Metaanalyse von Sosnowski et al. [79] zeigte eine signifikante Verkürzung von intensivstationärer Delir-Dauer bei Implementierung des „*ABCDEF bundles*“ in die klinische Versorgung intensivstationärer Patient:innen.

1.6 Ziele der Arbeit

Obwohl die psychischen und neurokognitiven Belastungen aufgrund von COVID-19 intensivstationär behandelter Patient:innen zunehmend Teil der Forschung sind, bleibt die Charakterisierung der besonders stark belasteten Patient:innen unzureichend. Insbesondere Patient:innen mit schwerem ARDS, prolongierter Beatmung und invasiver ECMO-Therapie sind einer enormen körperlichen und psychozialen Belastung ausgesetzt. Bisher liegen nur wenige direkte Vergleiche zwischen Patient:innen mit ausschließlich maschineller Beatmung und Patient:innen mit additiver ECMO-Therapie vor. Vor diesem Hintergrund zielt die vorliegende Arbeit darauf ab, die klinischen Outcomes sowie die psychische Gesundheit von COVID-19-Patient:innen differenziert nach Therapieintensität zu untersuchen und die besonders stark belastete Subgruppe systematisch zu charakterisieren. Daraus ergeben sich die zentralen Forschungsfragen dieser Dissertation.

1.7 Hauptfragestellungen

- Wie ist das Überleben von Patient:innen, die intensivmedizinisch aufgrund von COVID-19 behandelt wurden, und welche klinischen Faktoren beeinflussen das somatische Outcome?
- In welchem Zusammenhang steht der Einsatz einer ECMO-Therapie bei COVID-19-assoziiert respiratorischer Insuffizienz mit dem Patient:innen-

Überleben und welchen Einfluss haben patient:innen- und therapiebezogene Faktoren auf das Outcome? Ist der hohe materielle und personelle Ressourceneinsatz der Therapieform gerechtfertigt?

- Wie stellt sich das psychosoziale Outcome von Patient:innen 30 – 58 Monate nach der Erkrankung in Bezug auf posttraumatische Belastung, Depression, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Bindungsstil dar, und welchen Einfluss haben subjektive Resilienzfaktoren auf das objektive Krankheitsoutcome?
- Wie häufig tritt ein Delir während des intensivstationären Aufenthalts bei COVID-19-Patient:innen auf, welche Faktoren begünstigen dessen Entwicklung und welchen Einfluss hat ein Delir auf das Überleben der Patient:innen?

2. Patient:innen und Methoden

2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Die Studie wurde als monozentrische Beobachtungsstudie am Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD) durchgeführt. Eingeschlossen wurden die an COVID-19 erkrankten Patient:innen, die von der Klinik für Herzchirurgie einer ECMO-Behandlung unterzogen wurden, sowie darüber hinaus eine Kontrollgruppe ausschließlich maschinell beatmeter Patient:innen aus der Klinik für Herzchirurgie, die fachdisziplinübergreifend intensivmedizinisch betreut wurden. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse der Patient:innenaufenthalte sowie eine prospektive Studie des psychosozialen Outcomes der Langzeitüberlebenden.

Die vorliegende Arbeit ist als explorative, beobachtende Kohortenstudie konzipiert. Das Ziel besteht nicht in der Erbringung eines Nachweises kausaler Effekte oder eines Therapieeffekts der ECMO-Therapie, sondern in der deskriptiven und vergleichenden Charakterisierung der klinischen und psychosozialen Ergebnisse hochselektiver, an COVID-19 erkrankter Patient:innen unter Bedingungen des klinischen Alltags.

Retrospektiv wurde der Aufenthalt der Patient:innen auf der Intensivstation des UKD betrachtet. Besonderer Fokus wurde auf die Beatmungsdauer, Komorbiditäten und das Auftreten eines Delirs gelegt. Daraufhin wurde eine prospektive Analyse in Form

eines psychologischen Assessments durchgeführt. Eingeschlossen sind diejenigen Patient:innen, die den Aufenthalt überlebten, telefonisch oder postalisch erreicht werden konnten und der Studienteilnahme zustimmten. Die retrospektive Analyse umfasste Patient:innen, die im Zeitraum von März 2020 bis Dezember 2021 behandelt wurden und somit in die prospektive Analyse einbezogen werden konnten. Für das psychologische Assessment wurden die Patient:innen zu einem etwa 30-minütigen Gespräch eingeladen. Die Patienten, denen eine Anreise in die Klinik aus zeitlichen oder gesundheitlichen Gründen nicht möglich war, erhielten die Unterlagen per Post oder E-Mail.

Im Rahmen der Studie wurden zwei Hauptgruppen miteinander verglichen: Eine Gruppe, die eine ECMO-Behandlung erhielt und eine Gruppe, die ausschließlich maschinell langzeitbeatmet wurde. Die Langzeitbeatmung in der Gruppe mit maschineller Beatmung (mB) wurde als Beatmung über mehr als 72 Stunden definiert. Die ECMO-Patient:innen wurden unabhängig von der Beatmungsdauer eingeschlossen. In der ECMO-Gruppe befanden sich 98 Patienten, in der maschinellen Beatmungsgruppe 52 Patienten. Dies entspricht einem Verhältnis von 1,9 : 1.

Die retrospektive Analyse wurde anhand der dokumentierten Patient:innenunterlagen, darunter Arztbriefe, Intensivkurven, Laborunterlagen etc., aus der klinikinternen Datenbank Medico, durchgeführt.

2.2 Aktenzeichen der Ethikkommission

Am 8.11.2023 wurde der Arbeit durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf ein positives Ethikvotum erteilt (Studien-Nr.: 2023-2527).

Die befragten Personen wurden über den Inhalt und den Ablauf der Studie informiert und haben der Studienteilnahme schriftlich zugestimmt. Darüber hinaus wurde den Patient:innen das Recht auf Verweigerung der Studienteilnahme ohne Konsequenzen für die weitere medizinische Behandlung schriftlich erläutert.

2.3 Patientenpopulation

Die untersuchte Stichprobe umfasste Patient:innen, die im Rahmen der SARS-CoV-2-Pandemie im Zeitraum von März 2020 bis Dezember 2021 von der Klinik für Herzchirurgie intensivmedizinisch betreut wurden. Die Patient:innen wurden entweder über die Zentrale Notaufnahme des Universitätsklinikums aufgenommen

oder von externen Krankenhäusern an das Universitätsklinikum Düsseldorf überwiesen.

2.4 Intervention

Die Zuweisung der Patient:innen zur ECMO-Therapie oder ausschließlich maschinellen Beatmung erfolgte nicht randomisiert, sondern basierte auf klinischen Entscheidungsprozessen unter Berücksichtigung von Alter, Schweregrad der respiratorischen Insuffizienz, Komorbiditäten und Prognose-Einschätzung. Entsprechend ist von einem *Confounding-by-indication-Bias* auszugehen, der bei der Interpretation gruppenbezogener Unterschiede zu berücksichtigen ist.

Die prospektive psychosoziale Untersuchung fokussierte sich auf Patient:innen, die den intensivmedizinischen Aufenthalt überlebten, erreichbar waren und der Studienteilnahme zustimmten. Daraus ergibt sich ein inhärenter *Survivorship*- und Selektionsbias. Entsprechend erheben die psychosozialen Analysen keinen Anspruch auf populationsrepräsentative Prävalenzschätzungen, sondern dienen vielmehr der Charakterisierung des Belastungsprofils einer hochselektierten Überlebendengruppe nach maximaler invasiver Therapie.

Es erfolgte zunächst die retrospektive Analyse des Aufenthalts der Patient:innen. Das Hauptaugenmerk wurde auf das Vorhandensein einer ECMO-Behandlung sowie das Überleben der Patient:innen gelegt. Darüber hinaus wurden unter anderem Aspekte wie kardiovaskuläre Vorerkrankungen, medikamentöse Therapie, Krankenhausaufenthaltsdauer sowie das Vorhandensein eines Delirs oder die Notwendigkeit einer Hämodialyse berücksichtigt. Des Weiteren wurden die Gruppen männliches und weibliches Geschlecht, BMI < 30 und BMI ≥ 30, sowie Delir vorhanden oder nicht vorhanden untersucht.

Prospektiv wurde anschließend die psychosoziale Situation der Patienten:innen analysiert. Es wurden vier verschiedene, in der Traumaforschung etablierte Fragebögen genutzt, die ein möglichst großes Spektrum an Symptomkonstellationen nach traumatischen Ereignissen abdecken sollten. Es handelte sich um Selbstbeurteilungsfragebögen, um die subjektive Einschätzung der psychischen Situation der Patient:innen zu erfassen. Die einzelnen Fragebögen werden in den folgenden Abschnitten näher beschrieben.

Der Beck-Depressions-Inventar-II (BDI-II) ist ein Instrument zur Evaluation des Vorliegens und Schweregrades eines depressiven Syndroms. Der Fragebogen umfasst 21 Items, die jeweils mit null bis drei Punkten bewertet werden. Die Gesamtpunktzahl ergibt sich aus der Addition der Einzelwerte und kann zwischen 0 und 63 Punkten liegen. Gemäß der „nationalen Versorgungsrichtlinie Unipolare Depression“ wird ab einem Wert von 14 Punkten ein leichtes depressives Syndrom angenommen. Ein mittelgradiges depressives Syndrom liegt bei einer Punktzahl von 20 bis 28 Punkten vor, ein schweres depressives Syndrom ab einer Punktzahl von 29 Punkten [80].

Gemäß Beck und Brown (1996) weist der BDI-II eine hohe interne Konsistenz mit einem Cronbachs α von durchschnittlich etwa 0.91 sowie eine Test-Retest-Reliabilität von 0.93 auf. Die Autoren der Originalpublikation beschreiben die Validität des Fragebogens als gut. Der BDI-II korreliert stark mit alternativen Instrumenten zur Depressionsmessung, wie beispielsweise dem Beck-Depressions-Inventar IA ($r = 0.93$) oder der Hamilton Rating Scale ($r = 0.71$) [81].

Der International Trauma Questionnaire (ITQ) wurde gemäß den Vorgaben der ICD-11 und der Weltgesundheitsorganisation entwickelt und dient der Erfassung und Beurteilung einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) [82]. Es werden die Kernsymptome einer posttraumatischen Belastungsstörung sowie einer komplexen posttraumatischen Belastungsstörung (KPTBS) erfasst. Der Fragebogen umfasst 18 Aussagen, die jeweils mit 0 Punkten („trifft gar nicht zu“) bis 4 Punkten („trifft sehr stark zu“) beantwortet werden können. Es können somit Werte von 0 bis 72 erreicht werden.

Neben der Auswertung der Gesamtpunktzahl erlaubt der Fragebogen je nach Antwortkonstellation der einzelnen Fragen eine Unterscheidung zwischen posttraumatischer Belastungsstörung, Beeinträchtigung der Selbstorganisation (Disturbances in Self-Organization, DSO) und komplexer posttraumatischer Belastungsstörung.

Patient:innen, die zwei oder mehr Punkte in den Bereichen "Wiedererleben im Hier und Jetzt", "Gefühl der aktuellen Bedrohung und Vermeidung" erreichen, erfüllen die Kriterien für einen dringenden Verdacht auf eine PTBS. Die Diagnose einer DSO wird gestellt, wenn in mindestens einem der drei Bereiche der Selbstorganisation (affektive Dysregulation, negatives Selbstkonzept, problematische Beziehungen) eine Störung diagnostiziert wird. Liegen sowohl eine PTBS als auch eine DSO vor,

wird dies als komplexe posttraumatische Belastungsstörung (KPTBS) bezeichnet. PTBS, KPTBS und DSO können vereinfacht unter dem Begriff „Traumafolgestörung“ zusammengefasst werden.

Die interne Konsistenz (Cronbachs α) belief sich in der ursprünglichen Validierungsstudie auf Werte zwischen 0.89 und 0.94. Darüber hinaus beschrieben die Autoren eine diagnostische Leistungsfähigkeit, die mit der der *Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5* vergleichbar ist, sowohl in Bezug auf die Reliabilität als auch auf die klinische Relevanz [82].

Der Short Form-12 Health Survey (SF-12) stellt eine verkürzte Form des SF-36 dar und umfasst zwölf Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patient:innen. Der Fokus liegt dabei auf der Fähigkeit des Patienten bzw. der Patientin, Aktivitäten des täglichen Lebens auszuüben, sowie auf möglichen körperlichen oder psychischen Beeinträchtigungen, die deren Ausführung einschränken. Die Items lassen sich zwei Summenskalen zuordnen: einer körperlichen Summenskala (KSK) zur Erfassung der körperlichen Gesundheit und einer psychischen Summenskala (PSK) zur Erfassung des psychischen Wohlbefindens. Die Auswertung der Antworten der Patient:innen erfolgt anhand eines Auswertungsbogens, sodass jeweils ein KSK- und ein PSK-Wert ermittelt werden. Höhere Werte sind ein Indikator für ein besseres Maß an gesundheitsbezogener körperlicher und psychischer Fitness. Die Ergebnisse können im Vergleich zu spezifischen Norm- oder Kontextgruppen interpretiert werden. Ein Wert von 50 ± 10 Punkten repräsentiert dabei den Mittelwert der Allgemeinbevölkerung.

Ware et al. (1996) konnten eine hohe Übereinstimmung zwischen dem SF-12 und dem SF-36 zeigen. Die Bestimmtheitsmaße $R^2 = 0.911$ für die körperliche Summenskala und $R^2 = 0.918$ für die psychische Summenskala belegen, dass auch der deutlich kürzere SF-12 die Komponenten des SF-36 zuverlässig abbildet. Die hohe Pearson-Korrelation von $r = 0.951$ (KSK) und $r = 0.969$ (PSK) stützt diese Hypothese zusätzlich. Die interne Konsistenz war mit einem Cronbachs α von 0.890 für die psychische und 0.760 für die körperliche Summenskala ebenfalls als hoch zu bewerten [83].

Bei dem *Experiences in Close Relationships – Revised 8* (ECR-R8) handelt es sich um eine verkürzte Version des *Experiences in Close Relationships – Revised*,

Deutsch (ECR-RD) mit acht Items. Der ECR-RD umfasst 36 Items und dient der Erfassung und der Evaluation des Bindungsstils von Patient:innen, wobei insbesondere die Kategorien Bindungsvermeidung und Bindungsangst in Partnerschaftsbeziehungen berücksichtigt werden. Ehrental et al. [84] haben gezeigt, dass die Version mit 36 Items zwar ein valides Screening-Instrument darstellt, die Länge von 36 Items jedoch die Patientencompliance einschränkt. In diesem Kontext wurde eine verkürzte Version mit zwei mal vier Items entwickelt, die im Rahmen der hier durchgeführten Studie genutzt wurde.

Die Einteilung des ECR-R8 erfolgt, analog zum SF-12, in zwei Wertungsgruppen. Im Rahmen der Analyse erfolgt die Zuordnung der Fragen zwei, drei, sechs und acht der Auswertungsgruppe ECR-R8 „*avoidance*“ sowie der Fragen eins, vier, fünf und sieben der Auswertungsgruppe ECR-R8 „*anxiety*“. Für jeden Patienten / jede Patientin wird aus den vier Items der jeweiligen Subgruppen ein Mittelwert gebildet. Der Rohwert des Patienten / der Patientin wird anschließend mit einer Vergleichstabelle an T-Werten abgeglichen. In Abgleich mit Geschlecht und Alter wird anhand der Tabelle ein Prozentrang ermittelt, der angibt, in welchem Perzentil der Patient / die Patientin sich verglichen mit der Normstichprobe befindet. Es kann somit auch das Perzentil für eine gesamte Gruppe ermittelt werden. Höhere Punktzahlen für die ECR-R8 *anxiety* deuten auf einen ängstlichen Bindungsstil hin. Höhere Punktzahlen für die ECR-R8 *avoidance* deuten auf einen vermeidenden Bindungsstil hin.

Ehrental et al. [84] zeigten eine Pearson-Korrelation von $r = 0.92$ (*anxiety*) bzw. $r = 0.90$ (*avoidance*) für den ECR-R8 mit der Originalversion ECR-RD. Der verkürzte ECR-R8 stellt somit eine valide Alternative zum wesentlich längeren ECR-RD dar. Ein Cronbachs α liegt für den ECR-R8 aktuell nicht vor, jedoch konnte in den Validitätsprüfungen des ECR-RD12, der ebenfalls eine verkürzte Version des ECR-RD darstellt, ein Cronbachs α von 0.88 (*anxiety*) bzw. 0.87 (*avoidance*) ermittelt werden, sodass mit vergleichbaren Werten für den ECR-R8 zu rechnen ist [85].

2.5 Klinische Endpunkte

Da die Patient:innen anhand des Vorhandenseins einer ECMO-Behandlung entweder der ECMO-Gruppe oder der mB-Gruppe zugeteilt wurden, und im ersten Schritt eine retrospektive Analyse des Patientenaufenthalts durchgeführt wurde, hat keine Verblindung stattgefunden.

Die primären Endpunkte umfassten das Gesamtüberleben der Patient:innen je nach Gruppeneinteilung sowie das psychosoziale Outcome der Patient:innen 30 – 58 Monate nach der Erkrankung. Das psychosoziale Outcome wurde anhand von vier standardisierten Fragebögen analysiert und bewertet. Darüber hinaus wurde insbesondere der Endpunkt „Vorhandensein eines Delirs“ berücksichtigt.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung von SPSS (Version 29.0.2.0). Es wurden deskriptive Statistiken, Korrelationsanalysen sowie Mann-Whitney-U-Testungen, Fisher-Tests und Regressionsanalysen eingesetzt, um die Signifikanz von Unterschieden zwischen den Variablen zu erörtern. Darüber hinaus wurden Cox-Regressionen und Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Die Kaplan-Meier Analysen wurden mithilfe von R erstellt (Version R 4.5.1 GUI 1.82). Die Verwendung von Cox-Regressionen ermöglichte die Analyse des Einflusses von mehreren Variablen auf das Überleben unter Kontrolle von potenziellen Confoundern. Die Ergebnisse wurden als Hazard Ratio (HR) angegeben. Eine $HR > 1$ wies auf ein erhöhtes Sterberisiko hin, eine $HR < 1$ auf ein verringertes Risiko.

In der gesamten Arbeit wurden p-Werte < 0.05 als statistisch signifikant angesehen. Um Verzerrungen durch fehlende Werte zu vermeiden, wurden fehlende Werte mittels multipler Imputation ($n = 5$) ergänzt. Für die Analyse wurden separate Imputationsdatensätze erstellt und anschließend zusammengeführt, um die durch fehlende Daten bedingte Unsicherheit adäquat zu berücksichtigen.

Auf den Einsatz von *Propensity-Score-Matching* oder komplexen multivariaten Adjustierungsmodellen wurde bewusst verzichtet. Aufgrund der begrenzten Fallzahl, der hohen Mortalität sowie der damit assoziierten geringen Anzahl an Ereignissen, insbesondere im Kontext des Langzeit-Follow-Ups, bestand ein erhöhtes Risiko der Überanpassung. Die statistischen Auswertungen sind daher in erster Linie explorativ und der Generierung von Hypothesen dienlich. Ihr Fokus liegt auf der Identifikation potenziell relevanter Zusammenhänge, nicht auf der kausalen Inferenz.

3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die zentralen Ergebnisse der durchgeführten Studie präsentiert. Dabei liegt das Hauptaugenmerk auf der Darstellung der Analysen der beiden Gruppen „maschinelle Beatmung“ und „maschinelle Beatmung plus ECMO“. Zunächst erfolgte eine deskriptive Darstellung der zentralen demographischen und klinischen Parameter. Daraufhin wurden klinische Verläufe sowie somatische und psychische Outcomes charakterisiert.

Des Weiteren wurden Subgruppenanalysen nach Geschlecht (weiblich vs. männlich) und BMI (< 30 vs. ≥ 30) durchgeführt und hinsichtlich ihrer demografischen, klinischen und outcomebezogenen Parameter ausgewertet.

Abschließend erfolgte eine Analyse des Faktors Delir unter Berücksichtigung deskriptiver sowie multivariater Verfahren.

3.1 Analyse der Subgruppen ECMO und mB

3.1.1 *Charakterisierung der Gesamtkohorte*

Die Gesamtstichprobe der Studie wurde in zwei Hauptgruppen unterteilt. Eine Gruppe maschinelle Beatmung (Gruppe mB), die ausschließlich maschinell beatmet wurde, und eine Gruppe maschinelle Beatmung plus ECMO (Gruppe ECMO), die zusätzlich mithilfe einer extrakorporalen Membranoxygenierung therapiert wurde. Die ECMO-Gruppe umfasste 98 Patienten. Dies entsprach 65,3 % der untersuchten Kohorte. Die Gruppe mB setzte sich aus 52 Patienten zusammen, was einem Anteil von 34,7 % entsprach.

In beiden Gruppen überstieg die Anzahl der männlichen Patienten die Anzahl der weiblichen Patientinnen. Die ECMO-Gruppe setzte sich aus 77 Männern und 21 Frauen zusammen, die mB-Gruppe aus 34 Männern und 18 Frauen. Der Anteil männlicher Patienten belief sich in der ECMO-Gruppe auf 78,6 %, während er in der Gruppe der maschinellen Beatmung bei 65,4 % lag.

Insgesamt verstarben 99 Patient:innen während des stationären Aufenthalts, darunter 69 ECMO-Patient:innen und 30 maschinell beatmete Patient:innen. Im Zeitraum zwischen der Entlassung aus dem Universitätsklinikum Düsseldorf und dem Studienbeginn verstarben weitere neun Patient:innen, davon drei ECMO-Patient:innen und sechs maschinell beatmete Patient:innen. Insgesamt leben von den 150 Patient:innen, die in die retrospektive Datenerfassung eingeschlossen waren, heute (Stand 12/2025) noch 42 Patient:innen. Von den 42 noch lebenden Patient:innen konnten 28 Patient:innen in die prospektive Datenerhebung

eingeschlossen werden. Eine ECMO-Patientin wurde aufgrund unzureichender Datenqualität nicht in die Fragebogenanalyse einbezogen. Die übrigen 13 Patient:innen konnten nicht kontaktiert werden oder verweigerten die Studienteilnahme. Tabelle 1 und Abbildung 3 zeigen die Verlaufsdaten sowie die Einschlussübersicht nach Behandlungsgruppe.

	ECMO	Maschinelle Beatmung
Gesamtkohorte, n =	98	52
weiblich	21 (21.4%)	18 (34.6%)
männlich	77 (78.6%)	34 (65.4%)
innerklinisch verstorben	69 (70.4%)	30 (57.7%)
nach dem Aufenthalt verstorben	3 (3.1%)	6 (11.5%)
derzeit noch lebend	26 (26.5%)	16 (30.8%)
in die prospektive Datenerfassung eingeschlossen	15 (15.3%)	13 (25.0%)

Tabelle 1: Charakteristika und Verlaufsdaten nach Gruppenzugehörigkeit (ECMO vs. mB)

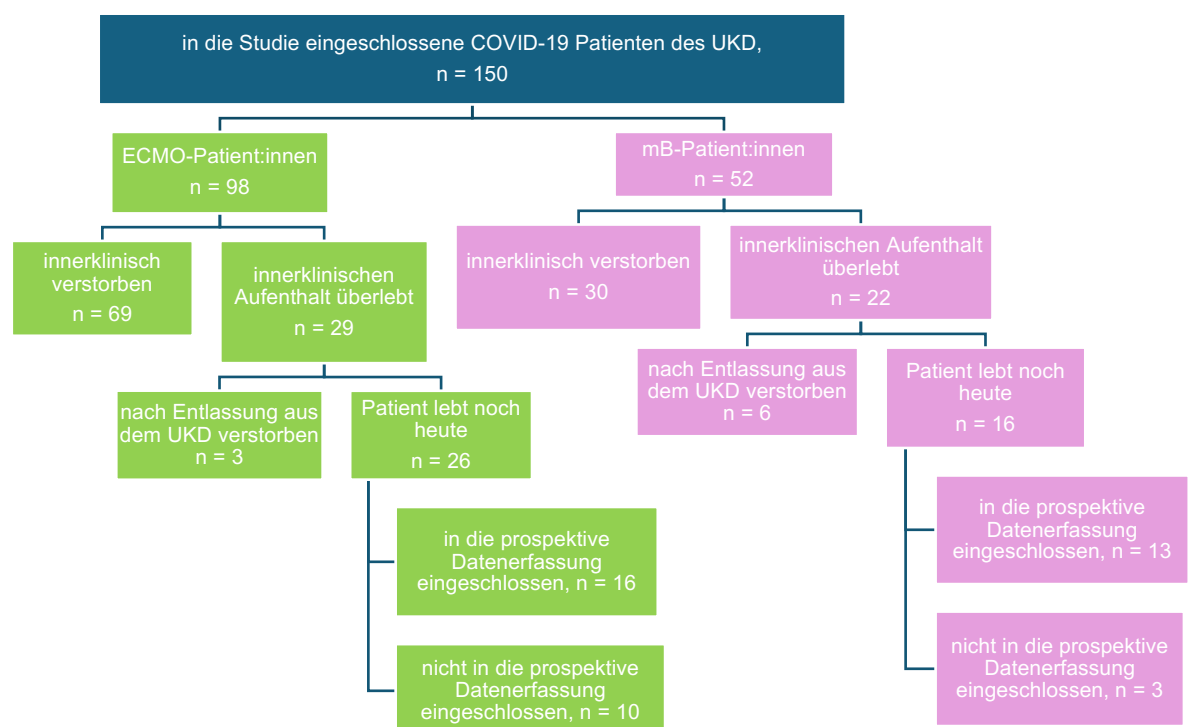


Abb. 3: Patientenfluss und Einschlussübersicht nach Behandlungsgruppe (ECMO vs. mB)

Klinische und demographische Eckdaten

In Tabelle 2 sind klinische sowie demographische Eckdaten der Patient:innen aufgeführt: Die häufigste Komorbidität in beiden Gruppen stellte die arterielle Hypertonie dar, mit ca. 50 % in der ECMO-Gruppe und 73 % in der mB-Gruppe. In der mB-Gruppe wurde eine signifikant höhere Prävalenz von arteriellem Hypertonus und Hyperlipoproteinämie festgestellt.

Die Patient:innen wurden im Rahmen des stationären Aufenthaltes unterschiedlichen Therapieansätzen zugeführt. Neben der Implementierung eines Beatmungsregimes und dem Einsatz einer zusätzlichen extrakorporalen Membranoxygenierung wurden supportive Maßnahmen durchgeführt. Hierzu zählte unter anderem die Hämodialyse. Insgesamt erhielten 47 ECMO- und 23 mB-Patient:innen im Rahmen einer Nierenersatztherapie eine Hämodialyse, was einem Verhältnis von ca. 2 : 1 entspricht.

Im Rahmen des Beatmungsmanagements wurden u.a. die Maßnahmen Bauchlagerung und Tracheotomie durchgeführt. 66 ECMO- und 37 maschinell beatmete Patient:innen wurden intermittierend auf den Bauch gelagert. 58 ECMO- und 27 maschinell beatmete Patient:innen wurden tracheotomiert (Verhältnis 2,1 : 1).

Die durchschnittliche Dauer der invasiven Beatmung unterschied sich zwischen den Gruppen mit $p = 0.011$ signifikant: In der mB-Gruppe betrug sie im Mittel 13.3 Tage, in der ECMO-Gruppe 29.3 Tage. Die mittlere Beatmungsdauer lag damit in der ECMO-Gruppe etwa 16 Tage über derjenigen der mB-Gruppe.

Es zeigte sich mit 31.5 Tagen vs. 21.9 Tagen kein signifikanter Unterschied im Hinblick auf die mittlere Dauer des Intensivaufenthaltes zwischen den Gruppen.

	ECMO (n = 98)	maschinelle Beatmung (n = 52)	p-Wert
Mittlerer BMI	29.70 ($\pm$ 5.93)	29.89 ($\pm$ 7.36)	0.640
Mittleres Alter bei Aufnahme in Jahren	53.77 ($\pm$ 11.43)	66.02 ($\pm$ 14.75)	< 0.001*
Nikotinabusus	8 (8.2 %)	5 (9.6 %)	0.764
Diabetes mellitus	23 (23.5 %)	17 (32.7 %)	0.248
Hyperlipoproteinämie	10 (10.2 %)	13 (25.0 %)	0.017*
Arterielle Hypertonie	48 (49.0 %)	38 (73.1 %)	0.005*
Koronare Herzkrankheit	27 (27.6 %)	16 (30.8 %)	0.678
Zentrale arterielle Verschlusskrankheit	0	1 (1.9 %)	0.347
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	0	3 (5.8 %)	0.040
COPD	9 (9.2 %)	6 (11.5 %)	0.647
Hämodialyse	47 (48.0 %)	23 (44.2 %)	0.663
Bauchlagerung	66 (67.3 %)	37 (71.2 %)	
Tracheotomie	58 (59.2 %)	27 (52.0 %)	0.632
Mittlere Beatmungsdauer in Tagen	29.32 ($\pm$ 40.98)	13.33 ($\pm$ 8.72)	0.011*
Mittlere Dauer des Intensiv Aufenthaltes in Tagen	31.54 ($\pm$ 41.34)	21.94 ($\pm$ 15.63)	0.468

Tabelle 2: Klinische und demographische Eckdaten von ECMO- und mB-Patient:innen

* $p \leq 0,05$; als statistisch signifikant gewertet.

Zuweisung und Behandlungspfade

Die Patient:innen wurden dem UKD aus verschiedenen Einrichtungen zugewiesen. 78 ECMO-Patient:innen wurden aus anderen Krankenhäusern zugewiesen, während 20 ECMO-Patient:innen direkt über die zentrale Notaufnahme aufgenommen wurden. Von den ausschließlich maschinell beatmeten Patient:innen wurden 29 Patient:innen über ein anderes Krankenhaus zugewiesen und 23 Patient:innen wurden direkt über die zentrale Notaufnahme aufgenommen (Anhangstabelle 13).

ECMO-Management

69 der mit ECMO therapierten Patient:innen verstarben noch innerklinisch. Der Zeitraum zwischen Beginn der ECMO-Therapie und Tod betrug dabei im Durchschnitt 25.7 Tage. Die Spannweite war mit einer Liegedauer der ECMO-

Therapie mit einem Minimum von 0 und einem Maximum von 301 Tagen groß. Der Median der Überlebensdauer betrug 15 Tage; entsprechend verstarben 50 % der Patient:innen innerhalb der ersten 15 Tage nach Beginn der ECMO-Therapie. Das Liniendiagramm in Abbildung 15 im Anhang veranschaulicht diesen Befund.

3.1.2 Klinische Verläufe und somatische Outcomes

In den Abbildungen 4 und 5 sind die Todesursachen nach führender Organbeteiligung und Gruppenzugehörigkeit dargestellt.

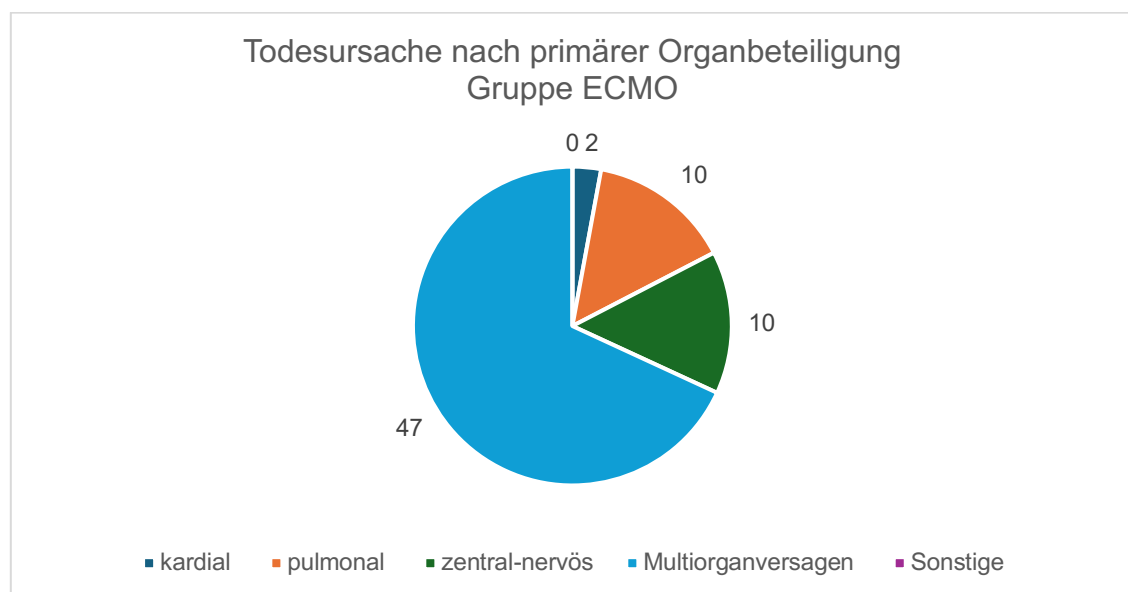


Abb. 4: Todesursache nach primärer Organbeteiligung, Gruppe ECMO

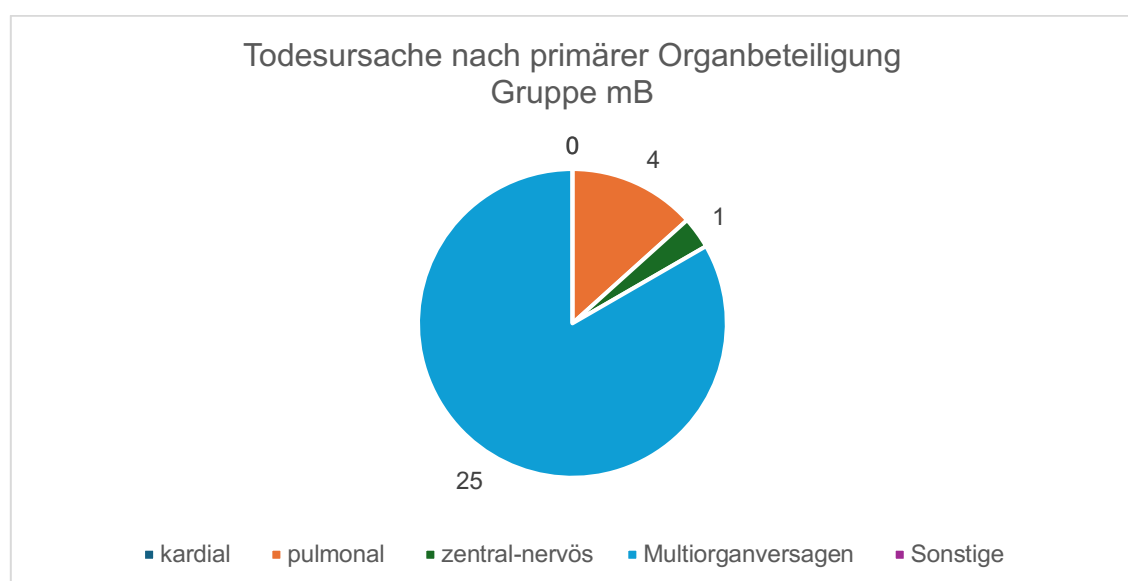


Abb. 5: Todesursache nach primärer Organbeteiligung, Gruppe mB

Zu den kardialen Todesursachen zählten kardiogener Schock oder therapierefraktäre Kreislaufinstabilität. Pulmonale Ursachen umfassten unter anderem therapierefraktäres ARDS, therapierefraktäre Hypoxie, Oxygenierungsstörungen und intrapulmonale Blutungen. Zu den zentralnervösen Todesursachen zählten Hirnblutungen oder Apoplex. Multiorganversagen wird definiert als das gleichzeitige Versagen von zwei oder mehr Organsystemen. In diesem Kontext trat der septische Schock besonders häufig auf. Auch kardiogene, pulmonale oder zentralnervöse Ereignisse können grundsätzlich im Verlauf zum Multiorganversagen führen. Für die vorliegende Analyse wurden jedoch die Todesursachen herangezogen, wie sie in den Sterbe- und Arztbriefen der Patient:innen dokumentiert wurden.

Es konnte festgestellt werden, dass ein großer Anteil der ECMO- sowie der mB-Patient:innen infolge eines Multiorganversagens, häufig bedingt durch septische Komplikationen, verstarb. Bei den ECMO-Patienten standen an zweiter Stelle die zentralnervösen Ursachen, insbesondere zerebrale Blutungen, sowie rein pulmonale Ereignisse. Darüber hinaus verstarben zwei Patient:innen aufgrund von kardialen Komplikationen. In der mB-Gruppe verstarben 25 Patienten an Multiorganversagen, während ein Patient ein zentralnervöses Ereignis erlitt. Vier weitere Patient:innen verstarben primär aufgrund der pulmonal-kritischen Situation.

Kaplan-Meier-Kurven und multivariate Cox-Regression

Um den Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit (ECMO und mB) und der Überlebenszeit zu untersuchen, wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Die Kaplan-Meier-Kurve für das 30-Tage-Überleben ist in Abbildung 6 dargestellt, während die Kurve für das Gesamtüberleben bis Dezember 2024 in Abbildung 7 veranschaulicht wird.

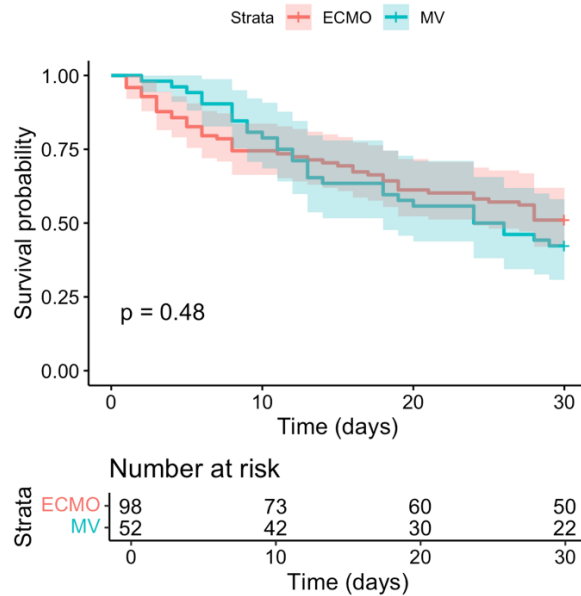


Abb. 6: Kaplan-Meier Analyse für das 30-Tage-Überleben (ECMO vs. mB)
 MV = mechanical ventilation, $p = 0.480$

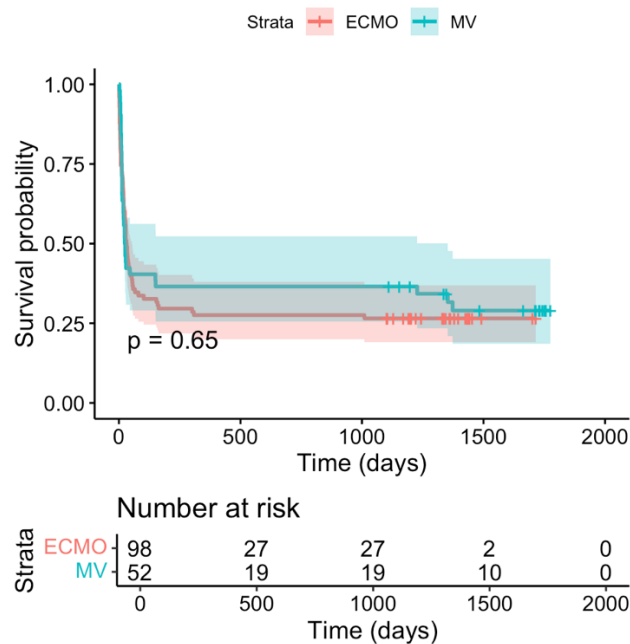


Abb. 7: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben bis 12/2024 (ECMO vs. mB)
 MV = mechanical ventilation, $p = 0.650$

Es zeigte sich sowohl im Hinblick auf das 30-Tage-Überleben der Patient:innen ($p = 0.480$) als auch auf das Gesamtüberleben ($p = 0.649$) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen maschinelle Beatmung und maschinelle Beatmung plus ECMO.

Zur genaueren Analyse möglicher Einflussfaktoren auf das Überleben wurden anschließend multivariate Cox-Regressionen durchgeführt. In das erste Regressionsmodell wurden neben dem Therapieansatz auch demografische und klinische Variablen einbezogen. In diesem Modell erwiesen sich das männliche Geschlecht (HR = 1.916; $p = 0.012$), das Alter bei Aufnahme (HR = 1.047; $p < 0.001$), das Vorliegen einer COPD (HR = 2.320; $p = 0.018$) sowie die Durchführung einer Hämodialyse (HR = 2.195; $p < 0.001$) als signifikante Prädiktoren für das Überleben. Das Auftreten eines Delirs war mit einer reduzierten Mortalität assoziiert (HR = 0.363; $p < 0.001$) (Tabelle 3 & Anhangstabelle 14).

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Hazard Ratio
Geschlecht (männlich vs. weiblich)	0.650	0.260	0.012*	1.916
Alter bei Aufnahme in Jahren	0.046	0.010	< 0.001*	1.047
COPD (vorhanden vs. nicht vorhanden)	0.842	0.355	0.018*	2.320
Hämodialyse (erforderlich vs. nicht erforderlich)	0.786	0.227	< 0.001*	2.195
Delir (aufgetreten vs. nicht aufgetreten)	-1.012	0.257	< 0.001*	0.363

Tabelle 3: Multivariate Cox-Regression: signifikante Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen

* $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Es wurde zudem ein zweites Regressionsmodell berechnet, in das die Variable "Patient:in bei Bewusstsein" integriert wurde. Die statistisch signifikanten Ergebnisse dieser Analyse sind in Tabelle 4 abgebildet (vollständige Ergebnisse in Anhangstabelle 15). Bei Einbezug der Variable „Patient:in bei Bewusstsein“ verlor das Auftreten eines Delirs an statistischer Signifikanz ($p = 0.145$), während der Bewusstseinsstatus einen signifikanten Zusammenhang mit dem Überleben zeigte. Patient:innen, die sich zum Zeitpunkt des Intensivaufenthaltes bei Bewusstsein befanden, wiesen ein signifikant geringeres Mortalitätsrisiko auf. Die Variablen Alter bei Aufnahme, COPD und Hämodialyse verblieben signifikant, das biologische Geschlecht hingegen verlor an Signifikanz.

Variable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	Hazard Ratio
Alter bei Aufnahme in Jahren	0.038	0.010	< 0.001*	1.039
COPD (vorhanden vs. nicht vorhanden)	0.745	0.356	0.036*	2.107
Hämodialyse (erforderlich vs. nicht erforderlich)	0.534	0.235	0.023*	1.706
Dauer invasive Beatmung in Tagen	-0.011	0.005	0.045*	0.989
Patient bei Bewusstsein (ja = 1, nein = 0)	-1.337	0.288	< 0.001*	0.263

Tabelle 4: Multivariate Cox-Regression: signifikante Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen

(inklusive Variable „Patient bei Bewusstsein“), * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Auch in der multivariaten Analyse zeigte sich, dass das Therapieverfahren (ECMO vs. mB) kein statistisch signifikanter Prädiktor für das Überleben darstellte. Das Patientenalter, das Vorliegen einer COPD, die Dauer invasiver Beatmung, die Durchführung einer Hämodialyse sowie der Bewusstseinsstatus des Patienten zeigten hingegen jeweils einen signifikanten Einfluss auf das Überleben bzw. Mortalitätsrisiko. Eine längere Dauer der invasiven Beatmung war in der multivariaten Analyse mit einer reduzierten Mortalität assoziiert.

3.1.3 Psychische Belastung und Lebensqualität

Die physische und psychische Belastung der beiden Probandengruppen wurde mithilfe von vier standardisierten Fragebögen erfasst. Insgesamt nahmen 29 Patient:innen an der prospektiven Erhebung teil, von denen 28 in die untenstehende Statistik einbezogen werden konnten. Ein Teil der Teilnehmenden konnte den ECR-R8 nicht bearbeiten, da sich dieser primär auf partnerschaftliche Beziehungen bezieht und einige der Patient:innen sich zum Zeitpunkt der Erhebung in keiner partnerschaftlichen Beziehung befanden. Eine Übersicht der Testergebnisse in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit sowie die Resultate der Mann-Whitney-U-Tests sind in Tabelle 5 dargestellt.

a) Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II)

Es konnten die BDI-II-Scores von 15 ECMO- und von 13 ausschließlich maschinell beatmeten Patient:innen erhoben werden.

Die ECMO-Gruppe erreichte eine Durchschnittspunktzahl von 16.9 Punkten, während die Gruppe mB eine Durchschnittspunktzahl von 13.5 Punkten erreichte (siehe Tabelle 5). Der Median lag in der ECMO-Gruppe bei 14 und in der mB-Gruppe bei 8. Darüber hinaus war in der ECMO-Gruppe eine höhere Streuung der Werte zu verzeichnen. Im Mann-Whitney-U-Test zeigte sich mit $p = 0.406$ kein signifikanter Unterschied.

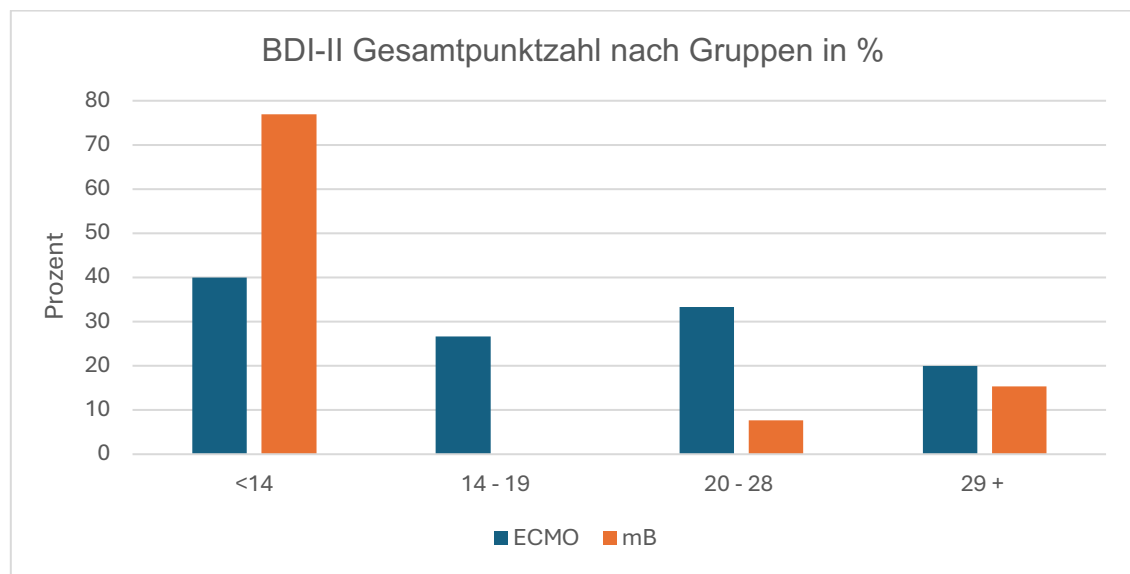


Abb. 8: BDI-II Gesamtpunktzahl nach Gruppenzugehörigkeit in %

Das Diagramm in Abbildung 8 zeigt die Verteilung der BDI-II-Gesamtscores in klassifizierten Gruppen für die Gruppen ECMO und mB. Die Gruppeneinteilung erfolgte in Anlehnung an die Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression wie folgt: < 14 Punkte kein Hinweis auf das Vorliegen eines depressiven Syndroms, 14 - 19 Punkte leichtes depressives Syndrom, 20 - 28 Punkte mittelgradiges depressives Syndrom, ≥ 29 Punkte schweres depressives Syndrom [40].

In der mB-Gruppe wiesen über 70 % der Patient:innen einen Score von unter 14 auf und zeigten somit keine Hinweise auf ein depressives Syndrom. In der ECMO-Gruppe lag dieser Anteil bei 40 %. Etwa 25 % der ECMO-Patient:innen erreichten 14 bis 19 Punkte, während mehr als 30 % Werte zwischen 20 und 28 Punkten erzielten. Weitere 20 % erzielten Punktwerte von mehr als 29 Punkten und wiesen somit Hinweise eines *Major-Depressive-Syndroms* auf. In der mB-Gruppe lagen bei 8 % der Patient:innen Scores zwischen 14 und 28 Punkten vor, während ca. 15 % Werte von ≥ 29 Punkten aufwiesen.

b) International Trauma Questionnaire (ITQ-Gesamtscore)

Der ITQ erfasst das Vorhandensein und Ausmaß posttraumatischer Belastung. Für 28 Patient:innen (15 ECMO, 13 mB) lagen Werte vor. Die ECMO-Gruppe erreichte im Mittel 26.3 Punkte, die mB-Gruppe 17.2 Punkte. In der ECMO-Gruppe lagen die Werte zwischen 1 und 53 (Median = 20, Interquartilsabstand = 42), in der mB-Gruppe zwischen 0 und 50 (Median = 9, Interquartilsabstand = 23). Damit zeigte die ECMO-Gruppe eine deutlich größere Streuung, während die mB-Gruppe insgesamt homogener war. Der Mann-Whitney-U-Test ergab mit $p = 0.332$ keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, wenngleich die ECMO-Gruppe höhere Werte aufwies.

Eine Traumafolgestörung (PTBS, DSO oder KPTBS) lag bei sieben ECMO- und zwei mB-Patient:innen vor. Der Chi-Quadrat-Test hierfür zeigte $p = 0.086$, sodass die statistische Signifikanz verfehlt wurde.

c) SF-12

Die Auswertung des 12 Fragen umfassenden Fragebogens erfolgt gemäß der im Patient:innen- und Methodenteil beschriebenen Vorgehensweise in zwei Ergebniskategorien: körperliche Fitness und mentale oder psychische Fitness. Die Daten von insgesamt 28 Patient:innen lagen vor, davon 15 ECMO-Patient:innen und 13 mB-Patient:innen.

a. SF-12 KSK

Zunächst wurde die körperliche Fitness der beiden Gruppen untersucht. In der ECMO-Gruppe zeigte sich ein Mittelwert von 39.2, während der Mittelwert in der mB-Gruppe bei 43.5 lag. Bei Betrachtung der Mediane ergab sich eine größere Differenz: Der Median lag in der ECMO-Gruppe bei 34.9 und in der mB-Gruppe bei 45.2, entsprechend einer Differenz von über 10 Punkten. Der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0.420$).

b. SF-12 PSK

Bei Betrachtung der mentalen bzw. psychischen Fitness der Patienten lag der Mittelwert in der mB-Gruppe bei 47.8 und damit etwa 7 Punkte über dem Mittelwert der ECMO-Gruppe. Auch bei Betrachtung der Mediane zeigte sich

ein Unterschied von etwa 7 Punkten ($mB = 46.6$; $ECMO = 39.6$). Der nicht-parametrische Mann-Whitney-U-Test ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0.160$).

d) ECR-R8

Die Kategorien ECR-R8 *Avoidance* und ECR-R8 *Anxiety* werden getrennt voneinander vorgestellt. Tabelle 5 zeigt sowohl die Rohwerte der beiden Gruppen als auch die T-Werte.

a) ECR-R8 *Avoidance*

Betrachtet man zunächst die Rohwerte, ergab sich sowohl für die ECMO-Gruppe als auch für die mB-Gruppe ein Mittelwert von 2.6. Die Mediane von 2.5 und 1.9 unterschieden sich deutlicher. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte mit $p = 0.187$ keine statistische Signifikanz. Auch die T-Werte zeigten ein vergleichbares Ergebnis. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte mit $p = 0.189$ ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Bei Undulation aller mittleren T-Werte um 50 bleibt darüber hinaus festzuhalten, dass beide Gruppen im Mittel vergleichbar mit der Normalbevölkerung bzw. der Normstichprobe waren.

b) ECR-R8 *Anxiety*

Sowohl der Mittelwert als auch der Median der Rohwerte unterschieden sich in den Gruppen deutlich. Der Zusammenhang erreichte mit $p = 0.067$ im Mann-Whitney-U-Test keine statistische Signifikanz. Bei Betrachtung der T-Werte zeigte sich ein Mittelwert von 48.1 in der ECMO-Gruppe und 55.3 in der mB-Gruppe. Auch die Mediane unterschieden sich deutlich mit einer Differenz von 8. Der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test zeigte hier mit $p = 0.015$ eine statistische Signifikanz. Patient:innen in der ECMO-Gruppe zeigten signifikant weniger ängstliches Verhalten in partnerschaftlichen Beziehungen als Patient:innen der mB-Gruppe.

	ECMO (Mittel)	ECMO (Median)	mB (Mittel)	mB (Median)	Signifikanz- Level (Mann- Whitney U Test)
BDI-II	16.93 (± 11.93)	14	13.46 (± 11.96)	8	0.406
ITQ	26.33 (± 20.69)	20	17.23 (± 12.97)	9	0.332
SF-12 PCS	38.92 (± 12.84)	34.9	44.20 (± 10.27)	45.2	0.420
SF-12 MCS	40.38 (± 14.36)	39.6	48.53 (± 9.35)	46.6	0.160
ECR-R8 avoidance (Einzelwerte)	2.61 (± 1.01)	2.50	2.56 (± 1.94)	1.88	0.187
ECR-R8 avoidance (T-Werte)	51.77 (± 5.86)	52.00	49.67 (± 8.89)	47.00	0.189
ECR-R8 anxiety (Einzelwerte)	1.67 (± 0.99)	1.25	2.69 (± 1.58)	2.38	0.067
ECR-R8 anxiety (T-Werte)	48.08 (± 6.44)	46.00	55.33 (± 8.97)	54.00	0.015*

Tabelle 5: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach Behandlungsgruppe (ECMO vs. mB), * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Korrelationsanalysen ergaben eine starke positive Korrelation zwischen depressiven Werten und posttraumatischen Stresssymptomen ($r = 0.79$; $p < 0.001$). Höhere BDI-II-Werte waren zudem mit stärkerer bindungsbezogener Angst ($r = 0.43$; $p = 0.032$) und einer schlechteren körperlichen ($r = -0.53$; $p = 0.003$) und psychischen Gesundheit ($r = -0.72$; $p < 0.001$) vergesellschaftet. In ähnlicher Weise waren höhere ITQ-Werte mit einer stärkeren bindungsbezogenen Vermeidung ($r = 0.41$, $p = 0.041$) und einer schlechteren körperlichen ($r = -0.59$, $p < 0.001$) und psychischen Gesundheit ($r = -0.82$, $p < 0.001$) verbunden.

Die vollständigen Korrelationsanalysen finden sich in Anhangstabelle 16.

Neben der Gruppierung mB und ECMO wurden nun exemplarisch auch vereinzelt Ergebnisse der Untergruppen Geschlecht (männlich und weiblich), sowie zwei BMI-Gruppen ($\text{BMI} < 30$ und $\text{BMI} \geq 30$) näher untersucht. Wie zuletzt beschrieben zeigte der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich der vier Fragebögen in den Gruppen ECMO und mB neben der bindungsbezogenen Angst keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Es wurde daher untersucht, ob sich bei alternativer Gruppeneinteilung statistisch signifikante Unterschiede zeigen. Hierzu

erfolgte zunächst eine Analyse nach biologischem Geschlecht (weiblich vs. männlich).

3.2 Subgruppenanalyse Geschlecht

3.2.1 Demographische und klinische Merkmale

Die Studie umfasste insgesamt 150 Patient:innen, davon waren 39 Frauen und 111 Männer. Die vorliegenden Daten zeigten ein Geschlechterverhältnis von 1 : 2,8. In beiden Geschlechtern waren sowohl der durchschnittliche BMI als auch das durchschnittliche Patientenalter bei Aufnahme vergleichbar. Der durchschnittliche BMI belief sich auf 32.2 für die weibliche und 29.2 für die männliche Patientengruppe. Das Durchschnittsalter belief sich auf ca. 54 Jahre für beide Geschlechter (Tabelle 6).

3.2.2 Outcomes und Verläufe

Insgesamt verstarben 78 Männer und 21 Frauen noch während des Aufenthaltes, 6 Männer und 3 Frauen sind im Anschluss an den Aufenthalt im Universitätsklinikum Düsseldorf verstorben. Demnach sind insgesamt 84 Männer und 24 Frauen verstorben. Die mittlere Dauer der invasiven Beatmung betrug 32.1 Tage bei Männern und 29.0 Tage bei Frauen ($p = 0.964$). Die mittlere VV-ECMO-Dauer lag bei 27.9 Tagen für Männer und 24.6 Tagen für Frauen (Tabelle 6).

	weiblich	männlich	Signifikanz Mann-Whitney-U-Test
BMI (M)	32.15 ($\pm$ 8.30)	29.22 ($\pm$ 5.23)	0.084
Patientenalter bei Aufnahme in Jahren (M)	54.60 ($\pm$ 9.41)	54.29 ($\pm$ 11.52)	0.295
Dauer invasive Beatmung in Tagen (M)	28.95 ($\pm$ 24.72)	32.11 ($\pm$ 46.04)	0.964
VV-ECMO in Tagen (M)	24.60 ($\pm$ 24.37)	27.87 ($\pm$ 44.9)	0.680

Tabelle 6: Deskriptive Kennwerte und Signifikanztests (Mann-Whitney-U) nach Geschlecht

Des Weiteren wurde das Überleben der beiden Geschlechter untersucht. Exemplarisch sind die Kaplan-Meier-Kurven für das 30-Tage- und das Gesamtüberleben dargestellt.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das 30-Tage-Überleben in Abbildung 9 zeigt mit $p = 0.558$ keinen statistisch signifikanten Unterschied.

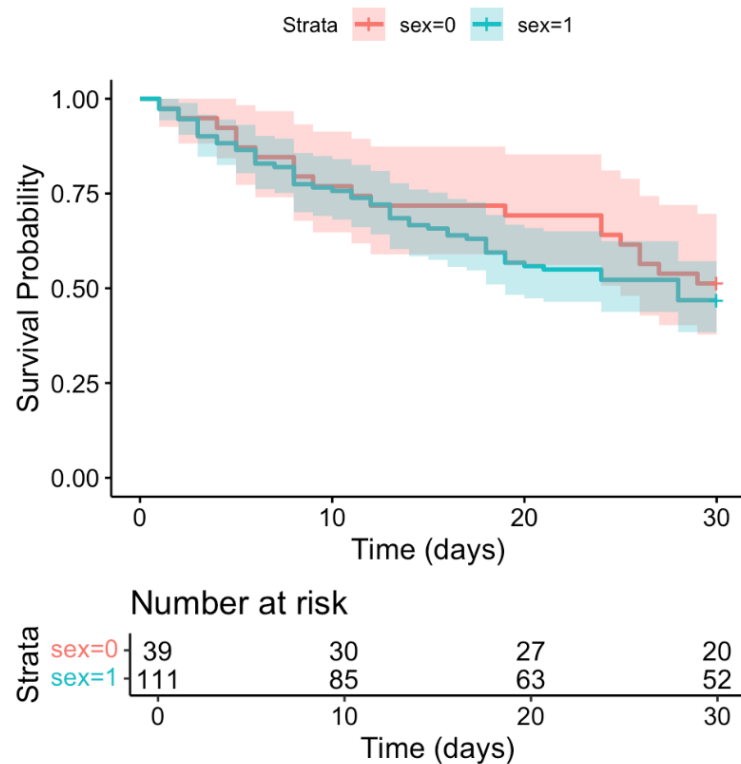


Abb. 9: Kaplan-Meier-Analyse für das 30-Tage-Überleben nach Geschlecht (männlich vs. weiblich); 0 = weiblich, 1 = männlich, $p = 0.558$

Abbildung 10 veranschaulicht das Gesamtüberleben der Patient:innen bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. Hier zeigte sich im Gesamtverlauf ein deutlicherer Unterschied zwischen den Geschlechtern. Auch hier zeigte sich mit $p = 0.156$ im Log-Rank-Test jedoch keine statistische Signifikanz.

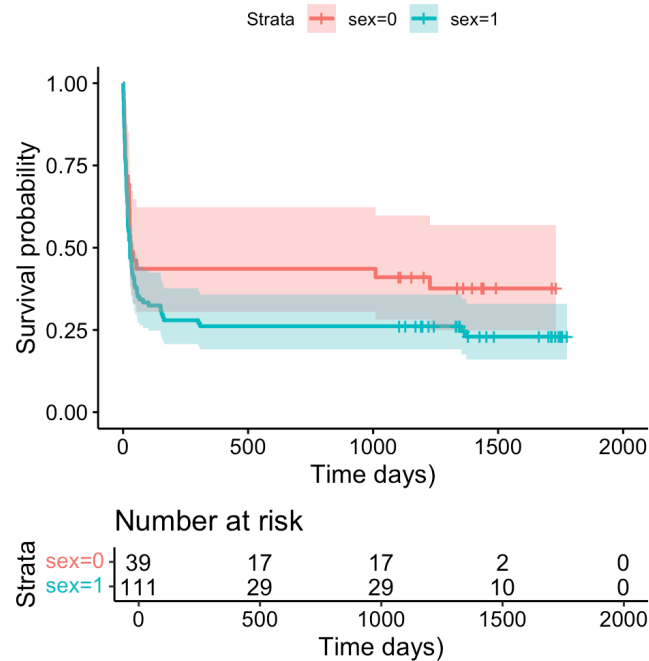


Abb. 10: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben nach Geschlecht (männlich vs. weiblich); 0 = weiblich, 1 = männlich, $p = 0.156$

3.2.3 Psychische Belastung und Lebensqualität

Um den Einfluss des Geschlechts auf das langfristige körperliche sowie psychische Wohlbefinden der Patient:innen zu beurteilen, wurden die Fragebögen auch in Hinsicht auf das Geschlecht untersucht. Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung. Die psychische Belastung und Lebensqualität wurde für 11 Frauen und 17 Männer (BDI-II, ITQ, SF-12) bzw. für 9 Frauen und 16 Männer (ECR-R8) erfasst.

Es zeigte sich bei Betrachtung des BDI-II mit $p = 0.003$ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern im nicht-parametrischen Mann-Whitney-U-Test. Es zeigten sich signifikant höhere Punktzahlen im weiblichen Geschlecht. Der Median von 16 Punkten im weiblichen Geschlecht befand sich im Bereich eines leichten depressiven Syndroms. 7 Punkte, der Median im Bereich des männlichen Geschlechts, wies nicht auf Anzeichen eines depressiven Syndroms hin.

Für den ITQ, den SF-12 und die ECR-R8 *avoidance* sowie ECR-8 *anxiety* zeigte sich mit p -Werten > 0.05 keine statistische Signifikanz.

	weiblich		männlich		Signifikanzniveau im Mann-Whitney- U-Test
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
BDI-II	23.00	16.00	10.35	7.00	0.003*
ITQ	28.82	30.00	17.76	9.00	0.164
SF-12 KSK	38.48	34.92	42.93	49.50	0.335
SF-12 PSK	39.07	36.72	46.60	45.46	0.213
ECR-R8 avoidance (Einzelwerte)	2.56	2.50	2.61	2.25	0.932
ECR-R8 avoidance (T-Werte)	51.44	52.00	50.38	49.00	0.887
ECR-R8 anxiety (Einzelwerte)	2.64	2.50	1.89	1.25	0.285
ECR-R8 anxiety (T-Werte)	53.56	54.00	50.44	46.50	0.410

Tabelle 7: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach Geschlecht (männlich vs. weiblich), * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

3.3 Subgruppenanalyse BMI < 30 vs. ≥ 30

3.3.1 Demographische und klinische Merkmale

Neben der Subgruppenanalyse der Geschlechter wurden ebenso die Subgruppen BMI < 30 und BMI ≥ 30 untersucht. Insgesamt wiesen 87 Patient:innen einen BMI < 30 und 61 Patient:innen einen BMI ≥ 30 auf. Für drei der untersuchten Patient:innen lagen keine BMI-Werte vor. Das Durchschnittsalter der Patient:innen in den Subgruppen war vergleichbar.

3.3.2 Outcomes und Verläufe

Hinsichtlich der deskriptiven Kennwerte (Patient:innenalter, Dauer invasive Beatmung in Tagen, Dauer VV-ECMO in Tagen) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (Anhangstabelle 17).

Darüber hinaus erfolgte die Überlebenszeitanalyse in Form von Kaplan-Meier-Analysen. Die Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 11 veranschaulicht das 30-Tage-Überleben in Abhängigkeit von der BMI-Gruppierung.

Kaplan-Meier-Analysen für das 30-Tage-Überleben zeigten einen p-Wert von 0.062, knapp oberhalb des Signifikanzniveaus von 0.05 (Abbildung 11). Für das Gesamtüberleben zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0.149$; Abbildung 12).

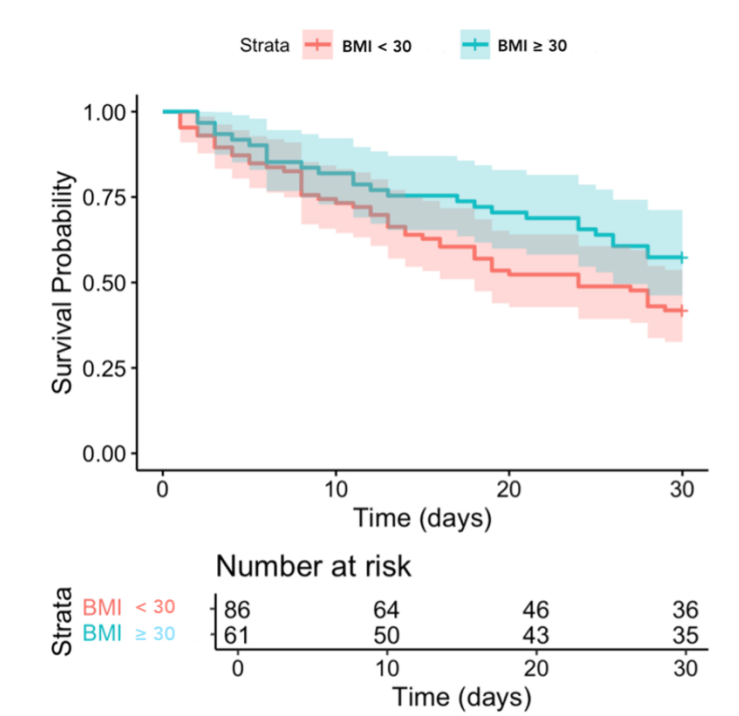


Abb. 11: Kaplan-Meier-Analyse für das 30-Tage-Überleben nach BMI (< 30 vs. ≥ 30), $p = 0.062$

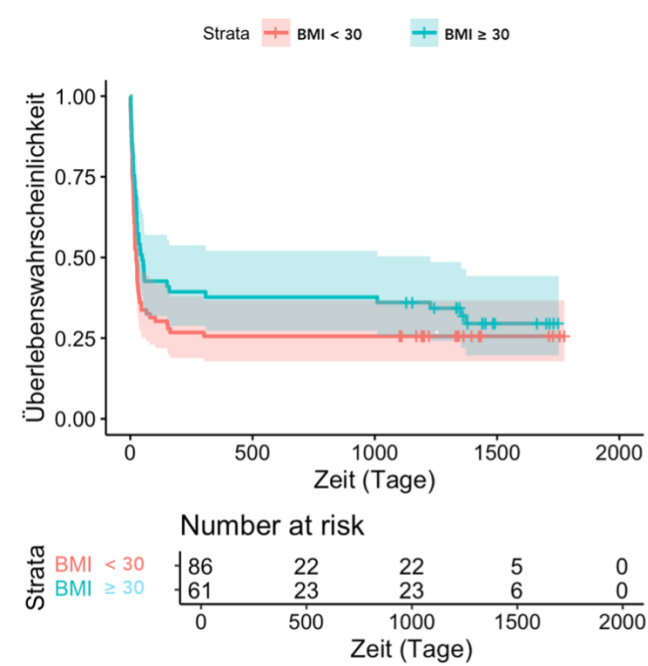


Abb. 12: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben nach BMI (< 30 vs. ≥ 30), $p = 0.149$

In den multivariaten Cox-Regressionen in Anhangstabelle 14 und 15 zeigte sich für den BMI kein signifikanter, unabhängiger Einfluss auf das Gesamtüberleben (HR = 0.934; p = 0.775 bzw. HR = 0.885; p = 0.573).

In Bezug auf die psychische Belastung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patient:innen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den BMI-Gruppen (Anhangstabelle 18). Lediglich für die psychische Summenskala des SF-12 ergab sich mit p = 0.058 eine deutlich bessere, obwohl statistisch nicht signifikante, gesundheitsbezogene Lebensqualität der Gruppe BMI $\geq$ 30.

3.4 Deliranalyse

Insgesamt 150 Patient:innen wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 102 Patient:innen (68 %) zu einem Zeitpunkt des Intensivaufenthalts bei Bewusstsein waren. 48 Patient:innen (32 %) waren während des gesamten Zeitraums auf der Intensivstation tief sediert, sodass diese nicht in die Deliranalyse eingeschlossen wurden.

Die Ergebnisse in Tabelle 8 zeigen, dass in der ECMO-Gruppe insgesamt 58 Patient:innen bei Bewusstsein waren, von denen 27 Patient:innen während des Aufenthaltes ein Delir entwickelten. Dies entsprach einer Prävalenz von ca. 46.6 %. In der mB-Gruppe waren 44 Patient:innen bei Bewusstsein, von denen 28 Patient:innen ein Delir entwickelten. Dies entsprach einer Prävalenz von 63.6 %.

Mittels des Fisher-Tests wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen den beiden kategorialen Variablen ECMO bzw. mB und Delir oder kein Delir besteht. Das Ergebnis zeigt eine exakte Signifikanz von 0.065, sodass die statistische Signifikanz von p = 0.05 verfehlt wurde.

	kein Delir	Delir
Gruppe ECMO (n=58)	31 (53.4%)	27 (46.6%)
Gruppe mB (n=44)	16 (36.4%)	28 (63.6%)
	47	55

Tabelle 8: Kreuztabelle zu Delirauftreten bei Patient:innen mit Bewusstsein nach Gruppenzugehörigkeit (ECMO vs. mB)

Neben der Delirprävalenz nach Therapieregime war es darüber hinaus von Interesse, den Einfluss des Geschlechts auf die Delirentwicklung zu untersuchen. In

Tabelle 9 wird die Verteilung des Delirs in Abhängigkeit vom biologischen Geschlecht dargestellt. Hier zeigte sich in der weiblichen Gruppe mit 40 % eine geringere Prävalenz von Delir als in der männlichen Gruppe, in der der Anteil der Patienten mit Delir bei ca. 60 % lag.

	kein Delir	Delir
Weiblich (n=30)	18 (60.0%)	12 (40.0%)
Männlich (n=72)	29 (40.3%)	43 (59.7%)
	47	55

Tabelle 9: Kreuztabelle zu Deliraufreten bei Patient:innen mit Bewusstsein nach Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Zur detaillierten Untersuchung der Faktoren, die die Entwicklung eines Delirs beeinflussten, wurden multiple logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Die statistisch signifikanten Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 10 dargestellt, während die ausführlichen Ergebnisse der Analyse im Anhang in Anhangstabelle 19 zu finden sind. Es konnte ein statistisch signifikanter Einfluss für die Faktoren Behandlungsansatz, Geschlecht und Dauer der invasiven Beatmung in Tagen festgestellt werden. Die Ergebnisse der Analyse zeigten, dass Patient:innen in der ausschließlich maschinell beatmeten Gruppe ein ca. 3.8-fach erhöhtes Risiko aufwiesen, ein Delir zu erleiden, verglichen mit den Patient:innen in der ECMO-Gruppe. Darüber hinaus waren das männliche Geschlecht sowie eine längere Dauer des Intensivaufenthaltes signifikant mit einem erhöhten Risiko assoziiert, ein Delir zu entwickeln. Die Anwendung des Fisher-Tests zur Analyse des Einflusses des Geschlechts und des Therapieregimes auf die Entwicklung eines Delirs ergab für beide Faktoren statistisch nicht-signifikante Ergebnisse ($p = 0.083$ und $p = 0.110$).

Variable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	Odds Ratio (OR)
Therapiegruppe ECMO = 1, mB = 2	1.324	0.569	0.020*	3.759
Geschlecht Weiblich = 0, männlich = 1	1.408	0.565	0.013*	4.086
Dauer invasive Beatmung in Tagen	0.026	0.012	0.037*	1.026

Tabelle 10: Multiple logistische Regression: signifikante Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen, * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Aufgrund der potenziell bidirektionalen Beziehung zwischen Delir und Dauer des Intensivaufenthalts wurde zusätzlich eine zweite multiple logistische Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Variablen „Dauer des Intensiv-aufenthalts“ durchgeführt; beide Modelle werden berichtet (Tabelle 10 und 11).

Wie Tabelle 11 zeigt, verblieb das Behandlungskonzept (ECMO vs. mB) ein signifikanter Einflussfaktor, das Geschlecht und die Dauer der invasiven Beatmung in Tagen verloren jedoch an Signifikanz. Zudem gewann die Variable „Dauer des Intensivaufenthaltes“ an Signifikanz. Die vollständige Analyse befindet sich in Anhangstabelle 20.

Variable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	Odds Ratio (OR)
Therapiegruppe ECMO = 1, mB = 2	1.544	0.777	0.047*	4.682
Dauer Intensivaufenthalt in Tagen	0.089	0.037	0.016*	1.093

Tabelle 11: Multiple logistische Regression: signifikante Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen; mit Variable Intensivaufenthaltsdauer, * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Zur Untersuchung des Überlebens zwischen Delir und keinem Delir wurden Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt. Die 30-Tage-Überlebensrate war in der Delirgruppe signifikant höher. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Abbildung 13 und 14).

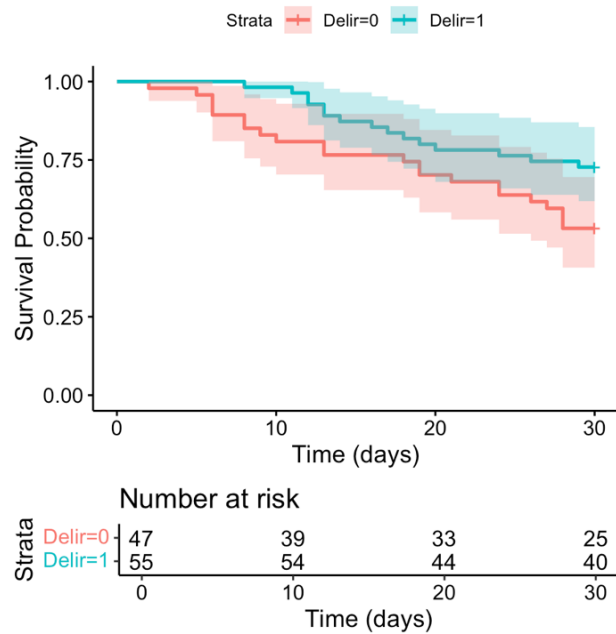


Abb. 13: Kaplan-Meier-Analyse für das 30-Tage-Überleben nach Delir-Status (Delir vs. kein Delir), $p = 0.039$, kein Delir vorhanden = 0, Delir vorhanden = 1

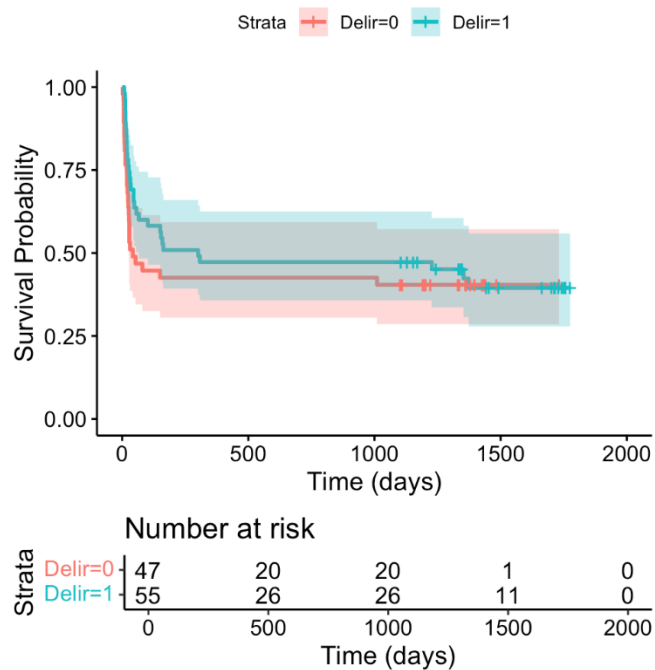


Abb. 14: Kaplan-Meier-Analyse für das Gesamtüberleben nach Delir-Status (Delir vs. kein Delir), $p = 0.400$, kein Delir vorhanden = 0, Delir vorhanden = 1

Im Bereich der psychosomatischen Begleitparameter wurden keine signifikanten Gruppenunterschiede zwischen den beiden Delirgruppen (Delir vorhanden & Delir nicht vorhanden) festgestellt. Patient:innen mit vorliegendem Delir wiesen weniger

depressive Symptome, eine schlechtere körperliche, jedoch bessere mentale Lebensqualität sowie vermehrte Angstsymptome auf. Diese Unterschiede waren statistisch jedoch nicht signifikant. Die Ergebnisse der psychologischen Testverfahren befinden sich in Tabelle 21 im Anhang.

4. Diskussion

Als Hauptbefunde der vorliegenden Studie kristallisierte sich heraus, dass

- signifikant mehr Männer als Frauen intensivmedizinisch behandelt werden mussten und, die innerklinische Mortalität mit 66 % (ECMO-Gruppe 70.4 %, mB-Gruppe 57.7 %) insgesamt hoch war. Das Überleben wurde durch die Faktoren Geschlecht, Alter bei Aufnahme in Jahren, Vorhandensein einer COPD und Durchführung einer Hämodialyse statistisch signifikant beeinflusst.
- der durchschnittliche BMI in der untersuchten Kohorte bei 29.8 lag. Es zeigte sich ein statistisch nicht signifikant besseres 30-Tage-Überleben für die BMI-Gruppe $\geq 30 \text{ kg/m}^2$.
- die psychische Belastung nach maximal invasiver Therapie insgesamt hoch war. Patient:innen in der ECMO-Gruppe zeigten tendenziell höhere Werte für Depression und posttraumatische Belastung sowie eine negative Abweichung von der Normstichprobe für gesundheitsbezogene Lebensqualität. In der mB-Gruppe zeigte sich ein signifikant höheres Angstverhalten in Partnerschaftsbeziehungen als in der ECMO-Gruppe.
- depressive Symptome signifikant häufiger bei Frauen auftraten. Für posttraumatische Belastung und Lebensqualität bestanden keine signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschiede.
- bei über der Hälfte der während des Intensivaufenthaltes beurteilbaren Patient:innen ein Delir auftrat (53.9 %). Dabei war die Delirprävalenz in der mB-Gruppe höher als in der ECMO-Gruppe (63.6 % vs. 46.6 %; $p = 0.086$). Es zeigte sich ein besseres 30-Tage-Überleben für Patient:innen mit Delir, was am ehesten auf einen Überlebens-Bias zurückzuführen ist. Es konnte kein Einfluss

eines Delirs auf das Gesamtüberleben festgestellt werden. Die Faktoren Behandlungsstrategie, Geschlecht und Dauer der invasiven Beatmung bzw. Behandlungsstrategie und Dauer des Intensivaufenthaltes beeinflussten die Entwicklung eines Delirs signifikant.

4.1 Klinische und demografische Einflussfaktoren auf den Krankheitsverlauf und das Überleben

4.1.1 *Therapieassoziierte und klinische Einflussfaktoren auf das Überleben*

Die vorliegende Arbeit analysiert klinische und demografische Einflussfaktoren auf das Überleben kritisch kranker COVID-19-Patient:innen unter invasiver Beatmung mit und ohne zusätzliche ECMO-Therapie. Die beobachtete hohe Gesamtmortalität der untersuchten Kohorte reflektiert die extreme Krankheitsschwere der eingeschlossenen Patient:innen und ist im zeitlichen Kontext der frühen bis mittleren Phase der COVID-19-Pandemie zu interpretieren, in der therapeutische Standards, medikamentöse Behandlungsoptionen sowie strukturierte Nachsorgekonzepte noch limitiert verfügbar waren.

Ein wesentliches Ergebnis der Analyse ist das Ausbleiben signifikanter Unterschiede im kurz- und langfristigen Überleben zwischen ECMO-Patient:innen und ausschließlich maschinell beatmeten Patient:innen. Dieses Ergebnis steht auf den ersten Blick im Kontrast zu einzelnen registerbasierten Analysen, die für selektierte Patient:innenkollektive einen Überlebensvorteil unter ECMO-Therapie beschreiben [86, 87]. Abweichend von diesen Studien ist jedoch zu berücksichtigen, dass die ECMO-Therapie in der vorliegenden Kohorte ausschließlich bei hochselektierten Patient:innen mit therapierefraktärer respiratorischer Insuffizienz eingesetzt wurde und somit eine maximale Eskalationsstufe intensivmedizinischer Therapie darstellte. Die ECMO-Gruppe repräsentiert daher kein mit der Kontrollgruppe vergleichbares Kollektiv im Sinne einer kausalen Therapievergleichsstudie, sondern vielmehr ein Subkollektiv mit besonders ausgeprägter Krankheitslast.

Darüber hinaus unterschied sich die ECMO-Gruppe signifikant hinsichtlich des Alters von der Gruppe der ausschließlich maschinell beatmeten Patient:innen. Das jüngere Alter der ECMO-Patient:innen reflektiert die etablierte klinische Praxis einer restriktiven Indikationsstellung, bei der biologische Belastbarkeit, Komorbiditätsprofil

und potenzielles Rehabilitationspotenzial eine zentrale Rolle spielen. Trotz dieses altersbedingten prognostischen Vorteils konnte in der vorliegenden Analyse kein verbessertes Überleben in der ECMO-Gruppe nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis unterstreicht, dass die zugrunde liegende Krankheitsschwere und die hohe Inzidenz begleitenden Organversagens den potenziellen Benefit der extrakorporalen Therapie zumindest teilweise überlagern.

Die multivariaten Analysen identifizierten mehrere klinische Faktoren, die unabhängig mit der Mortalität assoziiert waren. Hierzu zählten insbesondere höheres Alter, das Vorliegen eines akuten Nierenversagens sowie eine prolongierte invasive Beatmungsdauer. Letztere zeigte in der vorliegenden Analyse einen scheinbar protektiven Effekt. Dieser Befund ist jedoch am ehesten durch einen Überlebens-Bias zu erklären, da nur Patient:innen mit längerer Überlebenszeit überhaupt länger beatmet werden konnten. Aus klinischer Perspektive ist ein gegenteiliger Zusammenhang anzunehmen. Eine längere invasive Beatmung spiegelt in der Regel eine schwerere respiratorische Beeinträchtigung wider und ist daher plausibel mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Die Befunde stehen im Einklang mit der bestehenden Literatur zu COVID-19-assoziiertem ARDS und unterstreichen die zentrale Bedeutung systemischer Organbeteiligung für die Prognose kritisch kranker Patient:innen [88-91]. Dabei ist die Beatmungsdauer nicht nur als Marker der respiratorischen Beeinträchtigung zu interpretieren, sondern sie reflektiert auch die kumulative Belastung durch Sedierung, Immobilisation und inflammatorische Prozesse.

Der Body-Mass-Index stellte in der vorliegenden Untersuchung keinen unabhängigen Prädiktor für das Langzeitüberleben dar. Während einzelne Studien ein sogenanntes „*Obesity-Paradox*“ bei kritisch kranken Patient:innen beschreiben [92, 93], zeigten sich in der vorliegenden Kohorte lediglich numerische Unterschiede ohne statistische Signifikanz. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die extreme Krankheitslast und die hohe Mortalität der untersuchten Patient:innen potenzielle protektive Effekte metabolischer Reserven überlagern. Zudem ist der BMI als alleiniger Surrogatparameter für den Ernährungs- und Muskelstatus nur eingeschränkt geeignet. Differenziertere Marker, wie beispielsweise Sarkopenie oder funktionelle Kapazität, sollten in zukünftigen Studien berücksichtigt werden.

Unabhängig davon erhebt die vorliegende Studie keinen Anspruch auf Generalisierbarkeit oder einen kausalen Therapievergleich, erlaubt jedoch eine Einordnung der ECMO-Therapie unter realen Versorgungsbedingungen. Als maximale intensivmedizinische Therapieeskalation ist sie mit erheblicher Invasivität sowie hohem personellen und ökonomischen Ressourcenaufwand verbunden, der auch perspektivisch bei der Indikationsstellung berücksichtigt werden sollte.

Zusammenfassend verdeutlichen die Ergebnisse dieses Abschnitts, dass das Überleben kritisch kranker COVID-19-Patient:innen primär durch patient:innen-bezogene Faktoren und die Schwere der Multiorganbeteiligung bestimmt wird. Die ECMO-Therapie ist in diesem Kontext als unterstützendes Verfahren zur Überbrückung einer therapierefraktären respiratorischen Insuffizienz zu verstehen, nicht jedoch als unabhängiger Prädiktor für ein verbessertes Langzeitüberleben. Die dargestellten Ergebnisse verdeutlichen demnach die Notwendigkeit einer weiterhin strengen und interdisziplinären ECMO-Indikationsstellung.

4.1.2 Geschlechtsspezifische Unterschiede in Krankheitsverlauf und Mortalität

In der untersuchten Kohorte waren signifikant mehr Männer vertreten, und es zeigte sich eine höhere Mortalität bei männlichen Patienten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit früheren Arbeiten, die für Männer sowohl schwerere COVID-19-Verläufe mit häufigerer Intensivtherapie als auch eine erhöhte Mortalität beschreiben [94]. Als mögliche Erklärungsansätze werden in der Literatur geschlechtsspezifische Unterschiede der Immunantwort sowie hormonelle und genetische Faktoren, einschließlich der ACE2-Rezeptorregulation sowie Lifestylefaktoren diskutiert [95-97]. Die vorliegenden Daten sprechen für einen geschlechtsspezifischen Unterschied im Outcome, ohne jedoch eine eigenständige kausale Wirkung des Geschlechts belegen zu können. Das Geschlecht sollte daher nicht als isolierter Prognosefaktor interpretiert werden, sondern im Zusammenspiel mit Alter, Komorbiditäten und Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt werden. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Relevanz geschlechtsspezifischer Risikokonstellationen, ohne daraus eine unmittelbare therapeutische Konsequenz ableiten zu können.

4.2 Psychopathologische Befunde

Die Resultate der vorliegenden Untersuchung zeigen insgesamt eine ausgeprägte psychische Belastung nach intensivmedizinischer Therapie von kritisch kranken COVID-19-Patient:innen – sowohl nach ECMO-Therapie als auch nach ausschließlich maschineller Beatmung. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der aktuellen Literatur, die eine hohe psychische Belastung nach maximaler Intensivtherapie beschreibt [98, 99]. Unabhängig vom Beatmungsregime zeigten sich relevante posttraumatische Belastung, depressive Symptome sowie Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Ergebnisse unterstreichen die hohe psychosoziale Vulnerabilität dieser Patient:innengruppe und heben die Notwendigkeit einer systematischen Berücksichtigung psychischer Aspekte bei der kurz- und langfristigen Nachsorge hervor.

Zwischen der ECMO- und mB-Gruppe zeigten sich, mit Ausnahme der bindungsbezogenen Angst, keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dieses Ergebnis legt nahe, dass die psychische Belastung weniger vom spezifischen Oxygenierungsregime als vielmehr von der gemeinsamen Exposition gegenüber einer hochinvasiven intensivmedizinischen Behandlung bestimmt wird, die mit prolongierter Sedierung, Immobilisierung und vitaler Bedrohung einhergeht. Die Analyse ist zudem durch einen Selektionsbias beeinflusst, da Patient:innen mit besonders früher Mortalität in der prospektiven Untersuchung nicht berücksichtigt werden konnten.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich im Hinblick auf das biologische Geschlecht: Frauen wiesen im BDI-II signifikant höhere Depressionswerte auf als Männer. Dieser Befund steht im Einklang mit der Literatur zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in der psychischen Verarbeitung kritischer Erkrankungen und legt nahe, dass weibliche Patientinnen nach intensivmedizinischer Behandlung eine erhöhte Vulnerabilität für depressive Erkrankungen aufweisen [100, 101]. Faktoren wie hormonelle Schwankungen, genetische Prädisposition oder eine unterschiedliche Stressverarbeitung können in diesem Kontext zugrunde liegen und diskutiert werden [102]. Eine eigenständige kausale Wirkung des Geschlechts kann daraus jedoch nicht abgeleitet werden; vielmehr ist von einem Zusammenspiel biologischer, psychosozialer und krankheitsbezogener Faktoren auszugehen.

Die vergleichsweise kleine Stichprobe der Untersuchung ist vor diesem Hintergrund nicht als methodische Schwäche zu werten, sondern als Ausdruck der hohen Selektion der untersuchten Überlebenden durch die frühe und hohe Mortalität im Kontext der Pandemie. Die psychologischen Ergebnisse sind nicht als populationsrepräsentative Prävalenzschätzungen zu interpretieren, sondern vielmehr als qualitative und quantitative Charakterisierung einer hochselektierten Überlebendengruppe nach maximalinvasiver Intensivtherapie. Ziel der Analyse war es ausdrücklich nicht, Prävalenzen zu erheben, sondern das Belastungsprofil der Überlebenden systematisch zu erfassen. Gerade für ECMO-Patient:innen liegen bislang nur begrenzte systematische psychosoziale Langzeitdaten vor, sodass die vorliegenden Ergebnisse trotz kleiner Fallzahl einen relevanten Beitrag zur klinischen Einordnung leisten.

Trotz des fehlenden Anspruchs auf Prävalenzschätzungen verdeutlichen die Befunde, dass die psychische Belastung nach schwerem COVID-19-Verlauf am ehesten als ein Ausdruck der intensivmedizinischen Therapie und weniger als spezifische Folge des Oxygenierungsverfahrens zu verstehen ist. Die insgesamt hohe psychosoziale Last unterstreicht die Notwendigkeit strukturierter psychologischer Nachsorgekonzepte für alle intensivpflichtigen Patient:innen – sowohl während des intensivstationären Aufenthaltes als auch in der poststationären Betreuung sowie unabhängig davon, ob eine ECMO-Therapie durchgeführt wurde. Perspektivisch sind groß angelegte, prospektive Studien erforderlich, um das Belastungsprofil dieser besonders vulnerablen Patient:innengruppe weiter zu validieren und um Interventionsstudien zu entwickeln, die wirksame Nachsorge- und Unterstützungsmaßnahmen implementieren.

4.3 Delir-Analyse

Die Ergebnisse der von uns durchgeführten Untersuchung bestätigen die hohe Inzidenz von Delir bei intensivpflichtigen COVID-19-Patient:innen und unterstreichen damit das hohe Risiko dieser Patient:innengruppe ein Delir zu entwickeln. Dies ist mit der aktuellen Studienlage von schwer an SARS-CoV-2 erkrankten Patient:innen konsistent [74, 103]. Zwischen den ECMO- und ausschließlich maschinell beatmeten Patient:innen zeigte sich ein numerischer, jedoch nicht statistisch signifikanter Unterschied. Obwohl ECMO-Patient:innen häufig eine höhere Krankheitsschwere

aufwiesen, spricht dies dafür, dass „Awake-ECMO“-Strategien sowie eine frühzeitige Patient:innen-Mobilisierung das Delirrisiko verringern können. In der vorliegenden Studie wurden diese Maßnahmen nicht systematisch erfasst; mögliche Effekte bleiben daher spekulativ und sollten mit Vorsicht interpretiert werden.

Verglichen mit nicht-COVID-19 herzchirurgischen Patient:innen liegt die Delir-Inzidenz in der von uns untersuchten Kohorte höher [104-106], was vermutlich auf die COVID-19-assoziierte systemische Entzündungsreaktion, längere Intensivaufenthalte und kumulative Sedierung zurückzuführen ist. Optimierte Strategien, wie in den PADIS-Leitlinien (*Pain, Agitation / Sedation, Delirium, Immobility, Sleep Disruption*) empfohlen, sind notwendig, um Häufigkeit und Dauer von Delir zu reduzieren [78].

Ein kritischer Aspekt bleibt die Heterogenität der Delir-Subtypen (hypoaktiv, hyperaktiv, gemischt). Hypoaktive Delirformen werden im Rahmen der klinischen Evaluation häufig unterschätzt, obwohl sie mit ähnlichem oder sogar schlechterem Outcome assoziiert sind [107]. Durch das retrospektive Studiendesign ist die Wahrscheinlichkeit einer Untererfassung des hypoaktiven Delirs plausibel und möglich. Prospektive Subtyp-Differenzierungen könnten künftig dazu beitragen, Sedierungs- und Mobilisationsstrategien gezielter anzupassen und die Delirprävention zu verbessern.

Das Delir ist eng mit langfristigen neurokognitiven und psychologischen Beeinträchtigungen assoziiert, darunter posttraumatische Belastung, Depression und verminderte Lebensqualität [108-110]. In der vorliegenden Kohorte zeigten sich hinsichtlich der psychologischen Outcomes keine signifikanten Unterschiede zwischen Delir- und Nicht-Delir-Patient:innen, was vermutlich auf die begrenzte Stichprobengröße und die Nachbeobachtungsdauer zurückzuführen ist. Dies verdeutlicht die Notwendigkeit langfristiger, prospektiver Nachuntersuchungen, um subtile kognitive und psychische Effekte zu erfassen und Rehabilitationsstrategien abzuleiten.

Bemerkenswert ist, dass das Delir in unserer Analyse keinen Einfluss auf das Langzeitüberleben hatte, was zunächst der Literatur zu widersprechen scheint [111]. Dies lässt sich durch einen Selektionsbias erklären, da Patient:innen mit früher Mortalität nicht in die Beobachtung eingeschlossen werden konnten. Darüber hinaus

deuten die Ergebnisse darauf hin, dass das Delir vorrangig die akute Prognose der Patient:innen und weniger das Langzeitüberleben beeinflusst. Auch COVID-19-spezifische Faktoren können diskutiert werden.

Insgesamt unterstreichen die hier vorgestellten Befunde die klinische Relevanz des Delirs bei intensivpflichtigen COVID-19-Patient:innen, die entscheidende Rolle modifizierbarer Faktoren wie Sedierungstiefe und Mobilisation sowie die Notwendigkeit prospektiver Studien zu Sedierungsmanagement, zur Delirprävention und zur langfristigen neuropsychologischen Nachsorge – insbesondere im Kontext von maximalinvasiver intensivmedizinischer Therapie.

4.4 Limitationen

Bei der Interpretation der präsentierten Ergebnisse ist eine Reihe von Limitierungen zu berücksichtigen. Zunächst ist die Stichprobengröße der untersuchten Kohorte mit insgesamt $n = 150$ vergleichsweise klein, was die statistische Power der Analysen einschränkt und insbesondere die Aussagekraft von Subgruppenvergleichen zwischen ECMO- und mB-Patient:innen reduziert. Des Weiteren wies die Gruppengröße zwischen ECMO- und mB-Patient:innen eine Diskrepanz auf, was den Vergleich zwischen den beiden Therapiegruppen erschweren kann.

Ein weiterer wesentlicher Aspekt betrifft die Erhebung der klinischen Parameter. Die Auswertung erfolgte retrospektiv auf Basis von klinikinternen Datenbanken. Das hohe Patient:innenaufkommen im Rahmen der COVID-19-Pandemie könnte die Vollständigkeit und Detailtiefe der Dokumentation, insbesondere bei Patient:innen mit kurzer intensivstationärer Verweildauer, beeinflusst haben. Insbesondere im Hinblick auf Komorbiditäten der Patient:innen oder Delirprävalenz können unvollständige Datensätze die Generalisierbarkeit der Befunde einschränken.

Die prospektive Erhebung psychosozialer Belastungen erfolgte auf Basis standardisierter Selbsteinschätzungsfragebögen. Obwohl diese Testinstrumente extern validiert sind, bleibt die Objektivierbarkeit der Ergebnisse begrenzt. Die Selbsteinschätzung der Patient:innen kann durch individuelle Wahrnehmung oder die aktuelle psychische Verfassung der Patient:innen beeinflusst sein, sodass einzelne Aspekte der psychosozialen Belastung möglicherweise über- oder unterschätzt wurden.

Die retrospektive Datenerhebung in Kombination mit der prospektiven Selbsteinschätzung der Patient:innen erlaubt die Analyse von Zusammenhängen, nicht jedoch von Ursache-Wirkungs-Beziehungen.

Insgesamt sollten diese Limitationen bei der Interpretation der Ergebnisse und der Möglichkeit der Übertragbarkeit auf andere Kohorten berücksichtigt werden. Obwohl die vorgelegte Arbeit durch gewisse Einschränkungen gekennzeichnet ist, liefert sie dennoch wertvolle Hinweise auf die Inzidenz von psychosozialen Belastungen bei COVID-19-Patient:innen nach Intensivaufenthalt sowie die Inzidenz von Delir nach kritischer Krankheit und kann somit als Grundlage für zukünftige prospektive Studiendesigns dienen.

4.5 Schlussfolgerungen

Da kein signifikanter Überlebensvorteil der ECMO-Therapie gegenüber der maschinellen Beatmung nachgewiesen werden konnte, unterstreicht der hohe personelle und materielle Ressourceneinsatz der ECMO-Therapie die Notwendigkeit einer differenzierten und sorgfältigen Indikationsstellung, eines adäquaten Therapie-Timings sowie einer differenzierten Risiko-Nutzen-Abwägung.

Angesichts der hohen psychosozialen Belastung intensivmedizinisch behandelter Patient:innen erscheint eine psychosomatische Mitbetreuung und strukturierte Evaluation der so hochintensiven Therapie dringend geboten. Die dargelegten Ergebnisse verdeutlichen die Relevanz strukturierter psychologischer Nachsorgekonzepte für Überlebende einer intensivpflichtigen COVID-19-Erkrankung.

Das Delir stellte eine klinisch und prognostisch relevante Komplikation dar. Die zunächst überraschenden Befunde zur Delir-Inzidenz unterstreichen die genauere begleitende Optimierung delirpräventiver Maßnahmen, beispielsweise im Rahmen optimierter Sedierungsstrategien oder einer frühzeitigen Mobilisierung.

Da die Ergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen, dass das Überleben allein keinen ausreichenden Endpunkt zur Bewertung intensivmedizinischer Therapiestrategien darstellt, ist eine ganzheitliche Betrachtung erforderlich, die neben der Mortalität auch psychische, funktionelle und lebensqualitätsbezogene Aspekte berücksichtigt. Zukünftige prospektive, multizentrische Studien mit größeren Stichproben und längeren Nachbeobachtungszeiträumen sind erforderlich, um fundierte Kriterien für Therapieentscheidungen sowie strukturierte Nachsorgekonzepte weiter zu schärfen.

5. Literaturverzeichnis

1. Tan, W., et al., *A Novel Coronavirus Genome Identified in a Cluster of Pneumonia Cases - Wuhan, China 2019-2020*. China CDC Wkly, 2020. **2**(4): p. 61-62
2. Merad, M., et al., *The immunology and immunopathology of COVID-19*. Science, 2022. **375**(6585): p. 1122-1127.{doi:10.1126/science.abm8108}
3. Ochani, R., et al., *COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management*. Infez Med, 2021. **29**(1): p. 20-36
4. Mohamadian, M., et al., *COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis*. J Gene Med, 2021. **23**(2): p. e3303.{10.1002/jgm.3303}
5. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and surface stability of HCoV-19 (SARS-CoV-2) compared to SARS-CoV-1*. medRxiv, 2020.{10.1101/2020.03.09.20033217}
6. Wu, Y., et al., *Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis*. JAMA Netw Open, 2022. **5**(8): p. e2228008.{10.1001/jamanetworkopen.2022.28008}
7. Rai, P., et al., *Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection*. Applied Microbiology and Biotechnology, 2021. **105**(2): p. 441-455.{10.1007/s00253-020-11061-5}
8. Sumner, M.W., et al., *Severe Outcomes Associated With SARS-CoV-2 Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Front Pediatr, 2022. **10**: p. 916655.{10.3389/fped.2022.916655}
9. Ganaza-Domingues, K.L.T., et al., *Effect of Comorbidities on the Mortality of Patients With COVID-19: A Systematic Review of Reviews and Meta-Analyses*. Rev Med Virol, 2025. **35**(2): p. e70024.{10.1002/rmv.70024}
10. Berlin, D.A., R.M. Gulick, and F.J. Martinez, *Severe Covid-19*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(25): p. 2451-2460.{doi:10.1056/NEJMcp2009575}
11. Shastri, M.D., et al., *Smoking and COVID-19: What we know so far*. Respir Med, 2021. **176**: p. 106237.{10.1016/j.rmed.2020.106237}
12. Pijls, B.G., et al., *Temporal trends of sex differences for COVID-19 infection, hospitalisation, severe disease, intensive care unit (ICU) admission and death: a meta-analysis of 229 studies covering over 10M patients*. F1000Res, 2022. **11**: p. 5.{10.12688/f1000research.74645.1}
13. Thomas, N., C. Gurvich, and J. Kulkarni, *Sex Differences and COVID-19*. Adv Exp Med Biol, 2021. **1327**: p. 79-91.{10.1007/978-3-030-71697-4_6}
14. Taslem Mourosi, J., S. Anwar, and M.J. Hosen, *The sex and gender dimensions of COVID-19: A narrative review of the potential underlying factors*. Infect Genet Evol, 2022. **103**: p. 105338.{10.1016/j.meegid.2022.105338}
15. World Health Organization, *COVID-19 Global Risk Assessment*. 02 February 2026, World Health Organization Geneva, Switzerland.
16. Gusev, E., et al., *SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(3){10.3390/ijms23031716}

17. Hayden, M.K., et al., *The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Molecular Diagnostic Testing (December 2023)*. Clinical Infectious Diseases, 2023. **78**(7): p. e385-e415.{10.1093/cid/ciad646}
18. Wiersinga, W.J., et al., *Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review*. JAMA, 2020. **324**(8): p. 782-793.{10.1001/jama.2020.12839}
19. Hariri, L. and C.C. Hardin, *Covid-19, Angiogenesis, and ARDS Endotypes*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(2): p. 182-183.{doi:10.1056/NEJMe2018629}
20. Force*, T.A.D.T., *Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition*. JAMA, 2012. **307**(23): p. 2526-2533.{10.1001/jama.2012.5669}
21. S. David, O.W., *Das hypoxämische Lungenversagen* Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 2016. **3**: p. 186 - 195
22. Meyer, N.J., L. Gattinoni, and C.S. Calfee, *Acute respiratory distress syndrome*. Lancet, 2021. **398**(10300): p. 622-637.{10.1016/s0140-6736(21)00439-6}
23. Swenson, K.E. and E.R. Swenson, *Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury*. Critical Care Clinics, 2021. **37**(4): p. 749-776.{<https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.003>}
24. Thompson, B.T., R.C. Chambers, and K.D. Liu, *Acute Respiratory Distress Syndrome*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(6): p. 562-572.{doi:10.1056/NEJMr1608077}
25. Bos, L.D.J. and L.B. Ware, *Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes*. Lancet, 2022. **400**(10358): p. 1145-1156.{10.1016/s0140-6736(22)01485-4}
26. Lu, S., et al., *Comparison of COVID-19 Induced Respiratory Failure and Typical ARDS: Similarities and Differences*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 829771.{10.3389/fmed.2022.829771}
27. Nedel, W., et al., *Bacterial infection in coronavirus disease 2019 patients: co-infection, super-infection and how it impacts on antimicrobial use*. Curr Opin Crit Care, 2022. **28**(5): p. 463-469.{10.1097/mcc.0000000000000975}
28. Smith, J.R. and T.P. Olson, *Ventilatory constraints influence physiological dead space in heart failure*. Exp Physiol, 2019. **104**(1): p. 70-80.{10.1113/ep087183}
29. Katzenstein, A.L., C.M. Bloor, and A.A. Leibow, *Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review*. Am J Pathol, 1976. **85**(1): p. 209-28
30. Hettlich, V., et al., *Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung bei COVID-19*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2022. **36**(5): p. 323-327.{10.1007/s00398-022-00528-4}
31. Budinger, G.R.S., et al., *Distinctive features of severe SARS-CoV-2 pneumonia*. J Clin Invest, 2021. **131**(14){10.1172/jci149412}
32. Bos, L.D.J. and L.B. Ware, *Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes*. The Lancet, 2022. **400**(10358): p. 1145-1156.{10.1016/S0140-6736(22)01485-4}

33. Wrisinger, W.C. and S.L. Thompson, *Basics of Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Surg Clin North Am, 2022. **102**(1): p. 23-35.{10.1016/j.suc.2021.09.001}
34. Gorman, E.A., C.M. O'Kane, and D.F. McAuley, *Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management*. Lancet, 2022. **400**(10358): p. 1157-1170.{10.1016/s0140-6736(22)01439-8}
35. Guérin, C., et al., *Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*. New England Journal of Medicine, 2013. **368**(23): p. 2159-2168.{doi:10.1056/NEJMoa1214103}
36. Mittermaier, M., et al., *Evaluation of PEEP and prone positioning in early COVID-19 ARDS*. EClinicalMedicine, 2020. **28**: p. 100579.{<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100579>}
37. Burns, K.E.A., et al., *Spontaneous Breathing Trial Techniques for Extubating Adults and Children Who Are Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis*. JAMA Network Open, 2024. **7**(2): p. e2356794-e2356794.{10.1001/jamanetworkopen.2023.56794}
38. Supady, A., et al., *Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19*. Intensive Care Med, 2022. **48**(10): p. 1326-1337.{10.1007/s00134-022-06815-w}
39. M. Hecker, D.B., A. Hecker *Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren in Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin* 6 2012.
40. Guglin, M., et al., *Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel*. Journal of the American College of Cardiology, 2019. **73**(6): p. 698-716.{<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.038>}
41. Brodie, D., A.S. Slutsky, and A. Combes, *Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review*. JAMA, 2019. **322**(6): p. 557-568.{10.1001/jama.2019.9302}
42. Pilarczyk, K., et al., *[Extracorporeal heart and lung replacement procedures]*. Z Herz Thorax Gefasschir, 2013. **27**(1): p. 37-48.{10.1007/s00398-012-0984-9}
43. Tonna, J.E., et al., *Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)*. Asaio j, 2021. **67**(6): p. 601-610.{10.1097/mat.0000000000001432}
44. Immohr, M.B., et al., *[ECMO cannulation for COVID-19]*. Z Herz Thorax Gefasschir, 2022. **36**(4): p. 255-259.{10.1007/s00398-022-00504-y}
45. Badulak, J., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19: Updated 2021 Guidelines from the Extracorporeal Life Support Organization*. ASAIO Journal, 2021. **67**(5): p. 485-495.{10.1097/mat.0000000000001422}
46. Boeken, U., P. Akhyari, and A. Beckmann, *Handlungsalgorithmus: ECMO/ECLS bei SARS-CoV-2 DiseaseAlgorithm for action: ECMO/ECLS in SARS-CoV-2 disease*. Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie, 2022. **36**{10.1007/s00398-021-00483-6}
47. Avdonin, P.P., et al., *Immunity and Coagulation in COVID-19*. Int J Mol Sci, 2024. **25**(20){10.3390/ijms252011267}

48. Mansour, A., et al., *Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study*. Intensive Care Med, 2022. **48**(8): p. 1039-1052.{10.1007/s00134-022-06794-y}
49. Peek, G.J., et al., *Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1351-63.{10.1016/s0140-6736(09)61069-2}
50. Kaushal, M., et al., *Patient Demographics and Extracorporeal Membranous Oxygenation (ECMO)-Related Complications Associated With Survival to Discharge or 30-Day Survival in Adult Patients Receiving Venoarterial (VA) and Venovenous (VV) ECMO in a Quaternary Care Urban Center*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019. **33**(4): p. 910-917.{10.1053/j.jvca.2018.08.193}
51. Geense, W.W., et al., *New Physical, Mental, and Cognitive Problems 1 Year after ICU Admission: A Prospective Multicenter Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2021. **203**(12): p. 1512-1521.{10.1164/rccm.202009-3381OC}
52. Brasel, K., T. deRoos-Cassini, and A. Bernard, *Best Practices Guidelines Screening And Intervention For Mental Health Disorders And Substance Use And Misuse In The Acute Trauma Patient*. 2022
53. Boden, M., et al., *Mental disorder prevalence among populations impacted by coronavirus pandemics: A multilevel meta-analytic study of COVID-19, MERS & SARS*. Gen Hosp Psychiatry, 2021. **70**: p. 124-133.{10.1016/j.genhosppsych.2021.03.006}
54. Leung, C.M.C., et al., *Mental disorders following COVID-19 and other epidemics: a systematic review and meta-analysis*. Transl Psychiatry, 2022. **12**(1): p. 205.{10.1038/s41398-022-01946-6}
55. Ayenew, T., et al., *Prevalence of Post-intensive care syndrome among intensive care unit-survivors and its association with intensive care unit length of stay: Systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2025. **20**(5): p. e0323311.{10.1371/journal.pone.0323311}
56. Amacher, S.A., et al., *Post-intensive care syndrome and health-related quality of life in long-term survivors of cardiac arrest: a prospective cohort study*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 10533.{10.1038/s41598-024-61146-8}
57. Denke, C., et al., *Post-Intensive Care Syndrome: From Diagnosis To Treatment*. Dtsch Arztebl Int, 2025(Forthcoming).{10.3238/arztebl.m2025.0145}
58. Nanwani-Nanwani, K., et al., *Prevalence of post-intensive care syndrome in mechanically ventilated patients with COVID-19*. Sci Rep, 2022. **12**(1): p. 7977.{10.1038/s41598-022-11929-8}
59. Hatakeyama, J., et al., *Prevalence and Risk Factor Analysis of Post-Intensive Care Syndrome in Patients with COVID-19 Requiring Mechanical Ventilation: A Multicenter Prospective Observational Study*. J Clin Med, 2022. **11**(19).{10.3390/jcm11195758}
60. Nakanishi, N., et al., *Post-Intensive Care Syndrome and Its New Challenges in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: A Review of Recent*

- Advances and Perspectives. J Clin Med*, 2021. **10**(17).{10.3390/jcm10173870}
61. Heesakkers, H., et al., *Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19*. *Jama*, 2022. **327**(6): p. 559-565.{10.1001/jama.2022.0040}
 62. Martillo, M.A., et al., *Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic*. *Crit Care Med*, 2021. **49**(9): p. 1427-1438.{10.1097/ccm.0000000000005014}
 63. Nagarajan, R., et al., *Prevalence of post-traumatic stress disorder among survivors of severe COVID-19 infections: A systematic review and meta-analysis*. *J Affect Disord*, 2022. **299**: p. 52-59.{10.1016/j.jad.2021.11.040}
 64. Fernández-Gonzalo, S., et al., *Characterization of postintensive care syndrome in a prospective cohort of survivors of COVID-19 critical illness: a 12-month follow-up study*. *Can J Anaesth*, 2024. **71**(9): p. 1282-1301.{10.1007/s12630-024-02811-4}
 65. Herrmann, J., et al., *Prospective single-center study of health-related quality of life after COVID-19 in ICU and non-ICU patients*. *Sci Rep*, 2023. **13**(1): p. 6785.{10.1038/s41598-023-33783-y}
 66. Maschke, M.e.a., *Delir und Verwirrtheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir, S1-Leitlinie in Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*, D.G.f. Neurologie, Editor. 2020.
 67. Stollings, J.L., et al., *Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management*. *Intensive Care Medicine*, 2021. **47**(10): p. 1089-1103.{10.1007/s00134-021-06503-1}
 68. Zhang, X., et al., *Exploration of the factors affecting different delirium subtypes in hospitalized COVID-19 patients: a multicentre cross-sectional study*. *Sci Rep*, 2024. **14**(1): p. 19454.{10.1038/s41598-024-69925-z}
 69. Wilke, V., et al., *Delirium in hospitalized COVID-19 patients: Predictors and implications for patient outcome*. *PLoS One*, 2022. **17**(12): p. e0278214.{10.1371/journal.pone.0278214}
 70. Mart, M.F., et al., *Prevention and Management of Delirium in the Intensive Care Unit*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2021. **42**(1): p. 112-126.{10.1055/s-0040-1710572}
 71. Kotfis, K., et al., *COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic*. *Crit Care*, 2020. **24**(1): p. 176.{10.1186/s13054-020-02882-x}
 72. Bernard-Valnet, R., et al., *Delirium in Adults With COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome: Comparison With Other Etiologies*. *Neurology*, 2022. **99**(20): p. e2326-e2335.{10.1212/wnl.00000000000201162}
 73. Reade, M.C. and S. Finfer, *Sedation and Delirium in the Intensive Care Unit*. *New England Journal of Medicine*, 2014. **370**(5): p. 444-454.{doi:10.1056/NEJMra1208705}
 74. Pun, B.T., et al., *Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study*. *Lancet Respir Med*, 2021. **9**(3): p. 239-250.{10.1016/s2213-2600(20)30552-x}

75. Helms, J., et al., *Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 491.{10.1186/s13054-020-03200-1}
76. Guo, Y., et al., *Risk factors for delirium among hospitalized adults with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. International Journal of Nursing Studies, 2023. **148**: p. 104602.{<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2023.104602>}
77. Chen, T.-J., et al., *Diagnostic accuracy of the CAM-ICU and ICDSC in detecting intensive care unit delirium: A bivariate meta-analysis*. International Journal of Nursing Studies, 2021. **113**: p. 103782.{<https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2020.103782>}
78. Devlin, J.W., et al., *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU*. Crit Care Med, 2018. **46**(9): p. e825-e873.{10.1097/ccm.0000000000003299}
79. Sosnowski, K., et al., *The effect of the ABCDE/ABCDEF bundle on delirium, functional outcomes, and quality of life in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis*. Int J Nurs Stud, 2023. **138**: p. 104410.{10.1016/j.ijnurstu.2022.104410}
80. *Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression Version 3.2*, Bundesärztekammer, K. Bundesvereinigung, and A.d.W.M. Fachgesellschaften, Editors. 2022. p. 216.
81. Beck AT, S.R., Brown GK, *BDI-II: Beck Depression Inventory Manual* 2ed. 1996, San Antonio Psychological Corporation
82. Cloitre, M., et al., *The International Trauma Questionnaire: development of a self-report measure of ICD-11 PTSD and complex PTSD*. Acta Psychiatrica Scandinavica, 2018. **138**(6): p. 536-546.{<https://doi.org/10.1111/acps.12956>}
83. Ware, J., Jr., M. Kosinski, and S.D. Keller, *A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity*. Med Care, 1996. **34**(3): p. 220-33.{10.1097/00005650-199603000-00003}
84. Ehrental, J.C., et al., *Evaluation of a short version of the Experiences in Close Relationships-Revised questionnaire (ECR-RD8): results from a representative German sample*. BMC Psychol, 2021. **9**(1): p. 140.{10.1186/s40359-021-00637-z}
85. Brenk-Franz, K., et al., *Evaluation of the short form of "Experience in Close Relationships" (Revised, German Version "ECR-RD12") - A tool to measure adult attachment in primary care*. PLoS One, 2018. **13**(1): p. e0191254.{10.1371/journal.pone.0191254}
86. Kim, W.Y., et al., *ECMO is associated with decreased hospital mortality in COVID-19 ARDS*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 14835.{10.1038/s41598-024-64949-x}
87. Urner, M., et al., *Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in patients with acute covid-19 associated respiratory failure: comparative effectiveness study*. Bmj, 2022. **377**: p. e068723.{10.1136/bmj-2021-068723}

88. Madotto, F., et al., *Death in hospital following ICU discharge: insights from the LUNG SAFE study*. Critical Care, 2021. **25**(1): p. 144.{10.1186/s13054-021-03465-0}
89. Hägglöf, E., et al., *Long-term survival after intensive care for COVID-19: a nationwide cohort study of more than 8000 patients*. Annals of Intensive Care, 2023. **13**(1): p. 76.{10.1186/s13613-023-01156-3}
90. Braunsteiner, J., et al., *Outcomes of critically ill coronavirus disease 2019 patients requiring kidney replacement therapy: A retrospective cohort study*. Front Med (Lausanne), 2022. **9**: p. 1027586.{10.3389/fmed.2022.1027586}
91. Mayerhöfer, T., F. Perschinka, and M. Joannidis, *[Acute kidney injury and COVID-19: lung-kidney crosstalk during severe inflammation]*. Med Klin Intensivmed Notfmed, 2022. **117**(5): p. 342-348.{10.1007/s00063-022-00919-3}
92. Yu, W., et al., *Association between BMI and outcomes in critically ill patients: an analysis of the MIMIC-III database*. Sci Rep, 2024. **14**(1): p. 31127.{10.1038/s41598-024-82424-5}
93. Acharya, P., et al., *The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden*. J Crit Care, 2019. **53**: p. 25-31.{10.1016/j.jcrc.2019.05.004}
94. Nguyen, N.T., et al., *Male gender is a predictor of higher mortality in hospitalized adults with COVID-19*. PLoS One, 2021. **16**(7): p. e0254066.{10.1371/journal.pone.0254066}
95. Chaturvedi, R., et al., *COVID-19 complications in males and females: recent developments*. J Comp Eff Res, 2022. **11**(9): p. 689-698.{10.2217/ce-2022-0027}
96. Peckham, H., et al., *Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission*. Nat Commun, 2020. **11**(1): p. 6317.{10.1038/s41467-020-19741-6}
97. Richter, A., et al., *Gesundheitsfördernde Verhaltensweisen bei Erwachsenen in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA 2019/2020-EHIS*. 2021(3): p. 28--48.{<http://dx.doi.org/10.25646/8460>}
98. Carola, V., et al., *Psychological health in COVID-19 patients after discharge from an intensive care unit*. Front Public Health, 2022. **10**: p. 951136.{10.3389/fpubh.2022.951136}
99. Chommeloux, J., et al., *One-Year Mental and Physical Health Assessment in Survivors after Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2023. **207**(2): p. 150-159.{10.1164/rccm.202206-1145OC}
100. Scheunemann, L.P., et al., *Sex Disparities and Functional Outcomes after a Critical Illness*. Am J Respir Crit Care Med, 2020. **201**(7): p. 869-872.{10.1164/rccm.201902-0328LE}
101. Hussain, N., et al., *Prevalence of symptoms of anxiety and depression one year after intensive care unit admission for COVID-19*. BMC Psychiatry, 2024. **24**(1): p. 170.{10.1186/s12888-024-05603-8}
102. Mauvais-Jarvis, F., et al., *Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine*. Lancet, 2020. **396**(10250): p. 565-582.{10.1016/s0140-6736(20)31561-0}

103. Girard, T.D., et al., *Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness*. Crit Care Med, 2010. **38**(7): p. 1513-20.{10.1097/CCM.0b013e3181e47be1}
104. De Trizio, I., et al., *Delirium at the intensive care unit and long-term survival: a retrospective study*. BMC Neurol, 2025. **25**(1): p. 22.{10.1186/s12883-025-04025-7}
105. Ho, M.H., et al., *Prevalence of delirium among critically ill patients who received extracorporeal membrane oxygenation therapy: A systematic review and proportional meta-analysis*. Intensive Crit Care Nurs, 2023. **79**: p. 103498.{10.1016/j.iccn.2023.103498}
106. Saczynski, J.S., et al., *Cognitive trajectories after postoperative delirium*. N Engl J Med, 2012. **367**(1): p. 30-9.{10.1056/NEJMoa1112923}
107. Meagher, D. and M. Leonard, *The active management of delirium: improving detection and treatment*. Advances in Psychiatric Treatment, 2008. **14**(4): p. 292-301.{10.1192/apt.bp.107.003723}
108. Pandharipande, P.P., et al., *Long-term cognitive impairment after critical illness*. N Engl J Med, 2013. **369**(14): p. 1306-16.{10.1056/NEJMoa1301372}
109. Janiri, D., et al., *Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection*. JAMA Psychiatry, 2021. **78**(5): p. 567-569.{10.1001/jamapsychiatry.2021.0109}
110. Wu, K.K., et al., *Posttraumatic Stress, Anxiety, and Depression in COVID-19 Survivors*. East Asian Arch Psychiatry, 2022. **32**(1): p. 5-10.{10.12809/eaap2176}
111. Witlox, J., et al., *Delirium in Elderly Patients and the Risk of Postdischarge Mortality, Institutionalization, and Dementia: A Meta-analysis*. JAMA, 2010. **304**(4): p. 443-451.{10.1001/jama.2010.1013}

6. Anhang

	innerklinisch verstorben	in %	nach dem Aufenthalt verstorben	in %	Patient verstorben	in %
Gruppe ECMO (n=98)						
männlich	59	60.2	2	2.0	61	62.2
weiblich	10	10.2	1	1.0	11	11.2
Gesamt	69	70.4	3	3.1	72	73.5
Gruppe mB (n=52)						
männlich	19	36.5	4	7.7	23	44.2
weiblich	11	21.2	2	3.8	13	25.0
Gesamt	30	57.7	6	11.5	36	69.2
Gesamt (n=150)						
männlich	78	52.0	6	4.0	84	56.0
weiblich	21	14.0	3	2.0	24	16.0
Gesamt	99	66.0	9	6.0	108	72.0

Tabelle 12: Sterblichkeit nach Gruppenzugehörigkeit und Geschlecht

	ECMO (n = 98)	mB (n = 52)
Hausarzt	0	0
ZNA	20 (20.4%)	23 (44.2%)
Anderes Krankenhaus	78 (79.6%)	29 (55.8%)

Tabelle 13: Zuweiser und Behandlungspfade nach Behandlungsgruppe (ECMO vs. mB)

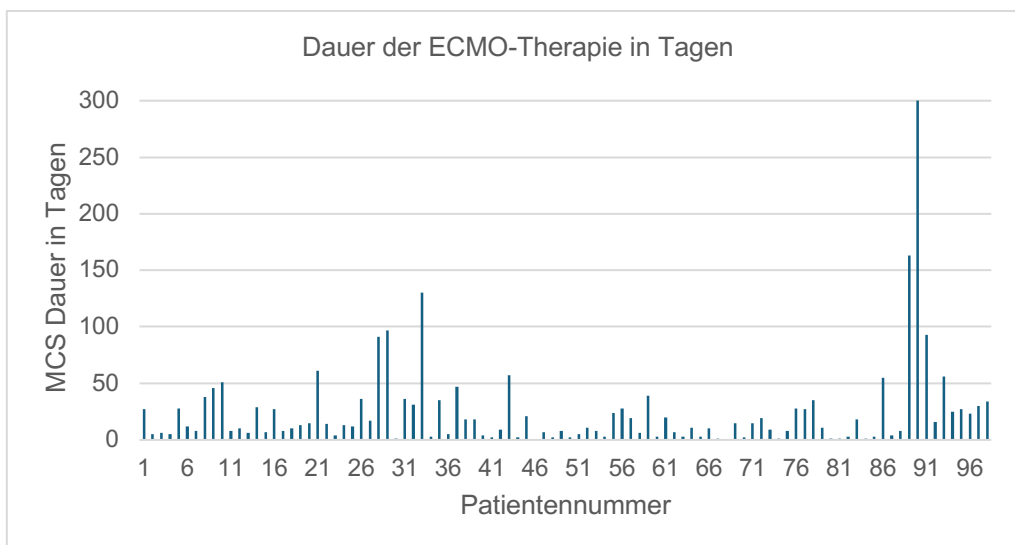


Abb. 15: Liniendiagramm für Dauer ECMO-Therapie in Tagen

Variable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	Hazard Ratio
ECMO=1, mB=2	- 0.390	0.277	0.159	0.677
Geschlecht m=1, w=0	0.650	0.260	0.012*	1.916
Alter bei Aufnahme in Jahren	0.046	0.010	<0.001*	1.047
Nikotin ja=1, nein=0	0.345	0.401	0.389	1.412
Diabetes ja=1, nein=0	0.083	0.248	0.737	1.087
HLP ja=1, nein=0	0.235	0.294	0.425	1.265
Hypertonus ja=1, nein=0	-0.202	0.232	0.385	0.817
Koronare Herzkrankheit ja=1, nein=0	-0.110	0.257	0.668	0.896
cAVK ja=1, nein=0	0.000	1.392	1.000	1.000
pAVK ja=1, nein=0	-0.712	0.863	0.409	0.491
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ja=1, nein=0	0.842	0.355	0.018*	2.320
Delir ja=1, nein=0	-1.012	0.257	<0.001*	0.363
Hämodialyse ja=1, nein=0	0.786	0.227	<0.001*	2.195
Bauchlagerung ja=1, nein=0	-0.378	0.260	0.146	0.686
Dauer invasive Beatmung in Tagen	-0.008	0.005	0.074	0.992
BMI <30 = 1, BMI ≥ 30 = 2	-0.068	0.218	0.755	0.934

Tabelle 14: Multivariate Cox-Regression; Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen, * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Variable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	Hazard Ratio
ECMO=1, mB=2	-0.226	0.282	0.422	0.798
Geschlecht m=1, w=0	0.405	0.266	0.128	1.499
Alter bei Aufnahme in Jahren	0.038	0.010	<0.001*	1.039
Nikotin ja=1, nein=0	0.070	0.408	0.864	1.072
Diabetes ja=1, nein=0	0.072	0.250	0.773	1.075
HLP ja=1, nein=0	0.219	0.295	0.459	1.244
Hypertonus ja=1, nein=0	-0.168	0.235	0.474	0.845
Koronare Herzkrankheit ja=1, nein=0	-0.034	0.267	0.900	0.967
cAVK ja=1, nein=0	-0.836	1.421	0.556	0.433
pAVK ja=1, nein=0	0.095	0.894	0.915	1.100
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ja=1, nein=0	0.745	0.356	0.036*	2.107
Delir ja=1, nein=0	-0.441	0.303	0.145	0.644
Hämodialyse ja=1, nein=0	0.534	0.235	0.023*	1.706
Bauchlagerung ja=1, nein=0	-0.377	0.266	0.157	0.686
Dauer invasive Beatmung in Tagen	-0.011	0.005	0.045*	0.989
BMI <30 = 1, BMI ≥ 30 = 2	-0.122	0.217	0.573	0.885
Patient bei Bewusstsein ja=1, nein=0	-1.337	0.288	<0.001*	0.263

Tabelle 15: Multivariate Cox-Regression, Mortalitätsprädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen (inklusive Variable „Patient:in bei Bewusstsein“), * $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

		BDI-II	ITQ	ECR-R8 anxiety	ECR-R8 avoidance	SF KSK	SF PSK
BDI-II	r ¹	1	0.790**	0.431*	0.290	-0.533**	-0.722**
	Sig. ²		<0.001	0.032	0.160	0.003	<0.001
ITQ	r ¹	0.790**	1	0.358	0.411*	-0.594**	-0.823**
	Sig. ²	<0.001		0.079	0.041	<0.001	<0.001
ECR-R8 anxiety (T-Werte)	r ¹	0.431*	0.358	1	0.267	-0.147	-0.199
	Sig. ²	0.032	0.079		0.197	0.483	0.341
ECR-R8 avoidance (T-Werte)	r ¹	0.290	0.411*	0.267	1	-0.045	-0.518**
	Sig. ²	0.160	0.041	0.197		0.830	0.008
SF-KSK	r ¹	-0.533**	-0.594**	-0.147	-0.045	1	0.559**
	Sig. ²	0.003	<0.001	0.483	0.830		0.002
SF-PSK	r ¹	-0.722**	-0.823**	-0.199	-0.518**	0.559**	1
	Sig. ²	<0.001	<0.001	0.341	0.008	0.002	

Tabelle 16: Pearson Korrelationen zwischen BDI-II, ITQ, ECR-R8 und SF-12

**Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.01 (2-seitig) signifikant.

*Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0.05 (2-seitig) signifikant.

¹ Pearson-Korrelation r

² zweiseitige Signifikanz

	BMI < 30	BMI ≥ 30	Signifikanz Mann-Whitney-U-Test
Patientenalter bei Aufnahme in Jahren (M)	55.06 (± 9.98)	53.44 (±12.36)	0.962
Dauer invasive Beatmung in Tagen (M)	32.73 (± 49.07)	29.69 (± 31.37)	0.444
VV-ECMO in Tagen (M)	28.73 (± 48.57)	25.08 (± 29.12)	0.566

Tabelle 17: Deskriptive Kennwerte und Signifikanztests (Mann-Whitney-U) nach BMI-Gruppe

	BMI <30		BMI ≥ 30		Signifikanzniveau im Mann-Whitney-U-Test
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
BDI-II	16.29	12.50	13.69	11.00	0.771
ITQ	27.29	27.00	14.38	9.00	0.098
SF-12 KSK	41.75	50.38	41.04	38.03	0.884
SF-12 PSK	38.97	38.14	49.04	49.97	0.058
ECR-R8 avoidance (Einzelwerte)	2.73	2.50	2.44	2.13	0.564
ECR-R8 avoidance (T-Werte)	52.00	52.00	49.42	49.00	0.477
ECR-R8 anxiety (Einzelwerte)	1.88	1.25	2.45	2.25	0.305
ECR-R8 anxiety (T-Werte)	49.77	47.00	53.50	51.50	0.429

Tabelle 18: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach BMI-Gruppe (<30 vs. ≥30)

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz	Odds Ratio (OR)
ECMO=1, mB=2	1.315	0.565	0.020*	3.725
Geschlecht m=1, w=0	1.556	0.585	0.008*	4.740
BMI	0.052	0.038	0.178	1.053
Alter bei Aufnahme in Jahren	0.013	0.018	0.484	1.013
Nikotin ja=1, nein=0	-0.397	0.861	0.645	0.672
Diabetes ja=1, nein=0	0.678	0.646	0.293	1.971
HLP ja=1, nein=0	0.321	0.688	0.641	1.379
Hypertonus ja=1, nein=0	0.520	0.547	0.341	1.683
Koronare Herzkrankheit ja=1, nein=0	0.530	0.559	0.343	1.699
cAVK ja=1, nein=0	43.249	48823.991	0.999	0.000
pAVK ja=1, nein=0	-24.066	27718.357	0.999	0.000
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ja=1, nein=0	0.450	0.812	0.579	1.568
Hämodialyse ja=1, nein=0	-0.614	0.519	0.237	0.541
Bauchlagerung ja=1, nein=0	-0.724	0.584	0.215	0.485
Dauer invasive Beatmung in Tagen	0.026	0.013	0.036*	1.027

Tabelle 19: Multiple logistische Regressionsanalyse, Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen, $p \leq 0.05$; als statistisch signifikant gewertet.

Variable	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz	Odds Ratio (OR)
ECMO=1, mB=2	1.544	0.777	0.047*	4.682
Geschlecht m=1, w=0	1.106	0.789	0.161	3.022
BMI	0.049	0.051	0.344	1.050
Alter bei Aufnahme in Jahren	0.039	0.030	0.192	1.039
Nikotin ja=1, nein=0	0.025	1.437	0.986	1.025
Diabetes ja=1, nein=0	0.185	0.858	0.829	1.204
HLP ja=1, nein=0	0.206	0.846	0.807	1.229
Hypertonus ja=1, nein=0	0.388	0.766	0.612	1.475
Koronare Herzkrankheit ja=1, nein=0	0.985	0.787	0.210	2.678
cAVK ja=1, nein=0	36.419	48900.332	0.999	0.000
pAVK ja=1, nein=0	-23.267	27852.606	0.999	0.000
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung ja=1, nein=0	0.102	1.162	0.930	1.108
Hämodialyse ja=1, nein=0	-0.329	0.661	0.618	0.719
Bauchlagerung ja=1, nein=0	-1.270	0.752	0.092	0.281
Dauer invasive Beatmung in Tagen	-0.034	0.034	0.321	0.966
Dauer Intensivaufenthalt	0.089	0.037	0.016*	1.093

Tabelle 20: Multiple logistische Regressionsanalyse, Delir-Prädiktoren bei COVID-19-Intensivpatient:innen, (inklusive Variable "Dauer des Intensivaufenthaltes)
**p ≤ 0.05; als statistisch signifikant gewertet.*

	Delir vorhanden		Kein Delir vorhanden		Signifikanzniveau im Mann-Whitney-U- Test
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	
BDI-II	10.15	8.00	15.45	14.00	0.138
ITQ	17.69	10.00	21.82	9.00	0.734
SF-12 KSK	39.89	38.03	44.03	49.50	0.409
SF-12 PSK	45.39	45.46	42.90	47.66	0.808
ECR-R8 avoidance (Einzelcores)	2.60	2.00	2.66	2.50	0.292
ECR-R8 avoidance (T-Werte)	50.15	49.00	51.82	52.00	0.448
ECR-R8 anxiety (Einzelwerte)	2.04	2.00	2.05	1.25	0.424
ECR-R8 anxiety (T-Werte)	51.69	51.00	49.54	46.00	0.191

Tabelle 21: Ergebnisse der psychologischen Testverfahren nach Delir-Status; Delir vorhanden vs. kein Delir vorhanden

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Hannan Dalyanoglu, danken, der während der gesamten Entstehung der Arbeit jederzeit für mich ansprechbar war und mich mit seiner direkten, ehrlichen und zugleich konstruktiven Art begleitet hat. Besonders seine Hinweise zu den wesentlichen Aspekten der Arbeit sowie die pragmatischen Rückmeldungen haben mir entscheidend weitergeholfen.

Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Korbmacher danke ich für die persönliche Betreuung und die kontinuierliche Motivation mich auch über die Dissertation hinaus wissenschaftlich in Form von Kongressbeiträgen einzubringen. Seine konsequente Motivation hat einen wesentlichen Beitrag dazu geleistet, dass die Arbeit in der vorliegenden Form und Zeit fertig gestellt werden konnte.

Mein Dank gilt zudem Herrn Prof. Dr. med. Detlef Kindgen-Milles für die Impulse zur Schärfung der Fragestellungen. Zudem hat er im Rahmen des Praktischen Jahres mein Interesse an der Intensivmedizin geweckt und weiter gefördert. Seine fachliche Expertise hat mich in der Konkretisierung meiner klinischen Interessen maßgeblich unterstützt.

Herrn Prof. Dr. med. Udo Boeken sowie Herrn Dr. Thomas Muth danke ich für ihre Unterstützung bei der Literaturrecherche und bei der Erstellung von Kongressbeiträgen.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Cilli und Norbert, die mir nicht nur das Studium ermöglicht haben, sondern mir ebenfalls stets gezeigt haben, dass neben allen beruflichen Zielen auch andere wichtige Aspekte im Leben von Bedeutung sind. Ohne ihren Rückhalt und ihre Motivation in jeder Lebenssituation wäre dieser Weg für mich kaum möglich gewesen.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Freunden für ihre Unterstützung, ihren Zuspruch und die vielen Momente des Ausgleichs während des Studiums danken. Sie haben wesentlich dazu beigetragen, auch in intensiveren Phasen die notwendige Balance zu bewahren.

Danke.