

**Aus der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz-, und thorakale Gefäßchirurgie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Rainer G. Leyh**



**Die zentrale und periphere  
venoarterielle extracorporale Membranoxygenierung  
bei Patienten im kardiogenen Schock**

**Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Carsten Herbert Gietzen**

**aus Bielefeld**

**Würzburg, Juni 2020**

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

1. Referent: Prof. Dr. med. I. Aleksic
2. Referent: Univ. Prof. Dr. med. T. Wurmb
3. Referent: Univ. Prof. Dr. med. I. Klein

Tag der mündlichen Prüfung:  
02.03.2021

Der Promovend ist Arzt

Meiner Familie



## **Abkürzungsverzeichnis**

ACT: Activated clotting time  
ALS: Advanced life support  
ARDS: Acute respiratory distress syndrome  
ASD: Atrial septum defect  
AVK: Arterielle Verschlusskrankheit  
BTD: Bridge to decision  
BNP: Brain natriuretic peptide  
BTR: Bridge to recovery  
BTT: Bridge to transplantation  
CI: Cardiac Index  
COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung  
CPB: Kardiopulmonaler Bypass  
CPR: Kardiopulmonale Reanimation  
DCM: Dilatative Kardiomyopathie  
DM: Diabetes mellitus  
EF: Ejektionsfraktion  
ECLS: Extracorporeal life support  
ELSO: Extracorporeal life support organization  
ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung  
EKG: Elektrokardiogramm  
EK: Erythrozytenkonzentrat  
ECP: Extrakorporale Reanimation  
Fr: French  
HLM: Herz-Lungen-Maschine  
Hb: Hämoglobin  
HI: Herzinsuffizienz  
HFrEF: Herzinsuffizienz mit reduzierter  
Ejektionsfraktion

HFmEF: Herzinsuffizienz mit erhaltener  
Ejektionsfraktion  
IABP: Intraaortale Ballongegenpulsation  
KHK: Koronare Herzkrankheit  
NT-proBNP: N-terminales Propeptid BNP  
NYHA: New York Heart Association  
pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit  
PEEP: Positive endexpiratory pressure  
PTT: Partielle Thromboplastinzeit  
LDL: low density lipoprotein  
LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion  
SAVE-Score: Survival after veno-arterieller ECMO  
SEK: Sekunde  
SIRS: Systemic inflammatory response syndrome  
VAD: Ventricular Assist Device  
VA-ECMO: veno-arterielle extrakorporale  
Membranoxygenierung  
VV-ECMO: veno-venöse extrakorporale  
Membranoxygenierung  
VVA-ECMO: veno-venös-arterielle extrakorporale  
Membranoxygenierung

# Inhaltsverzeichnis

# Seite

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>- 1 -</b>
1.1. EINFÜHRUNG .....	- 1 -
1.2. GESCHICHTE DER EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 3 -
1.3. DER KARDIOVASKULÄRE PATIENT .....	- 4 -
1.4. INDIKATIONEN ZUM EINSATZ DER VENOARTERIELLEN EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 12 -
1.5. KONTRAINDIKATIONEN DER VENOARTERIELLEN EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 14 -
1.6. EXTRAKORPORALE LIFE SUPPORT SYSTEME .....	- 15 -
1.7. ZENTRALE ODER PERIPHERE IMPLANTATION DER VENOARTERIELLEN EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 22 -
1.8. LABORPARAMETER WÄHREND DES EINSATZ DER VENOARTERIELLEN EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 26 -
1.9. INOTROPE UND VASOAKTIVE SUBSTANZEN WÄHREND DER VENOARTERIELLEN EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 28 -
1.10. KOMPLIKATIONSMANAGEMENT WÄHREND DER EXTRAKORPORALEN MEMBRANOXYGENIERUNG .....	- 31 -
1.11. ZIEL DER STUDIE .....	- 37 -
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>- 39 -</b>
2.1. STUDIENDESIGN .....	- 39 -
2.2. DATENERHEBUNG .....	- 39 -
2.3. STANDARDISIERTES PATIENTENMANAGEMENT .....	- 42 -
2.4. DATENAUSWERTUNG .....	- 43 -
<b>3. RESULTATE DER STUDIE .....</b>	<b>- 45 -</b>
3.1. STUDIENPOPULATION .....	- 45 -
3.2. MORTALITÄT .....	- 49 -
3.3. POSTOPERATIVE DATEN .....	- 52 -
<b>4. DISKUSSION.....</b>	<b>- 56 -</b>
4.1. STUDIENPOPULATION .....	- 56 -

4.2. MORTALITÄT .....	- 60 -
4.3. POSTOPERATIVE DATEN .....	- 62 -
4.4. AUSBLICK .....	- 71 -
<b>5.ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>-72-</b>
<b>6.ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 74 -</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>- 76 -</b>
<b>8. ERKLÄRUNG.....</b>	<b>- 83 -</b>
<b>9.LEBENS LAUF .....</b>	<b>-84-</b>



## 1. Einleitung

### 1.1. Einführung

Der kardiogene Schock ist die Hauptursache der Frühmortalität bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt [1]. Darüber hinaus stellt in der Frühphase nach herzchirurgischen Eingriffen das Postkardiotomiesyndrom eine lebensbedrohliche Komplikation dar, dessen Inzidenz bei Erwachsenen mit 0,5–6% angegeben wird [2]. Trotz neuer intensivmedizinischer Behandlungskonzepte und zunehmenden technischen Möglichkeiten mittels extrakorporaler Kreislaufunterstützung liegen die Weaning Raten von den unterstützenden Geräten bei 30- 60 % und die Mortalität der Patienten mit Postkardiotomiesyndrom bei über 60% [3]. Die Implantation einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO) stellt die ultima ratio Methode zur Behandlung von Patienten im kardiogenem Schock dar [4]. Die ECMO-Therapie kommt ursprünglich aus der Herzchirurgie, dort wird sie zur Behandlung des perioperativen Pumpversagens eingesetzt. Im „Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016“ werden 78.397 Patienten aufgeführt, die seit 1989 mit einem ECLS versorgt wurden. Von diesen wurden 9025 Erwachsene mit einer VA-ECMO versorgt. Eine Empfehlung bezüglich zentraler oder peripherer Kanülierung besteht nicht.

Die häufigste Indikation zur ECMO-Implantation stellt ein respiratorisches und/oder kardiales Versagen dar. Das kumulierte Überleben aller erfassten Patienten wird mit 58% angegeben [5]. Der Einsatz der VA-ECMO ist gerechtfertigt, da die ausschließlich medikamentöse Therapie des kardiogenen Schocks, auch unter Verwendung invasiver Beatmung, mit einem reduzierten Patienten-Outcome assoziiert ist [6]. Darüber hinaus konnte die Arbeitsgruppe Stub et al. 2015 im Rahmen des CHEER-Trials (mechanische kardiopulmonale Reanimation, therapeutische peri-arrest Hypothermie, ECMO und frühe Reperfusion) zeigen, dass auch Notfallpatienten von einer frühen Implantation der ECMO profitieren [7]. Die

technischen Fortschritte im Bereich der Kanülen, Oberflächenmaterialien und Oxygenatoren der ECLS und die zunehmende Anwendung der VA-ECMO durch Anästhesisten und Kardiologen haben zu einer Steigerung der Implantationszahlen in den letzten Jahren geführt [8] [9]. Damit einher gehen Überlegungen zur bestmöglichen Anwendung der VA-ECMO. So stellt sich in der klinischen Situation des drohenden oder manifesten kardiogenen Schocks die Frage welcher der optimale Kanülierungsort und welcher der optimale Zeitpunkt der VA-ECMO Implantation ist. Bislang gibt es keine klare Empfehlung, wann eine zentrale oder periphere ECMO verwendet werden sollte. Dass diese Fragestellung eine hohe aktuelle Relevanz hat, zeigt sich auch an der Metaanalyse von Raffa et al. aus dem Jahr 2019 in welcher 17 retrospektive Beobachtungsstudien mit insgesamt 1691 Patienten erfasst wurden, und hinsichtlich Mortalitäts- und Morbiditätsunterschieden der zentralen und peripheren Kanülierung untersucht wurden. [10] Die Therapieziele der ECMO sind die Versorgung des Patienten mit oxygeniertem Blut, die Blutkreislaufzirkulation, die Entlastung des Herzmuskels, sowie die Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauchs, um die Rekonvaleszenz des Myokards zu ermöglichen („bridge-to-recovery“, BTR)[11]. Darüber hinaus können diese Unterstützungssysteme bei einem irreversiblen Myokardschaden als „bridge-to-transplant“ (BTT) bzw. als „bridge-to-decision“ (BTD) dienen, um den Patienten die bestmögliche weiterführende Therapie zu ermöglichen. Zudem gibt es auch Systeme, die direkt die Pumpleistung des Herzens übernehmen können [11]. Jedoch müssen aufgrund der Invasivität und des kritischen Patientenkontexts, Schwierigkeiten und methodenbedingte Komplikationen beachtet werden. Als Beispiel sei hier die notwendige Gerinnungshemmung aufgrund des Kontakt von Patientenblut zu den Oberflächen der ECMO Kanülen genannt. Diese kann einerseits zu Blutungsereignissen führen, wohingegen eine unzureichende Antikoagulation zu thrombembolischen Ereignissen führen kann [12].

## 1.2. Geschichte der extrakorporalen Membranoxygenierung

Die Anfänge der extrakorporalen Zirkulation liegen in der Behandlung von Patienten mit angeborenen Herzfehlern. John Gibbon begann 1937 in Tiermodellen mechanische Herzunterstützungssysteme zu entwickeln. Es dauerte bis 1953, bevor Gibbon erstmalig bei einer Patientin mit Vorhofseptumdefekt eine solche Herz-Lungen-Maschine einsetzte [13]. Es wurden „Bubble Oxygenatoren“ verwendet, welche antikoaguliertes Blut direkt mit Sauerstoff in Kontakt treten ließen [14]. Damit einher gingen Luftembolien, Denaturierung von Plasmaproteinen und Hämolyse. 1972 beschreiben Hill et al. die Therapie eines 24-jährigen Patienten, der in Folge eines Thoraxtraumas eine Ruptur der Aorta thoracica und ein ARDS entwickelte. Die venoarterielle ECMO Therapie erfolgte über 72 Stunden. Es konnte gezeigt werden, dass eine hochgradige Schocklunge bei adäquater Oxygenierung durch eine extrakorporale Zirkulation mit der „Bramson Membranlung“ erfolgreich therapiert werden konnte [15]. Die 1974-1976 durchgeführte Multicenterstudie des National Heart and Lung Institute in Bethesda zum extrakorporalen Lungenersatz wurde aufgrund der schlechten Ergebnisse, die keinen Vorteil der ECMO gegenüber der isolierten mechanischen Ventilation zeigten, abgebrochen. Die Therapie von Erwachsenen wurde danach kritisch bewertet. Jedoch wurde in der Therapie von Neugeborenen weiter erfolgreich auf die Unterstützung mittels VA-ECMO gesetzt [16]. Kolobow und Gattioni zeigten 1977, dass die Dissoziation von Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe einen Vorteil bietet [17]. Das Konzept „organ-at-rest“ sah eine therapeutische Schonung der betroffenen Organe vor, damit diese sich erholen konnten. So konnte eine „low-flow-Ventilation“ mechanische Lungenschäden verhindern [18]. Im Jahr 1983 beschrieben Larm et al. die Entwicklung kovalenter Heparin-Beschichtungen an synthetischen Materialien. So konnten alle Bestandteile der ECMO mit Blutkontakt heparinisiert werden. Der resultierende geringere Bedarf an Blutkonserven und die Verringerung der Thrombogenität führten zu einer Steigerung der Überlebensrate, sowie einem geringeren systemischen Heparinbedarf [19]. Diese positiven Ergebnisse führten

1988 zur Gründung der „Extracorporeal life support Organization“ in Ann Arbor, Michigan, USA. Leitlinien der ELSO wurden sowohl für Neugeborene als auch erwachsene ECMO-Patienten veröffentlicht. Ihr Ziel ist die Vereinheitlichung von Behandlungsstandards und die Entwicklung von Patientenselektionskriterien. Große therapeutische Erfolge konnten auch im Zuge der H1N1 Influenza A Pandemie in den Jahren 2009-2011 erzielt werden. Gerade junge Erwachsene mit pulmonaler Dysfunktion profitierten von der vorübergehenden pulmonalen und/oder kardialen Unterstützung und der Minimierung der durch die mechanische Ventilation bedingten Lungenschäden [21]. Während der 2009-2011 präsenten H1N1-Influenza A Pandemie wurde die VV-ECMO mit einer ultraprotektiven Beatmung kombiniert, um das Outcome zu verbessern [20, 21].

### 1.3. Der kardiovaskuläre Patient

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist immer noch die führende Ursache für Erkrankung und Sterblichkeit Erwachsener in Europa und Nordamerika. Neben der chronischen Abnahme der Leistungsfähigkeit, abgebildet durch die NYHA Klassifikation [22], kommt den akut lebensbedrohlichen kardialen Ereignissen eine hohe Bedeutung zu. Eine der Hauptursachen für eine ECMO-Implantation ist der kardiogene Schock. Dieser kann infarktbedingt eintreten, durch den Funktionsverlust der Herzklappen, durch den Verlust der elektrophysiologischen Stimulation des Herzens oder primär myokardial bedingt sein. Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie definiert den kardiogenen Schocks 2011 wie folgt: „Kritische Verminderung der kardialen Pumpleistung mit konsekutiver Hypoperfusion und inadäquater Sauerstoffversorgung der Organe. Die Diagnose wird anhand klinischer und hämodynamischer Kriterien gestellt und erfordert den Ausschluss anderer korrigierbarer Faktoren (beispielsweise Hypovolämie oder arterielle Hypoxie) sowie den gleichzeitigen Nachweis einer kardialen Dysfunktion“. Der kardiogene Schock äußert sich durch eine arterielle Hypotonie mit systolischem RR < 80-90 mmHg, einem Herzindex (=Cardiac Index, CI) <1,8l/min/m<sup>2</sup> und einem

linksventrikulären enddiastolischen Druck  $> 20\text{mmHg}$ . Der Herzindex, ist ein Parameter zur Beurteilung der Herzleistung und berechnet sich als Quotient aus dem Herzminutenvolumen (Herzzeitvolumen, gemessen in Litern pro Minute) und der Körperoberfläche (gemessen in Quadratmetern) [23]. Als infarktbedingt wird ein kardiogener Schock bezeichnet, welcher im Zusammenhang mit einem Myokardinfarkt, akutem ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI), oder Non-ST-Strecken-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI) steht, darüber hinaus aber auch entsprechend der aktuellen universellen Definition des Myokardinfarkts jeder kardiogene Schock myokardischämischer Genese mit Troponinerhöhung. Klinisch finden sich Zeichen der Kreislaufzentralisation und Organdysfunktion wie Agitiertheit, Blässe, Kühle, schweißige Haut, Zyanose und Oligurie (Urinvolumen  $<20\text{ ml/h}$ ). Hämodynamisch werden nach Ausschluss einer Hypovolämie folgende Kriterien zugrunde gelegt: systolischer Blutdruck  $<90\text{ mmHg}$  für mindestens 30 Minuten oder ein Blutdruckabfall um mindestens  $30\text{ mmHg}$  vom Ausgangswert für mindestens 30 Minuten. Der kardiogene Schock ist die häufigste intrahospitale Todesursache bei akutem Herzinfarkt. Einen kardiogenen Schock erleiden 5-10% aller Patienten mit Herzinfarkt, entweder akut innerhalb von Stunden oder innerhalb der ersten Tage. Die Sterblichkeit des infarktbedingten kardiogenen Schocks liegt bei 50-80%, wobei sich aufgrund des häufigeren Einsatzes der frühzeitigen Revaskularisation ein Rückgang der Sterblichkeit abzeichnet. Die Ejektionsfraktion ist ein Maß für die funktionelle Auswurfleistung des Herzens. Sie gibt die anteilige Menge an Blut an, welche bei der Ventrikelsystole im Verhältnis zur Gesamtblutmenge im linken Ventrikel in die Aorta ausgeworfen wird. Die europäischen Leitlinien der Herzinsuffizienz unterscheiden zwischen der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF ; LVEF $>55\%$ ), Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF ; LVEF $<40\%$ ) und zusätzlich der Herzinsuffizienz mit mäßig eingeschränkter Ejektionsfraktion „mid-range“ (HFmEF ; LVEF 40-49%) [24]. Die Herzinsuffizienz kann akut auftreten, beispielsweise im Rahmen eines akuten Myokardinfarkts. Darüber hinaus tritt die Herzinsuffizienz als Endpunkt kardialer Erkrankungen wie zum Beispiel bei der

ischämischen oder dilatativen Kardiomyopathie auf. Die Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz erfordert entsprechende klinische Symptome, weitere Parameter wie typische Anamnese, EKG-Veränderungen sowie erhöhte Plasmaspiegel von NT-proBNP (N-terminales Propeptid BNP; Norm: <125pg/ml) oder BNP („brain natriuretic peptide“; Norm: <35pg/ml). Die zentrale Methode zur Diagnosesicherung und zur weiterführenden Differenzierung ist die Echokardiographie [25]. Vorrausgegangene Hospitalisationen aufgrund dekompenzierter Herzinsuffizienz stellen einen negativen Prädiktor für das Outcome der Patienten dar [26]. Die NYHA-Klassifikation beschreibt die Stadien der Herzinsuffizienz anhand der klinischen Präsentation des Patienten. Sie erlaubt eine Einschätzung des funktionellen Outcomes [27].

**Tabelle 1.** NYHA Stadien der Herzinsuffizienz

<b>Stadien</b>	<b>Definition</b>
NYHA I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Es bestehen keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Es bestehen keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
NYHA IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

**Tabelle 1.** NYHA = New York Heart Assoziation Score zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz anhand der Einschränkung der körperlichen Aktivitäten und in Ruhe anhand vier Stadien

Um fortgeschrittene Stadien der Herzinsuffizienz zu verhindern ist die Identifikation und Prävention kardiovaskulärer Risikofaktoren seit Jahrzehnten ein wichtiger Teil der interdisziplinären Herz- und Gefäßmedizin. Erkenntnisse aus diesen Wissensgebieten unterstützen darüber hinaus auch die Behandlung von Patienten an Kreislaufunterstützungssystemen. So konnte anhand von Zehn-Jahresdaten des internationalen ELSO Registers belegt werden, dass negative und protektive Prädiktoren zum Patientenoutcome während ECMO Therapie existieren. [28] Mit einer höheren Mortalität verbundene Prädiktoren waren chronisches

Nierenversagen, prolongierte Beatmung und Endorganschäden vor ECMO-Implantation, Herzstillstand vor ECMO-Implantation, angeborene Herzfehler, hypotone Kreislaufverhältnisse und ein niedriges Serum-Bikarbonat. Protektive Faktoren waren ein junges Patientenalter, niedriges Gewicht, akute Myokarditis, Herztransplantation, ventrikuläre Tachykardien oder Kammerflimmern, ein höherer diastolischer Blutdruck und niedrigere inspiratorische Spitzendrücke [28]. Darüber hinaus ist in der Literatur eine Zunahme der Mortalität von Patienten mit kardiogenem Schock, die älter als 70 Jahre sind, beschrieben [4]. Das weibliche Geschlecht ist mit einer erhöhten Sterblichkeit bei kardiochirurgischen Eingriffen vergesellschaftet [29]. So geht auch in die Berechnung des Euroscores das weibliche Geschlecht als negativer Prädiktor ein. Als potenzielle Ursache wurde eine unterschiedliche, gegebenenfalls atypische Symptompräsentation bei Frauen entdeckt. Darüber hinaus erreichen Frauen, durch den postmenopausalen Wegfall des protektiven Effekts von Östrogen auf die Intimafunktion nach dem Klimakterium, 10 Jahre später, ein den Männern ähnliches Risikoprofil [30].

Ebenso erhöht die Einnahme einer oralen Kontrazeption bei Frauen das kardiovaskuläre Risiko [31]. Übergewicht stellt eine weltweite gesellschaftliche Herausforderung dar. Es wurde gezeigt, dass die Entstehung vieler Krankheitsbilder durch Adipositas bedingt ist [32]. Die Korrelation von Adipositas und Auftreten von frühen kardialen Ereignissen wurde wissenschaftlich belegt [33]. In unserem Patientenkollektiv wurde Adipositas definiert als BMI >30 zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Dialysepflichtigkeit haben ebenfalls ein höheres Risiko für kardiale Erkrankungen [34]. Als mögliche Ursache gilt die chronische Endothelinflammation durch Akkumulation von Toxinen und oxidativem Stress, welche zu generalisierter Arteriosklerose führt [35] [36]. Niereninsuffizienz und Dialyse führen zu erhöhten renalen Calciumspiegeln. Es wurde gezeigt, dass diese mit einem höheren Risiko für arterielle Hypertonie vergesellschaftet sind [37]. Das akute Nierenversagen ist ein bekannter Prädiktor für ein reduziertes Outcome bei perkutanen Revaskularisationen im Zustand des akuten Koronarsyndroms. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass das akute



Nierenversagen auch bei koronararteriellen Bypässen ein starker unabhängiger Prädiktor für Tod und schwere kardiale Komplikationen ist [38]. Es konnte gezeigt werden, dass Assist devices und Niereninsuffizienz mit einem schlechteren Outcome verbunden sind [39]. Es wird angenommen, dass die Entzündungsreaktion, hervorgerufen durch das Rauchen, eine Schlüsselrolle in der Entwicklung von Atherosklerose einnimmt. So weisen Raucher erhöhte GlycA und CRP Spiegel auf [40]. Ein chronisch erhöhter systolischer Blutdruck ist mit einer erhöhten Rate an kardialen Ereignissen vergesellschaftet [34]. Das Rechtsherzversagen ist die führende Todesursache bei Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie. Ähnlich den Kompensationsmechanismen im Rahmen des linksventrikulären Remodelings, finden auch beim Rechtsherzversagen eine sympathische Überaktivität und eine  $\beta$ -adrenerge Veränderung statt. Das Ziel der Therapie ist, ein Re-Remodeling zu erreichen, um die negativen Einflüsse für das Herz-Kreislaufsystem zu mindern. Zu diesem Zweck werden nicht selektive  $\beta$ -Blocker und Vasodilatoren eingesetzt [41].

Diabetes mellitus Patienten haben ein höheres Risiko für präklinisches Herzversagen [42]. Darüber hinaus weisen Diabetes mellitus Patienten ein reduziertes Outcome nach Herzversagen auf. Bei ihnen kann sowohl eine erhöhte Overall-Mortalität als auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen werden [43]. Erkrankungen wie die familiäre Hypercholesterinämie gehen mit erhöhten LDL Spiegeln und dem frühzeitigen Auftreten kardialer Erkrankungen einher [44]. Das Therapieziel der Dyslipidämie ist die Reduktion der atherosklerotischen Gefäßerkrankung. Dies wird erreicht durch die Anpassung der LDL und Cholesterol-Werte. Als First Line Therapie werden Statine empfohlen. Außerdem kommen der Lebensstiländerung und einer fettreduzierten Ernährung eine große Bedeutung zu. Daraus resultieren eine Reduktion der Plasmalipoproteine und der Hypertriglyceridämie [45]. Neben den kardiovaskulären Risikofaktoren, sind operative Eingriffe bei der Behandlung von Patienten mit einer VA-ECMO oftmals notwendig. Entscheidend ist, präoperative Risikofaktoren mit in die Berechnung einfließen zu lassen. So ist die operative Mortalität ein gutes Maß für die Qualität

in der Herzchirurgie. Zu diesem Zweck wurde in dieser Studie der Euroscore Calculator verwendet, um den logistischen Euroscore II der ECMO-Patienten zu berechnen. Das European System for Cardiac Operative Risk Evaluation dient zur Abschätzung des operativen Mortalitätsrisiko in der Herzchirurgie. Es werden 2 Varianten des Euroscore verwendet. Zum einen der additive Euroscore und zum anderen der logistische Euroscore. Aufgrund des Hochrisikokollektivs innerhalb der Würzburger ECMO-Studie wurde die Entscheidung zugunsten des logistischen Euroscores getroffen. Für den Euroscore relevante Risikofaktoren sind: Patientenalter, Geschlecht, Vorerkrankungen wie eine chronische pulmonale Erkrankung, extrakardiale Arteriopathien, neurologischen Dysfunktionen, vorrausgegangene herzchirurgische Eingriffe, ein Serum Kreatinin  $> 200$  micromol/L, eine akute Endokarditis und ein kritischer präoperativer Zustand definiert als durchgeführte kardiopulmonale Reanimation vor Operation, außerdem eine instabile Angina pectoris, eine Minderung der linksventrikulären Auswurffraktion, ein stattgehabter Myokardinfarkt und pulmonal-arterieller Hochdruck. Hinzukommen Eingriffe in Notfallsituationen, Kombinationseingriffe wie Klappen und Bypass-Operationen, Eingriffe an der Aorta thorakalis und eine postinfarzielle Ruptur des Ventrikelseptums. Der logistische Euroscore wurde errechnet mit Hilfe des Euroscore II Calculator (Version 3/10/11) [46].

Abbildung 1. Euroscore II Berechnung





	<b><u>Patient Factors</u></b>	Change sheet below language	
Age		<b>75yr</b>	
Sex		<input type="checkbox"/> Female	
Chronical pulmonary disease		<input type="checkbox"/> Yes	
Extracardiac arteriopathy		<input type="checkbox"/> Yes	
Neurological dysfunction		<input type="checkbox"/> Yes	
Previous cardiac surgery		<input type="checkbox"/> Yes	
Serum creatinine >200 µmol/ L		<input type="checkbox"/> Yes	
Active endocarditis		<input type="checkbox"/> Yes	
Critical preoperative state		<input type="checkbox"/> Yes	
	<b><u>Cardiac Factors</u></b>		
Unstable angina		<input type="checkbox"/> Yes	
LV dysfunction moderate or LVEF 30-50%		<input type="checkbox"/> Moderate OR	
Lv dysfunction poor or LVEF<30		<input checked="" type="checkbox"/> Poor	
Recent myocardial infarct		<input type="checkbox"/> Yes	
Pulmonary hypertension		<input type="checkbox"/> Yes	
	<b><u>Operation Factors</u></b>		
Emergency		<input type="checkbox"/> Yes	
Other than isolated CABG		<input checked="" type="checkbox"/> Yes	
Surgery on thoracic aorta		<input type="checkbox"/> Yes	
Postinfarct septal rupture		<input type="checkbox"/> Yes	
<b>Additive EuroSCORE</b>		<b>9</b>	
<b>Logistic EuroSCORE (mortality %) =</b>		<b>11,71%</b>	

Abbildung 1. Berechnung des logistischen Euroscores II mittels Euroscore Calculator (Version 3/10/11) modifiziert nach [46].

#### 1.4. Indikationen zum Einsatz der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist eine invasive, personal- und kostenintensive Ultima Ratio Methode zur Behandlung des kardiogenen Schocks, mit der potenzielle Komplikationen für den Patienten einhergehen können. Deshalb sollte die Indikation für die Implantation einer VA-ECMO nach festen Kriterien gestellt werden. Hierfür gibt es Empfehlungen der Gesellschaft für extrakorporale Unterstützungssysteme basierend auf Registerdaten [5]. Bislang gibt es jedoch keine einheitlichen Kriterien oder Leitlinienempfehlungen, welcher ECMO-Implantationszeitpunkt (präoperativ, intraoperativ oder postoperativ) und welche Kanülierungsmethode (zentral oder peripher) bei Patienten im kardiogenen Schock zu besseren Überlebensraten und weniger Komplikationen führt. Indikationen zur VA-ECMO sind ein nicht-erfolgreiches Weaning nach kardiopulmonalem Bypass, der nach Kardiotomie auftretende therapierefraktäre kardiogene Schock, der akute Myokardinfarkt, die dekompensierte Herzinsuffizienz, die Myokarditis, die Lungenembolie, oder ein Hochrisiko-Kathetereingriff. Außerdem profitieren LVAD Patienten von einer VA-ECMO Vorbereitung. Dies bezeichnet ein Priming des Kreislaufs durch ECMO Implantation vor einer LVAD Implantation [8]. Auch wache Patienten können, zum Beispiel in Vorbereitung auf eine Organtransplantation, von einer Kreislaufunterstützung durch ein ECLS profitieren [47]. Die Hauptindikationen zur VA-ECMO Implantation sind der kardiogene Schock und das kardiopulmonale Versagen [6]. Hämodynamische Richtwerte für die Implantation von Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen sind ein linksatrialer Druck über 20 mmHg, ein Herzindex unter 1,8 Liter/min, oder ein systolischer arterieller Druck <90 mmHg trotz adäquater konventioneller Therapie. Die konventionelle Therapie sollte Inotropika, Vasodilatoren und eventuell die intraaortale Ballonpumpe (IABP) beinhalten.

Jedes Zeichen einer Dysfunktion von Sekundärorganen sollte zur Implantation führen, ebenso eine Progression der Herzinsuffizienz. Darüber hinaus gibt es im Notfallsetting die Möglichkeit in der präklinischen Umgebung eine ECMO zu implantieren. Die kardiopulmonale Reanimation (CPR) ist als Erstmaßnahme bei akutem Herzstillstand indiziert. Zusätzlich kann das Outcome für Patienten ohne Return of spontaneous circulation (ROSC) durch eine extracorporale Reanimation (ECPR) ergänzt werden [48]. Diese kann durch nicht-chirurgische und/oder herzchirurgische Ärzte sowohl in intra-, als auch extrahospitaler Situation erfolgen. Oft sind „out-of-hospital“ Teams interdisziplinär aus Herzchirurgen und Anästhesisten gebildet. Für Kardiologen bietet sich diese Möglichkeit für akute Koronarinterventionen an [9]. Die guten Langzeitergebnisse nach ECMO Weaning gelten auch für Patienten, die zusätzlich zum advanced life support (ALS) eine Reanimation mit ECMO Begleitung, erhalten [49]. Im Falle eines Patienten mit kardiogenem Schock muss die ECMO dabei innerhalb von Minuten einsatzbereit sein. Um die ECMO für Notfalleingriffe bereit zu halten, wird sie fertig vorgefüllt und insertionsbereit gelagert. Dieser Zustand lässt sich im Standby-Modus über eine Woche aufrechterhalten. Die intensivmedizinische Betreuung von Patienten im kardiogenen Schock schließt eine differenzierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie ein. Die mechanische Unterstützung der ventrikulären Funktion wird vor allem in terminalen Stadien der akuten oder chronischen Herzinsuffizienz notwendig [50].

## 1.5. Kontraindikationen der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Absolute Kontraindikationen der VA-ECMO-Therapie sind Koagulopathien und schwere intrakranielle Blutungen, die die Verwendung von gerinnungshemmenden Medikamenten ausschließen [51]. Ein isoliertes Lungenversagen ist eine Indikation zur VV-ECMO oder VVA-ECMO, sodass in diesem Fall eine isolierte VA-ECMO ebenfalls kontraindiziert ist.

Die relativen Kontraindikationen ergeben sich aus der Gesamtsituation des Patienten. Eine Risiko-Nutzen Abwägung, eine Kosten-Nutzen Abwägung sowie Prognose-Abschätzung über Alter, Grund- und Begleiterkrankungen wie fortgeschrittene Malignome sind erforderlich, um eine ECMO Therapie zu indizieren. Ein irreversibler hypoxischer Hirnschaden, Hirnblutungen, Nierenversagen, Gerinnungsstörungen oder maligne terminale Tumorerkrankungen mit Metastasierung tragen zu einer reduzierten Lebenserwartung des Patienten bei. Darüber hinaus stellen ein weit fortgeschrittenes Alter mit reduziertem Allgemeinzustand, eine schwere Organdysfunktion (definiert als SOFA Score >15) und eine prolongierte Ventilation mit hohen PEEP-Werten relative Kontraindikationen dar [51].

## 1.6. Extrakorporale Life Support Systeme

Im englischen Sprachgebrauch werden die VA-ECMO und die VV-ECMO unter dem Begriff extracorporale Unterstützungssysteme zusammengefasst (ECLS). Die allen Systemen zugrundeliegenden Komponenten sind eine Blutpumpe, ein zuführender Schenkel, ein Oxygenator mit Frischgasanschluss und Wärmeaustauscher, ein rückführender Schenkel und die Steuerungs- und Monitoringeinheit.

**Tabelle 2.** Übersicht der häufigsten ECLS Systeme

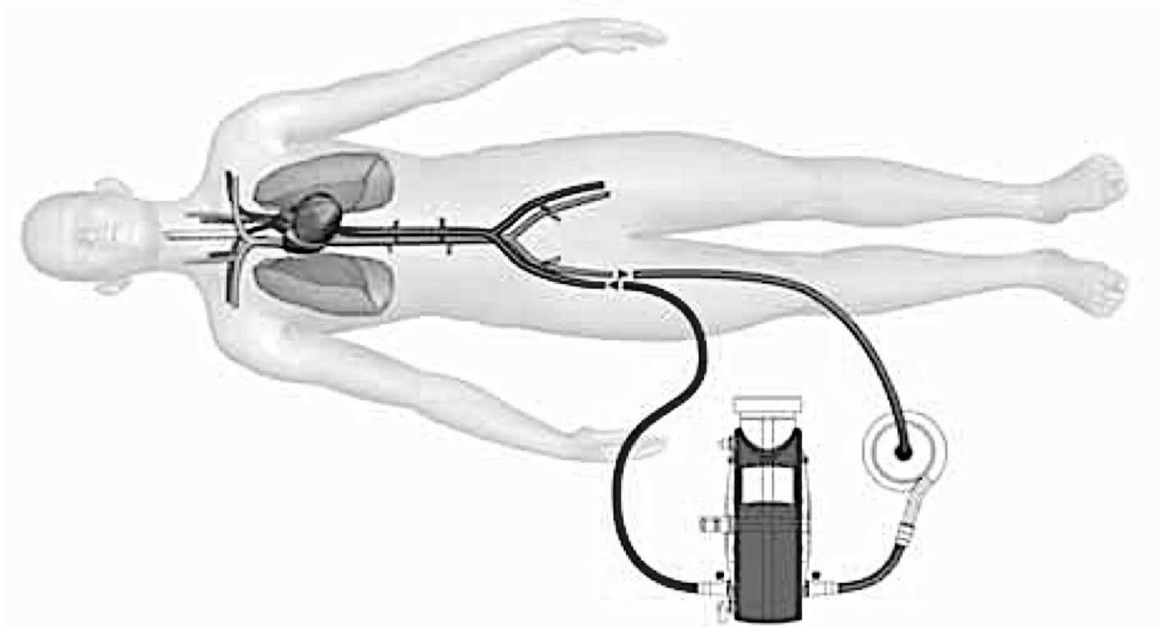
<b>Lokalisation</b>	<b>Flusscharakteristik</b>	<b>System</b>	<b>Zugang</b>
Intravaskulär	kontinuierlich	IABP	TF
Extrakorporal	pulsatil	ECMO	TF,TA
	pulsatil	PVAD	TA
Intrakorporal	kontinuierlich	LVAD	TA

**Tabelle 2.** transfemorale (TF), transaortale (TA), intraaortale Ballonpumpe (IABP), perkutanes ventrikuläres Unterstützungssystem (PVAD), linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD)

Die VA-ECMO zur kardialen Unterstützung leitet das venös drainierte Blut über den Oxygenator decarboxyliert zurück in die Aorta. Die VV-ECMO, auch als extracorporal lung assist (ECLA) bezeichnet, leitet das Blut nach Passage des Oxygenators in den rechten Vorhof zurück. Die VA-ECMO ist ein häufig verwendetes Life Support System. Darüber hinaus existieren weitere Kreislaufunterstützungssysteme, deren Einsatzgebiet vor allem bei Patienten im

kardiogenen Schock liegen. Zu diesen Kreislaufunterstützungssystemen zählen die IABP, die Impella Pumpe, para- oder intrakorporale linksventrikuläre Unterstützungssysteme. Ihr Einsatz kann alleinig oder in Kombination mit der VA-ECMO erfolgen [52].

**Abbildung 2.** Femoro-femorale Kanülierungsweg



---

**Abbildung 2.** Schematische Darstellung des femo-femoralem Anschlusses der ECLS. Sowohl der arterielle als auch der venöse Schenkel der va-ECMO sind über die rechte Leiste implantiert. Mit freundlicher Genehmigung von Maquet Cardiopulmonary AG (Rastatt, Deutschland).

---

Die veno- venöse (VV-ECMO) kommt bei pulmonalem Versagen zur Anwendung, die häufigste Indikation stellt das Acute respiratory Distress Syndrom (ARDS) dar



[53]. Das Blut wird aus dem rechten Atrium und der Vena Cava inferior drainiert, extrakorporal oxygeniert und über die Vena femoralis, beziehungsweise Vena jugularis, zurück in das rechte Atrium geführt. Das entnommene desoxygenierte und das zugeführte oxygenierte Blutvolumen sind in ihrer Summe identisch [8]. Durch dieses System wird die extrakorporale Lunge in Serie mit der Lunge des Patienten geschaltet. Es erfolgt somit ausdrücklich kein kardiopulmonaler Bypass, und die Hämodynamik ist abhängig vom kardiale Output des Patienten. Das oxygenierte Blut aus der VV-ECMO mischt sich mit dem nativen venösen Rückfluss, welcher nicht den Oxygenator passiert hat. Der resultierende PaO<sub>2</sub> ist also die Summe aus oxygeniertem extrakorporalen Blut und nichtoxygeniertem venösen Blut aus der eingeschränkten, jedoch perfundierten Lunge [54]. Währenddessen kann eine lungenprotektive Beatmung durchgeführt werden, die der Lunge eine Erholung durch niedrige Tidalvolumina bei höherer Atemfrequenz ermöglicht. Dies zeigte sich im CESAR Trial, welches eine ultraprotektive Ventilation mit Unterstützung durch die VV-ECMO gegen die isolierte Ventilation verglich. Die Entscheidung fiel zugunsten der VV-ECMO Therapie anhand der Parameter, PH-Wert < 7.20 und Murray-Score > 3.0 [55]. Während der 2009-2011 präsenten H1N1-Influenza Pandemie wurde die VV-ECMO mit einer ultraprotektiven Beatmung kombiniert, um das Outcome zu verbessern [20]. Eine Alternative zum peripheren Zugang stellt die zweilumige single-access VV-ECMO Kanülierung dar. Bei dieser Avalon Elite® (Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland) Kanüle werden zuführender und ableitender Schenkel beide in der Vena Cava superior beziehungsweise inferior platziert [56]. Der Zugang erfolgt über die rechte Vena jugularis interna. Die venoarterielle extracorporale Membranoxygenierung ist im Rahmen des akuten Herzversagens indiziert und bietet den Vorteil der kombinierten kardio-pulmonalen Unterstützung [57]. Entscheidend für das Patientenoutcome ist, die Indikation zur ventrikulären Unterstützung so früh zu treffen, dass noch keine Endorganschäden aufgetreten sind. Endorganschäden präsentieren sich in Form von irreversiblen neurologischen Schäden, Nierenversagen, Leberversagen, Schädigung von Lunge und einer Entgleisung der Gerinnung. Dies kann bedeuten, dass eine VA-ECMO bei akutem

Herzversagen bereits in der prähospitalen Phase indiziert sein kann, beziehungsweise auch zur mechanisch assistierten Reanimation genutzt werden kann [58]. Die venoarterielle ECMO erfordert eine Kanülierung, bei der durch eine große periphere (z.B. Vena femoralis) oder zentrale Vene (z.B. Vena jugularis) das Blut drainiert wird, die Rückführung erfolgt über eine große, meist peripher gelegene Arterie (z. B. Arteria femoralis oder Arteria subclavia) [59]. Eine detailliertere Betrachtung der möglichen Kanülierungszugänge erfolgt unter 1.6.1 Vaskuläre Zugänge. Die VA-ECMO stellt auf mehreren Wegen eine Unterstützung für das Herz dar. Zum einen, indem sie über einen extrakorporalen Rechts-Links-Shunt die Vorlast reduziert und venöses Blut oxygeniert und decarboxyliert. Zum anderen, indem sie einen nicht pulsatilen Fluss von 3-7 Liter/min in das arterielle System einbringt, der eine ausreichende Endorganperfusion sicherstellt [8]. Die ECMO Kanülierung mittels dreier Schenkel, die sogenannte Triple Cannulation, stellt eine neuere Methode dar, um bei VA-ECMO- oder VV-ECMO-Therapie technische Schwierigkeiten zu überwinden. Es besteht die Möglichkeit, zusätzlich einen dritten Schenkel hinzuzufügen. Dies kann als veno-veno-arterielle Kanülierung oder als veno-arterielle-venöse Kanülierung erfolgen [8]. Die VV-ECMO kann bei Lungenversagen eine beinahe komplette pulmonale Unterstützung bieten. Viele Patienten auf Intensivstation entwickeln jedoch ein kombiniertes pulmonales und kardiales Erkrankungsbild. In diesem Fall ist die zusätzliche kardiale Unterstützung durch die VVA-ECMO eine weitere therapeutische Möglichkeit [54]. Die VVA-ECMO kombiniert die therapeutischen Möglichkeiten von VA- und VV-ECMO. So wird diese Variante der Triple-Cannulation verwendet bei kombiniertem Herz-Lungenversagen. Ein typisches Beispiel für eine Erweiterung des ECLS ist ein VA-ECMO Patient, der aufgrund eines pulmonalen Ödems, beatmungsinduzierter Lungenschädigung oder einer Pneumonie, nun auch respiratorische Unterstützung durch eine VAV-ECMO benötigt. Eine weitere Indikation stellt der VV-ECMO Patient dar, welcher unter VV-ECMO Therapie ein akutes Herzversagen entwickelt, etwa durch eine septische Kardiomyopathie [60]. Die VA-ECMO kann zu einer lokal unterschiedlich ausgeprägten Hypoxie führen. Dies tritt auf, wenn bei ausreichendem kardialen

Output, die Oxygenierung über die native Lunge des Patienten nicht ausreichend gewährleistet wird. Die Kanülierungsform mit dem höchsten Risiko für diese Komplikation ist die periphere femorale Kanülierung der VA-ECMO. Diese verläuft in Form des drainierenden Schenkels über Punktion der Vena femoralis und des zuführenden Schenkels über Punktion der A. femoralis. So ist die obere Körperhälfte aufgrund einer niedrigeren PaO<sub>2</sub> hypoxisch und die untere Körperhälfte ausreichend oxygeniert. Diese Situation wird als Harlekin Syndrom bezeichnet [61]. In dieser Situation kann ein zweiter zuführender Schenkel indiziert sein, um eine verbesserte Oxygenierung der oberen Körperhälfte inklusive des Kopfes zu erreichen. Die Kreislaufunterstützung und Reduktion der kardialen Füllungsdrücke wird nun über zwei Zuflüsse und einen Abfluss gesteuert. Die Implantation der zweiten venösen Kanüle kann in die Vena subclavia oder jugularis erfolgen. Risikopatienten für das Entstehen eines Harlekin Syndrom sind große Erwachsene, die mit im Durchmesser zu kleinen Kanülen versorgt wurden [62]. Alternativ kann die Versorgung der hypoxischen oberen Körperhälfte auch über eine Kanülierung der Vena cava superior erfolgen. Der venöse Rückfluss aus nun zwei Schenkeln wird extrakorporal über einen Y-Connector verbunden und als ein gemeinsamer venöser Schenkel in die ECMO geleitet [63]. Die Kanülierung erfolgt in die A. femoralis, die V. femoralis und in den rechten Ventrikel, welcher nun arterialisierten Zufluss für die pulmonale Zirkulation bietet [8]. Durch die Aufteilung des arterialisierten Zuflusses, dies wird als VAV-ECMO bezeichnet, ist der zirkulatorische Support des großen Kreislaufes über die Aorta geringer als bei der VA-ECMO Konfiguration [64]. Die zweite venöse Kanüle sollte unter echokardiographischer Kontrolle oder mit Hilfe einer Durchleuchtungsanlage implantiert werden. Die stabile Lage kann mittels Fluoroskopie oder transoesophagealer Echokardiographie kontrolliert werden [8]. Die Impella Pumpe (Fa. Abiomed, Denver, MA, USA) beruht auf axillärer Rotation und kann retrograd über die A. femoralis oder die A. subclavia implantiert werden und wird transvalvulär durch die Aortenklappe im linken Ventrikel platziert. Es wird ein anterograder unidirektionaler Fluss erzeugt [65]. Sie kann alleine oder auch parallel zur VA-ECMO eingebracht werden. Je nach Bedarf des Patienten kann der

Blutfluss situationsgerecht in einem Bereich von 2 bis 5 l/min angepasst werden. Die LV-Entlastung mittels Impella ist vor allem wichtig, da eine periphere VA-ECMO Therapie durch den retrograden Blutfluss in der Aorta descendens mit einer erhöhten Nachlast einhergeht [66]. Die transaortalen mikroaxialen Pumpen wie die Impella bieten den Vorteil des physiologischen anterograden Flusses in der Aorta [6]. Mikroaxialpumpen bieten jedoch keinen Gasaustausch und keine Temperaturkontrolle. Die Lagekontrolle erfolgt routinemäßig via Echokardiographie, Durchleuchtung und Thorax-Röntgen. Die intraaortale Ballonpumpe (IABP) ist ein Katheter gestützter Ballon, der über eine Punktion der A. femoralis in die Aorta thoracica descendens bis distal des Abgangs der linken A. subclavia eingebracht wird. Über eine externe Pumpe wird der Ballon während der Diastole insuffliert und in der Systole abgelassen. Die IABP reduziert die Nachlast des linken Ventrikels durch Deflation in der Systole und steigert die Koronarperfusion durch Inflation in der Diastole. Der hämodynamische Nutzen ist abhängig vom linksventrikulären Output, und die potenzielle Unterstützung reduziert sich bei niedriger LVEF [6]. So ist im Myokardinfarkt-assoziierten akuten kardiogenen Schock nach aktueller Datenlage die IABP nicht empfohlen, da die 30 Tage Mortalität nicht reduziert werden konnte [67] [68]. Patienten mit peripherer VA-ECMO hingegen haben eine erhöhte Nachlast und profitieren gerade deshalb vom Nachlast senkenden Effekt der IABP Therapie. Es konnte gezeigt werden, dass bei refraktärem kardiogenen Schock eine intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) Implantation vor VA-ECMO Implantation zu einer geringeren intrahospitalen Mortalität führt. Darüber hinaus fand sich eine geringere Rate an Schlaganfällen und vaskulären Komplikationen. Als Ursache für das Benefit der Patienten wurde die Reduktion der Nachlast beschrieben [69]. Ebenso war die Rate an Patienten, die erfolgreich von der ECMO gewent werden konnten, höher bei den Patienten die zusätzlich zur VA-ECMO eine IABP erhielten [70]. Das Left ventricular assist device (LVAD) ist ein mechanisches Unterstützungssystem, welches operativ in den Körper eingebracht wird, mit dem Ziel, das Herzzeitvolumen des Patienten zu erhöhen. Das LVAD arbeitet parallel zum Patientenherzen und generiert einen Blutfluss aus dem linken Ventrikel in die

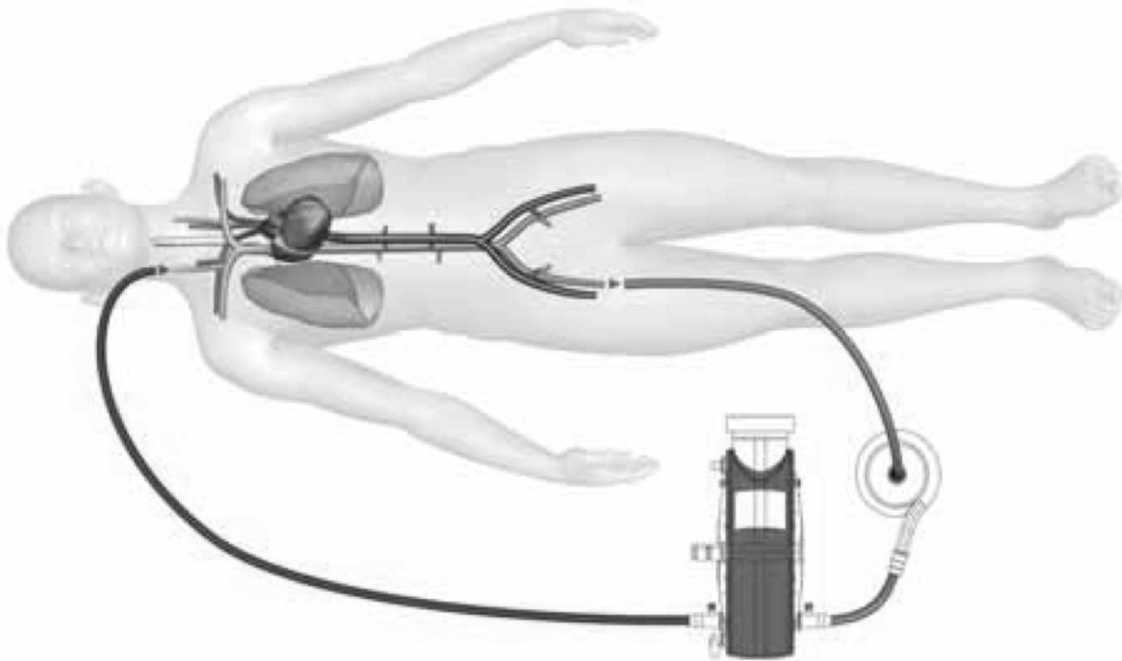
Aorta. Die Implantation der Einstrom-Kanüle erfolgt über den Apex des linken Ventrikels und entnimmt aus diesem Blut in die Pumpe. Die aktuelle Generation der Pumpen mit kontinuierlichem Fluss, wird im Perikard oder in einer Tasche innerhalb der Rektusscheide unterhalb des Diaphragmas positioniert. Eine flexible Ausfluss-Kanüle verbindet die Pumpe mit der Aorta ascendens und befördert so Blut in den systemischen Kreislauf. Die Energieversorgung und Steuerung erfolgt über eine extrakorporal liegende Driveline [71]. Aufgrund der erfolgreichen Anwendung der LVAD Systeme in der „Bridge to transplant“-Situation wurde eine zunehmende Verwendung der Systeme auch in „Bridge to Destination“- oder „Bridge to decision“-Situationen beobachtet. Die Wiederherstellung eines pulsatilen oder kontinuierlichen Kreislaufes kann zu einer erheblichen Verbesserung der Endorganperfusion und des Allgemeinzustands der Patienten führen [72]. Eines der häufigsten perkutanen Assistensysteme ist das Tandem Heart (Fa. LivaNova, London, United Kingdom). Es besteht aus einer Pumpe und zwei Kanülen. Der Einsatz ist in Europa gering verbreitet und bedarf einer transseptalen Punktion. Nach Punktion der V. femoralis wird eine Drainagekanüle transseptal in den linken Vorhof und eine zuführende Kanüle in die A. femoralis eingebracht. So kann eine Reduktion der linksventrikulären Vorlast durch eine Drainage des linken Vorhofs erfolgen. Das durch die Pumpe generierte Herzminutenvolumen erhöht allerdings wieder die Nachlast des linken Ventrikels durch retrograden Fluss in die Aorta [6].

## 1.7. Zentrale oder periphere Implantation der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Es gibt mehrere Möglichkeiten der chirurgischen Durchführung der VA-ECMO Implantation. Abhängig von Situation und Patientenzustand bieten die Techniken unterschiedliche Vorteile. Die Ultraschall-gestützte Punktion von Gefäßen ist eine Methode zur sicheren und komplikationsarmen Kanülenanlage. Eine weitere etablierte Möglichkeit ist die Platzierung unter Durchleuchtungskontrolle [54]. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen bzw. bei einem intraoperativen Entschluss zur VA-ECMO Anlage kann via Arteria subclavia mittels einer 8mm Gefäßprothese die arterielle ECMO Kanüle platziert werden. Alternativ kann auch eine zentrale Kanülierung der Aorta ascendens direkt oder über eine solche Gefäßprothese erfolgen. Die venöse Kanülierung erfolgt femoral oder verbleibt zentral. Bei einer zentralen venösen Kanülierung sollte die Kanüle nach Möglichkeit kutan getunnelt werden. Ein TEE erfolgt, um die korrekte Lage der venösen Kanüle zu überprüfen. Die ECMO Schläuche sollen in ihrer Länge nicht gekürzt werden, da sonst deutliche Schwierigkeiten bei Patiententransporten auftreten können. Im Notfall wird zumeist femoro-femoral kanüliert. Hierbei ist zu beachten, dass vor der Kanülierung der Arteria femoralis eine 6 Fr. oder 9 Fr. Schleuse distal der Kanülierungsstelle als Perfusionslinie gelegt wird, um Durchblutungsstörungen des betroffenen Beines zu vermeiden. Gegebenenfalls kann auch hier eine 8mm Gefäßprothese, anstatt der Schleuse, für die arterielle Kanülierung und eine simultane distale Beinperfusion verwendet werden. Voraussetzung für die zentrale Kanülierung der Aorta ascendens ist eine partielle oder totale Sternotomie oder eine anterolaterale Minithorakotomie im 3. oder 4. Interkostalraum rechts. Die zentrale Kanülierung stellt den invasiveren Zugangsweg dar. Es gibt allerdings auch Berichte über minimalinvasive zentrale Kanülierungen [73]. Der arterielle Zufluss erfolgt über direkte Kanülierung der Aorta ascendens (18-24 Fr.) oder eine parasternal ausgeleitete 8mm Gefäßprothese, venös erfolgt die zweistufige Kanülierung durch den rechten Vorhof.

Die zentrale Kanülierung der Aorta bietet den Vorteil des physiologischen antegraden Blutflusses. Dadurch reduziert sich das Risiko einer zentro-peripheren Durchblutungsdifferenz und die Wahrscheinlichkeit von Komplikationen, die durch den retrograden Fluss in der Aorta entstehen können. Dies sind z.B. eine linksventrikuläre Volumenüberladung oder eine Lungenstauung [8]. Ein weiterer Vorteil der zentralen Kanülierung ist, dass mittels einer 8mm Gefäßprothese, welche getunnelt durch den 3. oder 4. Interkostalraum rechts verläuft, direkt nach Implantation der zentralen ECMO der Thoraxverschluss erfolgen. So kann eine Dekanülierung ohne erneute Sternotomie durchgeführt werden kann.

**Abbildung 3.** Subclavia- femoraler Kanülierungsweg



---

**Abbildung 3.** Schematische Darstellung des Anschlusses der ECLS. Der arterielle Schenkel ist in der A. subclavia implantiert, der venöse Schenkel der va-ECMO in der rechten V. femoralis implantiert.

Mit freundlicher Genehmigung von Maquet Cardiopulmonary AG (Rastatt, Deutschland).

---

Die periphere Kanülierung der A. femoralis ist in einem prähospitalen Notfall-Setting oder auf einer Intensivstation möglich. Der arterielle Zufluss erfolgt über die A. femoralis, eventuell mit separater Beinperfusion, die venöse Drainage über die Punktion der V. femoralis und durch Einbringen des abführenden Katheters in Seldinger Technik (19-25 Fr.). Oft wird seitengetreunt kanüliert. Bei Anwesenheit



eines Chirurgen können die Leistengefäße auch chirurgisch freigelegt werden und dann alternativ der arterielle Gefäßzugang mittels Anastomose einer 8mm Gefäßprothese, Einbringen der 20 Fr. Kanüle und Befestigung mittels Ligatur erfolgen. Eine zusätzliche distale Beinperfusionskanüle ist dann nicht erforderlich. Zur Vermeidung einer Hyperperfusion kann das Gefäß durch eine Bündelung gedrosselt werden. Die korrekte Position der venösen Kanülenspitze ist das obere rechte Atrium. Bei Kanülierung der Arteria femoralis sollte die arterielle Kanüle mit der Spitze in der Arteria iliaca communis zum Liegen kommen. Der Unterschied zur VV-ECMO besteht in der retrograden Rückführung des oxygenierten Bluts in die Aorta descendens, anstatt in den rechten Vorhof [8]. Die arterielle Kanülierung über eine mit der Arteria subclavia anastomosierte Gefäßprothese mit venöser Kanülierung der Vena jugularis interna oder Vena femoralis ist eine weitere Variante der VA-ECMO Implantation. Besonders für Wach-ECMO Patienten bietet dieser Zugangsweg den Vorteil einer verbesserten Mobilität, da die Beine im Vergleich zur A. femoralis Kanülierung beweglicher sind. Darüber hinaus wird eine verminderte Prävalenz des „Harlekin Syndroms“ beschrieben [74]. Jedoch ist der direkte chirurgische Zugang mit einer erhöhten Invasivität verbunden, welche Blutungskomplikationen oder Nervenschäden am Plexus brachialis nach sich ziehen kann [8]. Die korrekte ECMO-Kanülen Lage sollte mittels echokardiographischer Kontrolle oder durch Fluoroskopie bestätigt werden. Die Spitze der zuführenden ECMO Kanüle sollte kurz vor der Trikuspidalklappe liegen. Eine korrekte Lage garantiert ein geringes Maß an Rezirkulation und einen optimierten Rückfluss des oxygenierten Blutes [54]. Die empfohlene echokardiographische Bildgebung erfolgt im mitt-esophagealen bicavalen und modifizierten bicavalen Schnitt. Diese ermöglichen eine gute Darstellbarkeit der Vena cava inferior, sowie der Vena cava superior, des rechten Ventrikels und der Trikuspidalklappe [75]. Bei der Implantation der ECMO ist auf sterile Bedingung zu achten, um das Infektionsrisiko möglichst gering zu halten. Um möglichst alle Mikro- und Makro- Luftblasen zu entfernen, wird das gesamte System mit isotoner Elektrolytlösung oder kristalloider Flüssigkeit gefüllt. Dieses sogenannte „ Fluid Priming „ wird durch die Zugabe von CO<sub>2</sub>

erleichtert. Darüber hinaus wird, um einer Unterkühlung vorzubeugen, die Flüssigkeit zuvor auf Körpertemperatur erwärmt. Besteht bei den Patienten eine Anämie, können dem System Erythrozyten zugesetzt werden. Der Zusatz von Calcium verhindert eine überschießende Calciumbindung durch das Zitrat aus der Blutkonserve. Bikarbonat kann ein pH - Ungleichgewicht im Sinne einer Azidose ausgleichen.

An der Uniklinik Würzburg erfolgt das fluid Priming mit Ringer Lösung, ohne den Zusatz von CO<sub>2</sub>.

### 1.8. Laborparameter während des Einsatz der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Eine bedeutende Herausforderung aller Formen der mechanischen Kreislaufunterstützung ist die große Kontaktfläche des Patientenblutes zu Fremdmaterial, die durch Schläuche und Pumpe entsteht. Der Kontakt des Blutes zu diesen Fremdoberflächen führt zu einer erhöhten Thrombogenität, Komplementaktivierung und einer inflammatorischen Zytokinaktivierung [76]. Um diese negativen Effekte zu reduzieren, erfolgt eine Oberflächenbeschichtung mit Heparin. Heparin bindet kovalent an die Fremdoberflächen des Systems und vermittelt so den direkten Kontakt zum Blut, was eine Reduktion der systemischen Antikoagulation erlaubt. Angestrebt wird ein Gleichgewicht aus Antikoagulation, um Thromben zu vermeiden und benötigter Koagulation, um Blutungen vorzubeugen. Als Kontrollparameter wird die aktivierte Clotting Time (ACT) verwendet. Diese wird kontinuierlich überwacht und sollte unter laufender ECMO-Therapie in einem therapeutischen Bereich von 180-200sec liegen [77]. Alternativ kann die Messung der PTT erfolgen, um die Heparindosierung zu steuern. An der Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie der Uniklinik Würzburg wird als Kontrollparameter der Gerinnung alle 6 Stunden die PTT Messung durchgeführt. Es werden alle 6 Stunden Quick und aPTT kontrolliert. Zusätzlich werden zweimal am

Tag D-Dimere und Fibrinogen, sowie Antithrombin III ermittelt. Die ACT wird innerhalb der ersten 24 Stunden gemessen. D-Dimere und Fibrinogen dienen als Marker für die Langlebigkeit des Oxygenators. Bei steigenden Werten aber noch guter Oxygenierungsleistung muss ein Austausch erwogen werden, da ein Thrombosieren des Oxygenators bei weiterhin steigenden Werten sehr wahrscheinlich ist.

**Tabelle 3.** Differenziertes Gerinnungsmanagement bei Einsatz einer VA- ECMO zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse und Blutungskomplikationen

<b>Parameter</b>	<b>Physiologisch</b>	<b>Therapeutisch</b>
Acute Clotting Time	80-120sec	160-180 sec
Partielle Thromboplastin Zeit	20-40 sec	50-60s
INR	1	<1,3
Antithrombin III	70-120%	>90%
D-Dimere	<0,5mg/l	kein starker Anstieg
Thrombozyten	150.000 - 300.000/ $\mu$ l	> 90.000/ $\mu$ l
Fibrinogen	200-400 mg/dl	200-400 mg/dl

**Tabelle 3.** INR= International Normalized Ratio  
Differenziertes Gerinnungsmanagement bei Einsatz einer VA-ECMO zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse und Blutungskomplikationen

## 1.9. Inotrope und vasoaktive Substanzen während der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Das hämodynamische Monitoring und die Differentialtherapie mittels adäquater Volumensubstitution sowie positiv inotroper und vasoaktiver Substanzen sind die Grundpfeiler der postoperativen intensivmedizinischen Behandlung von kardiochirurgischen Patienten [78]. Vertreter dieser Gruppe von Pharmaka sind die natürlichen Hormone Dopamin, Adrenalin und Noradrenalin, sowie Vasopressin, die synthetischen Katecholamine Dobutamin und Dopexamin, sowie die Inodilatoren Phosphodiesteraseinhibitoren und Kalzium-Sensitizer. Adrenalin bewirkt den relativen Anstieg des zentralen Blutvolumens, eine erhöhte Herzfrequenz (positiv chronotrope Wirkung), eine beschleunigte Erregungsleitung (positiv dromotrope Wirkung), eine erhöhte Kontraktilität (positiv inotrope Wirkung) und eine Senkung der Reizschwelle (positiv bathmotrope Wirkung). Nebenwirkung ist vor allem die Verschlechterung der viszeralen Perfusion. [79] Dopamin führt zu Vasodilatation von Nierengefäßen und des Splanchnikusgebiet, damit zu einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens. Nach den Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) zur Therapie der akuten Herzinsuffizienz (2016) kann Dopamin als inotrope Substanz bei einer bestehenden Hypotension (Systolischer Blutdruck <90 mmHg) und/oder Zeichen/Symptomen einer systemischen Hypoperfusion trotz eines ausgeglichenen Volumenstatus eingesetzt werden. Allerdings favorisiert die ESC Noradrenalin gegenüber Dopamin als first line Therapie bei Hypoperfusion. [24], [80] Noradrenalin kontrahiert die Widerstands- und Kapazitätsgefäße, dilatiert die Koronararterien und steigert den Blutdruck, senkt jedoch die Herzfrequenz. Noradrenalin ist in erster Linie ein Vasopressor und wird daher zur Erhöhung des

arteriellen Blutdrucks eingesetzt. [80] Im Falle einer Hypotension bei septischen Patienten ist Noradrenalin Vasopressor der Wahl. [81]

Dobutamin führt zu einer milden Vasodilatation. Die Abnahme der Nachlast zusammen mit der positiv inotropen Wirkung führt zu einem deutlichen Anstieg des Herzzeitvolumens, aber auch der Herzfrequenz. [82] In den Leitlinien der ESC (2016) wird die Gabe eines PDE-III Inhibitors zur Behandlung einer akuten Herzinsuffizienz mit Zeichen einer Hypoperfusion, Hypotension oder Schock unter Beta-Blocker Therapie mit einem Evidenzniveau IIb und einem Empfehlungsgrad C empfohlen [24]. Levosimendan gehört als Calciumsensitizer zur Gruppe der Inodilatoren [83]. Die Vor- und Nachlast des Herzens werden reduziert [84]. Darüber hinaus steigert Levosimendan die glomeruläre Filtrationsrate durch selektive Vasodilatation des Vas afferens [85]. Die maximale hämodynamische Wirkung tritt 24-48 Stunden nach Infusionsstopp auf, Effekte können aber für weitere 7 Tagen persistieren. Dies wird auf die Wirkung aktiver Metaboliten zurückgeführt. Levosimendan führt so zu einer höheren Weaningwahrscheinlichkeit, bei gleichzeitiger Verringerung der benötigten Inotropika [86].

**Tabelle 4.** Inotrope und Vasoaktive Substanzen während der venoarteriellen extracorporalen Membranoxygenierung

<b>Katecholamin</b>	<b>Dosis</b> ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )	<b><math>\alpha 1</math></b>	<b><math>\alpha 2</math></b>	<b><math>\beta 1</math></b>	<b><math>\beta 2</math></b>	<b>DA1</b>	<b>DA2</b>
Noradrenalin	0,01-3	+++	+++	++	+	-	-
Dopamin	0-3	-	-	+	-	++	++
	3-5	+	+	+++	++	+++	+++
	>5	+++	+	+++	+	+++	+++
Dobutamin	2-20	+	-	+++	+++	-	-
Adrenalin	0,02-	+	+	++	++	-	-
	0,05	++	++	+++	+++	-	-
	0,05-	+++	+++	+++	+++	-	-
	>0,2						
Dopexamin	0,5-1	-	-	+	+++	++	+

**Tabelle 4:** Wirkungsprofil von Katecholaminen auf  $\alpha$ - und  $\beta$ -Adrenorezeptoren und auf Dopaminrezeptoren (DA) in Abhängigkeit von der Dosierung modifiziert nach [87]

## 1.10. Komplikationsmanagement während der extrakorporalen Membranoxygenierung

Die Prävention, Diagnostik und Therapie von ECMO assoziierten Komplikationen ist ein enorm wichtiger Bestandteil des ECMO Patienten Monitorings. Für die ECMO sind in der Literatur typische Komplikationen beschrieben: Ischämie der unteren Extremitäten, Kompartment Syndrom, Amputation, Schlaganfall, neurologische Einschränkungen, darüber hinaus akutes und chronisches Nierenversagen, lebensbedrohliche Blutungen, Resternotomie aufgrund von Blutungen oder Tamponaden und Infektionen [12, 88]. Im Rahmen der Kreislaufzentralisation und des Schocks kommt es zu einer verstärkten Blutungsneigung, die durch die Heparinisierung unter ECMO noch verstärkt wird. KHK-Patienten, Patienten mit Vorhofflimmern oder stattgehabter Stentimplantation unterliegen darüber hinaus oft einer zusätzlichen Thrombozytenaggregationshemmung. Die optimale Einstellung der Antikoagulation ist essentiell zur kontrollierten Therapie über einen längeren Zeitraum. Eine zu geringe Antikoagulation geht mit Thrombenbildung einher, eine zu hohe Antikoagulation mit Blutungen. Die Thrombenbildung kann direkt im linken Ventrikel auftreten und ist mit einer hohen Mortalität verbunden [89]. Vor allem bei peripheren Zugängen ist eine Minderperfusion der Extremität distal der Kanülierungsstelle möglich. Die distal liegenden Strukturen sind potenziell gefährdet für Ischämien, Infektionen, welche daraufhin gefäßchirurgische Eingriffe, bis hin zu Amputationen bedürfen [88]. Eine mögliche Folge ist ein sogenanntes Kompartment-Syndrom, welches früh erkannt und dann operativ behandelt werden muss. Therapie der Wahl ist die chirurgische Fasciotomie. Wenn möglich, sollte eine rasche Umkanülierung erfolgen. Diese Umkanülierung kann einen Wechsel von peripher nach zentral bedeuten oder einen Wechsel der kanülierten Extremitätenseite. Ebenso ist der offene Kanülierungsweg durch einen gefäßchirurgischen Eingriff möglich. Die Diagnostik erfolgt über den Seitenvergleich des Hautcolorits, des Extremitätenumfangs, sowie über die klinische Prüfung von Durchblutung, Motorik und Sensibilität [90]. Vaskuläre Komplikationen treten häufiger bei der VA-ECMO

als bei der VV-ECMO auf. Diese beinhalten arterielle Dissektionen, Rupturen oder Verschlüsse. Als Risikofaktor konnte eine periphere arterielle Verschlusskrankheit identifiziert werden [91]. Als präventive Maßnahme zur Vermeidung einer Extremitätenischämie kann ein Shunt oder eine distal der Kanülierungsstelle liegende Perfusionskanüle implantiert werden, wodurch die Punktionsstelle überbrückt und so die distal gelegenen Strukturen arteriell versorgt bleiben [8]. Das Harlekin Syndrom beschreibt eine flussbedingte Hypoxie mit Zyanose der oberen Körperhälfte. Es tritt durch die zentro-periphere Durchblutungsdifferenz auf. In einem VA-ECMO-Setup, bei dem sich das Herz erholt hat, aber die Lungen noch schlecht funktionieren, fließt das native Herzzeitvolumen gegen das retrograd gepumpte Blut der VA-ECMO. Dies geschieht üblicherweise im Aortenbogenbereich, wo die sogenannte „Wasserscheide“ nachgewiesen werden kann. Dementsprechend werden die Koronararterien und in einem veränderlichen Ausmaß auch die supraaortalen Gefäße mit hypoxischem Blut versorgt, Herz und Gehirn können geschädigt werden. Therapeutische Möglichkeiten stellen die Umkanülierung auf eine VVA-ECMO dar, um eine ausreichende Perfusion der Koronararterien zu ermöglichen. Die zweite venöse Kanüle ist in diesem Fall eine zuführende Kanüle [61, 92]. Die Lokalisation der Wasserscheide zwischen supraaortalen Ästen und renalen Arterien kann sich im Rahmen der ECMO Therapie verändern. Dies ist abhängig vom Ausmaß der Unterstützung und der Auswurfraction des Herzens [93]. Zur Diagnostik der zentro-peripheren Durchblutungsdifferenz ist eine arterielle Blutdruckmessung der oberen Körperhälfte notwendig, idealerweise an der rechten Arteria radialis. Da die ECMO über die Arteria femoralis oxygeniertes Blut einbringt, würde eine Messung nur in der A. femoralis keinen Aufschluss über die Körperoxygenierung der oberen Körperhälfte zulassen [61]. Die Diagnose wird durch eine Blutgasanalyse der Arteria radialis gestellt. Alternativ kann die transkraniale Spectroskopie zum Einsatz kommen [94]. In der Regel wird bei Auftreten des Harlekin Syndrom eine Umkanülierung erforderlich, um einen antegraden Fluss in der oberen Körperhälfte zu erreichen. Der Pathomechanismus beruht auf der Vermischung oxygenierten Bluts, das



retrograd aus der VA-ECMO kommt und von Blut, das undrainiert aus dem linken Ventrikel direkt in den Körperkreislauf einfließt. Im Falle einer eingeschränkten Lungenfunktion ist dieser Konkurrenzblutfluss aus der Restfunktion des linken Ventrikels jedoch unoxygeniert und sorgt vor allem zerebral und koronar für eine minderoxygenierte Blutperfusion. Dies konnten Hoepfer et. al mittels CT Analysen des Wasserscheidenphänomens zeigen [61].

**Abbildung 4.** Wasserscheidenphänomen (Harlekin Syndrom)

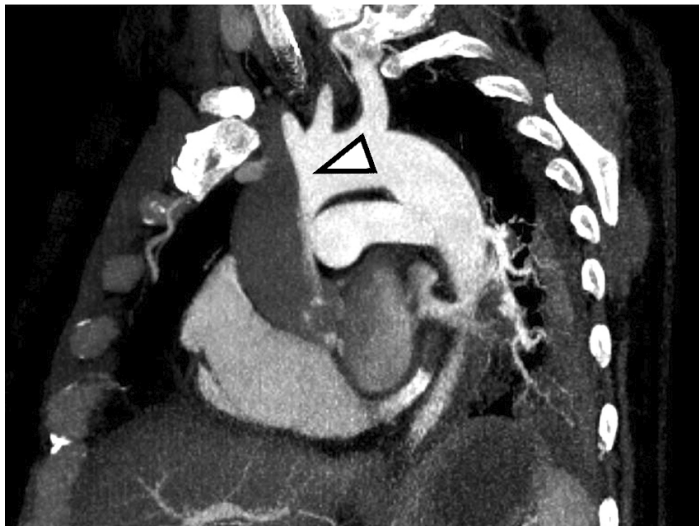


Bild A

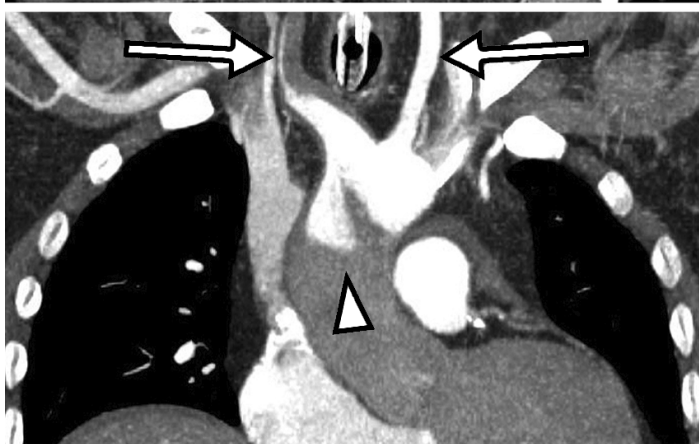


Bild B

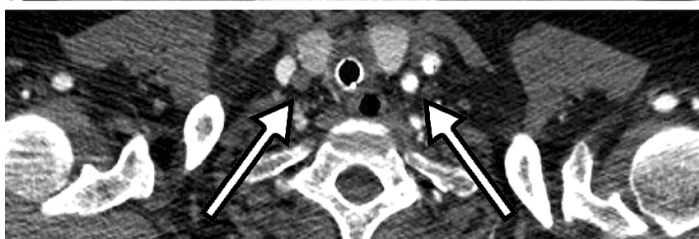


Bild C

---

**Abbildung 4.** Wasserscheidenphänomen (Harlekin Syndrom) aufgrund einer peripheren VA-ECMO Therapie. Der antegrade Blutfluss (niedriger Kontrast) aus dem Herzen konkurriert mit dem retrograden Blutfluss (hoher Kontrast) aus der VA-ECMO. Bild A Sagittal oblique maximum intensity projection (MIP), Bild B Coronal oblique MIP, Bild C transversal. Die Kleine Pfeile bezeichnen die Grenzzonen der Wasserscheide. Die großen Pfeile bezeichnen den Konkurrenzfluss der supraaortalen Halsgefäße [6].

---

Bedingt durch die große Wundfläche nach einer Operation, die intensivmedizinische Behandlung und die reduzierte Vitalfunktion im Postaggressionsstoffwechsel sind ECMO Patienten aufgrund ihrer verminderten Immunlage anfällig für Infektionen, die zu einer Sepsis führen können. Die empfohlene Frühdiagnostik ist die regelmäßige Kontrolle der Wundverhältnisse, Vitalparameter und Infektionsparameter. Die Diagnostik wird eingeleitet mit der Abnahme von Blutkulturen, sofern dies die antibiotische Therapie nicht um mehr als 45 Minuten verzögert. Entscheidender therapeutischer Schritt ist die leitliniengerechte antimikrobielle Therapie. Im Anschluss erfolgt eine bildgebungsgestützte Ursachensuche und Infektionsprävention [81]. Sepsis ist eine systemische, den Organismus schädigende Reaktion auf eine Infektion. Es kann zu einer akuten Organdysfunktion kommen, einem septischen Schock, der nicht durch Volumengabe reversibel ist [81]. Die sepsisinduzierte Hypotension ist definiert als mittlerer arterieller Druck  $<70\text{mmHg}$ , oder Abfall des systolischen Blutdrucks um  $>40\text{mmHg}$ , oder Abfall um  $> 2$  Standarddeviationen [95]. Ähnlich dem Polytrauma oder dem akuten Myokardinfarkt ist das Outcome der Patienten bei der Sepsis abhängig von einer frühen Diagnostik und Therapie. Laktat fällt als Endprodukt der anaeroben Glykolyse an und kann über den Cori-Zyklus zur Leber transportiert und wieder zur Gluconeogenese verwendet werden. Eine Hypoxie führt zu einem erhöhten Laktatspiegel. Den gleichen Effekt hat eine Minderperfusion von Geweben bei Gefäßverschluss, Verletzungen oder Verbrennungen. Die Höhe des Laktatspiegels ist proportional zur Schwere der Erkrankung und bestimmt die Prognose. Bei gleichzeitig vermindertem pH-Wert spricht man von einer Laktatazidose. Die Lactat-Konzentration ist deshalb ein Parameter zur Ischämie-Diagnostik. Kim et. al konnten den Zusammenhang zwischen der Höhe des präinsertionellen Lactatspiegels und dem Outcome von ECMO Patienten zeigen [96]. Das Gehirn ist eines der für Hypoxie sehr sensiblen Organe. Ursächlich ist die kurze Ischämietoleranzzeit. Newman und Kirchner

konnten zeigen, dass bis zu 50% der Patienten nach ECLS im Kontext von Bypassoperationen neurologische Symptome zeigen. Diese Defizite können temporär auftreten oder persistieren. Als mögliche Ursachen werden eine generelle Hypoperfusion der betroffenen Areale während der extrakorporalen Zirkulation genannt, sowie thrombembolische, hämorrhagische und inflammatorische Prozesse [97]. Mögliche Beeinträchtigungen beinhalten Konzentrationsschwierigkeiten, Erinnerungsdefizite und eine Abnahme der feinmotorischen Regulation. Filter und Bläschen-Fallen in extrakorporalen Kreisläufen sollen Thrombembolien und Luftembolien verhindern [98]. Eine perioperative Hypothermie soll den zerebralen Sauerstoffverbrauch und damit die Hypoxie mindern. Jedoch treten vermehrt dadurch vermehrt ein Nierenversagen, postoperative Blutungen und Rhabdomyolysen auf [99]. Antiinflammatorische Medikamente sollen die Zytokinaktivierung während der ECLS Therapie reduzieren. Deren routinemäßige Verwendung wird jedoch weiter kontrovers diskutiert [100].

### 1.11. Ziel der Studie

Die primäre Fragestellung der retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie ist, ob sich die Mortalität der mittels VA-ECMO behandelten Postkardiotomiepatienten je nach arteriellem Kanülierungsort (zentral oder peripher) signifikant unterscheidet.

Die sekundären Fragestellungen sind, ob die Komplikationen der ECMO-Behandlung in den Patientengruppen (zentral oder peripher) signifikant unterschiedlich oft auftreten.

Zudem soll untersucht werden ob sich Faktoren, wie beispielsweise die Baseline-Charakteristika, in den unterschiedlichen Patientengruppen (zentral oder peripher) signifikant unterscheiden und Prädiktoren für das Überleben darstellen (zusammengefasst in Tabelle 5).

Eine weitere sekundäre Fragestellung ist, ob die Daten der Würzburger VA-ECMO Postkardiotomiepatienten vergleichbar sind, mit den VA-ECMO Daten der Metaanalyse von Raffa et al. aus dem Jahr 2019 [10]

**Tabelle 5.** Erhobene präoperative und postoperative Daten der Studienpopulation

<b>Präoperative Daten</b>	<b>Postoperative Daten</b>
Koronare Herzerkrankung	Impella- Einsatz
Herzklappenerkrankungen	Intensivstation (Tage)
Dilatative Kardiomyopathie	IABP
pAVK	Erfolgreiches Weaning
COPD	Krankenhausmortalität
Chronische Dialyse	Periphere Ischämie
Präoperative Reanimation	Neurologische Komplikationen
Adipositas (BMI > 30kg/m <sup>2</sup> )	Resternotomie
Hyperlipidämie	Partielle Thromboplastinzeit
Arterielle Hypertonie	Lokale Blutung der Kanüle
Pulmonal arterielle Hypertonie	Erythrozytenkonzentrate
Diabetes mellitus	Thrombozytenkonzentrate
Nikotinabusus	Laktat (mmol/L)
Alter	Akute Dialyse
Geschlecht	Periphere Ischämie
Manifeste Endokarditis	Harlekin Syndrom

---

**Tabelle 5.** Im Rahmen der primären und sekundären Fragestellungen prä- und postoperativ erhobene Parameter der VA-ECMO Patienten.

---

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Studiendesign

Die Studie ist eine deskriptive retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie des Universitätsklinikums Würzburg. Es wurden keine zusätzlichen Untersuchungen oder Behandlungen am Patienten vorgenommen. Die Würzburger VA-ECMO Patienten Daten wurden anschließend mit der Metaanalyse von Raffa et al. aus dem Jahr 2019 verglichen und eingeordnet. [10] Die Studie wurde von der Ethikkommission des Universitätsklinikums Würzburg beraten (Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission: 20161013 01).

### 2.2. Datenerhebung

Im Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis 31. Juli 2016 wurden an der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Würzburg insgesamt 133 volljährige Patienten mit einer VA-ECMO behandelt. Die Erhebung der retrospektiven Daten dieser Patienten erfolgte über das SAP Patientenmanagementsystem (SAP, Walldorf, Deutschland) des Universitätsklinikums Würzburg. Dies umfasste die Briefe der Zuweisenden, Verlegungsberichte, Arztbriefe, stationäre Verlaufsberichte, Labordaten und Operationsberichte. Die Daten wurden pseudonomisiert erfasst und ausgewertet. Die Erfassung der Patienten startet mit der Aufnahme der Patienten in das klinikinterne SAP Patientenmanagementsystem, erfasst die Behandlungsschritte und Bewegungen des Patienten innerhalb der Klinik, sowie den Todeszeitpunkt und zensiert den Austritt des Patienten aus dem Universitätsklinikum Würzburg. Die jeweilige ECMO Therapiezeit wurde aus den OP-Protokollen der Implantation und Explantation errechnet. Die Überlebenszeit ist definiert als Zeit ab ECMO-Implantation bis zum dokumentierten intrahospitalen Sterbezeitpunkt bei Versterben unter ECMO Therapie, beziehungsweise bei überlebenden Patienten dem

dokumentierten Entlasszeitpunkt. Die gesammelten präoperativen und postoperativen Daten finden sich in Tabelle 5 für das gesamte Patientenkollektiv zusammengefasst. Es wurden insgesamt 133 volljährige Patienten mit einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung behandelt. VV-ECMO Patienten wurden ausgeschlossen. Einige Patienten wurden mehrfach mit ECMO therapiert. Diese wurden in der Studie nur einmalig dokumentiert, wobei die Erstimplantation der VA-ECMO bearbeitet wurde. Die 133 inkludierten Patienten wurden in zwei Gruppen eingeteilt (siehe dazu 3.3. Postoperative Daten Tabelle 7), einerseits die Gruppe der zentral kanülierten Patienten (Z-Gruppe) und die der peripher kanülierten Patienten (P-Gruppe). Zum Zeitpunkt der Studienkonzeption und der Datenauswertung lag die Metaanalyse von Raffa et al. aus dem Jahr 2019 noch nicht vor. [10] Aufgrund der hohen Relevanz von Metadaten, bei ansonsten hauptsächlich retrospektiver Datenlage, erfolgte der Entschluss, die Würzburger VA-ECMO Daten mit den Daten dieser Metaanalyse zu vergleichen und einzuordnen.



**Tabelle 5.** Erhobene präoperative und postoperative Daten der Studienpopulation

<b>Präoperative Daten</b>	<b>Postoperative Daten</b>
Koronare Herzerkrankung	Impella- Einsatz
Herzklappenerkrankungen	Intensivstation (Tage)
Dilatative Kardiomyopathie	IABP
pAVK	Erfolgreiches Weaning
COPD	Krankenhausmortalität
Chronische Dialyse	Periphere Ischämie
Präoperative Reanimation	Neurologische Komplikationen
Adipositas (BMI > 30kg/m <sup>2</sup> )	Resternotomie
Hyperlipidämie	Partielle Thromboplastinzeit
Arterielle Hypertonie	Lokale Blutung der Kanüle
Pulmonal arterielle Hypertonie	Erythrozytenkonzentrate
Diabetes mellitus	Thrombozytenkonzentrate
Nikotinabusus	Laktat (mmol/L)
Alter	Akute Dialyse
Geschlecht	Periphere Ischämie
Manifeste Endokarditis	Harlekin Syndrom

**Tabelle 5.** Im Rahmen der sekundären Fragestellungen prä- und postoperativ erhobene Parameter der VA-ECMO Patienten

### 2.3. Standardisiertes Patientenmanagement

Die technische Vorgehensweise war wie folgt standardisiert: In unserer Klinik verwendeten wir die Zentrifugalpumpen Cardiohelp (Maquet, Rastatt, Germany) oder RotaFlow (Maquet, Rastatt, Germany) in Kombination mit dem Oxygenator (BE-PLS 2050, Maquet, Hirrlingen, Germany), welcher über einen eingebauten Wärmetauscher verfügt. Der gesamte VA-ECMO-Kreislauf verfügt über Heparin beschichtete Oberflächen. Die in den Kreislauf rückführende arterielle Kanülierung erfolgte entweder peripher über die A. femoralis (ggf. mit separater Beinkanülierung oder über eine 8mm Gefäßprothese) oder über die A. subclavia. Alternativ erfolgte dies zentral über direkte Kanülierung der Aorta ascendens oder über ein 8mm End-zu-Seit Gefäßprothese durch den 3./4. Interkostalraum rechts. Sofern der Patient nicht bereits zuvor antikoaguliert war, erfolgte dies mittels eines intravenösen Heparin Bolus von 100 Einheiten/ kg Körpergewicht. Die activated clotting time betrug zwischen 160 und 180 Sekunden. Der VA-ECMO-Kreislauf selbst wurde mit Natriumchlorid vorbereitet. Alle 6 Stunden erfolgten während VA-ECMO Betrieb Laborwertkontrollen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT-Zielwert 50-70 Sekunden), von D-Dimeren und Fibrinogen. Der Hämatokritwert wurde im Bereich von 25-30% , der Hämoglobinwert über 8 mg/DL gehalten. Gegebenenfalls wurde dies durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gewährleistet. Thrombozytenkonzentrate wurden verabreicht, wenn die Thrombozytenzahlen unter  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$  sanken. Zur Analgosedierung wurden routinemäßig Sufentanil und Midazolam verwendet. Falls notwendig wurde der Flüssigkeitshaushalt des Patienten mittels Diuretika und kontinuierlichen Nierenersatzverfahren sichergestellt (CRRT) (Fresenius Multifiltrate, Version 5.2de, Bad Homburg, Germany). Die Hauptindikationen zur Dialyse waren Elektrolytentgleisungen (vor allem eine Hyperkaliämie), Volumenbelastung (vor allem eine pulmonale Hypervolämie bei Oligurie, Harnproduktion < 400ml/Tag), erhöhte Blut-Harnsäurespiegel (>200 mg/dl)

und eine metabolische Azidose. Die CRRT wurde mittels eines Doppellumenkatheters über die V. subclavia, V. femoralis oder Vena jugularis interna durchgeführt. Der VA-ECMO Kreislauf wurde zweimal täglich kontrolliert und Komponenten bei Fibrin-Ablagerungen oder Koageln an der Oxygenator Membran ausgetauscht. Die ECMO Pumpe wurde so eingestellt, dass eine venöse Sättigung über 60% und ein mittlerer arterieller Druck von 60mmHg erreicht wurden. Die linksventrikuläre Auswurfraction wurde zweimal täglich mittels transthorakaler oder transösophagealer Echokardiographie mit dem Ziel, intrakardiale Thromben zu vermeiden und die aortale Klappenfunktion zu messen, kontrolliert. Zur linksventrikulären Entlastung wurde bei Bedarf die Impella® (Abiomed Inc., Danvers, MA, USA) verwendet oder direktes operatives Entlasten des linken Ventrikels angewendet. Bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen wurde das Weaning nach vorheriger Durchführung eines Röntgen-Thorax, Kontrolle der gemischt arteriellen und venösen Sättigung, und transösophagealer Echokontrolle begonnen. Danach wurde der Fluss der ECLS Pumpe sukzessive und unter permanenter Kontrolle der Endorgan-Perfusion erniedrigt. Sofern dies erfolgreich möglich war, wurde die VA-ECMO Kanüle entnommen. Das Weaning wurde als erfolgreich definiert, sofern der Patient 24 h nach Weaning überlebte.

## 2.4 Datenauswertung

Für die klinischen Daten der Patienten wurden die kontinuierlichen Variablen als Mittelwert mit Standardabweichungen ausgewertet. Kategoriale Variablen sind als Häufigkeiten mit Prozentangaben angegeben. Die Normalverteilung der kontinuierlichen Daten wurde mittels Shapiro-Wilk Test überprüft. Der Fisher-Exakt-Test wurde bei kategorialen Variablen verwendet. Der Wilcoxon-Test wurde für kontinuierliche Variablen eingesetzt. Der primäre Endpunkt für diese Studie war Überleben während der Hospitalisation nach VA-ECMO-Unterstützung. Das zeitabhängige Überleben nach Entwöhnung von ECMO wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse untersucht und mit dem log-rank Test verglichen ob ein signifikanter

Unterschied der beiden Gruppen zentral vs. peripher bestand. Für alle Tests wurde ein Signifikanzniveau  $\alpha$  von  $< 0,05$  festgelegt.

Die statistische Auswertung erfolgte mittels Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., Redmond, Washington, USA) und SPSS Version 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### 3. Resultate der Studie

#### 3.1. Studienpopulation

Im Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis 31. Juli 2016 wurden an der Klinik für Thorax-, Herz und thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Würzburg insgesamt 133 volljährige Patienten identifiziert, die bei einem Postkardiotomiesyndrom in der Frühphase ihrer Erkrankung eine Kreislaufunterstützung mittels VA-ECMO-Therapie erhielten. 45 Patienten (33,8%) erhielten eine zentrale Kanülierung (Z-Gruppe). 88 Patienten (66,2%) erhielten eine periphere Kanülierung (P-Gruppe). Die demographischen und klinischen Daten der Patienten werden in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt:

**Tabelle 6.** Präoperative klinische Daten der Studienpopulation

Präoperative klinische Daten	Zentrale Kanülierung N=45 (%)	Periphere Kanülierung N=88 (%)	p Wert*
Alter	66 ± 14	63 ± 13	0,13
Männlich	31 (68,9)	64 (72,7)	<b>0,05</b>
NYHA III-IV	43 (95,6)	78 (88,6)	0,38
log. Euro score	41,9 ± 20	44,3 ± 27,7	0,78
Koronare Herzerkrankung (KHK)			0,56
I	6 (13,3)	12 (13,6)	
II	11 (24,4)	13 (14,8)	
III	18 (40,0)	37 (42,0)	
Erkrankung des linken Hauptstamm	16 (35,6)	22 (25,0)	0,57
Klappenerkrankungen	21 (46,7)	32 (36,4)	0,86
Koronar-und Klappenerkrankung	10 (22,2)	24 (27,3)	0,23
Endokarditis	5 (11,1)	8 (9,1)	0,99
Dilatative Kardiomyopathie	10 (22,2)	14 (15,9)	0,82
pAVK	2 (4,4)	8 (9,1)	0,32
COPD	5 (11,1)	8 (9,1)	1,00
Dialyse	4 (8,9)	12 (13,6)	0,43
Reanimation	18 (40,0)	28 (31,8)	0,73
Adipositas (BMI > 30kg/m <sup>2</sup> )	18 (40,0)	20 (22,7)	0,24
Hyperlipidemie	17 (37,8)	20 (22,7)	0,32
Arterielle Hypertonie	30 (66,7)	56 (63,6)	0,42
Pulmonal arterielle Hypertonie	12 (26,7)	19 (21,6)	0,96
Diabetes mellitus	13 (28,9)	22 (25,0)	0,86
Nikotinabusus	10 (22,2)	23 (26,1)	0,34

**Tabelle 6.** \*P-Werte für den Vergleich der präoperativen klinischen Daten zwischen zentral und peripher kanülierten Patienten. Signifikante p-Werte sind hervorgehoben.

Die Patienten beider Gruppen waren vergleichbar in Alter (Z-Gruppe:  $66 \pm 14$  Jahre vs. P-Gruppe:  $63 \pm 13$  Jahre,  $p = 0,13$ ), es erhielten etwas mehr männliche Patienten eine periphere Kanülierung (männlich 68,9% vs. 72,7%,  $p = 0,05$ ). Beide Gruppen waren vergleichbar bezüglich der fortgeschrittenen NYHA Klasse III-IV (95,6% vs. 88,6%,  $p = 0,38$ ) und des logistischen Euroscore ( $41,9 \pm 20$  vs.  $44,3 \pm 27,7$ ,  $p = 0,78$ ). Es handelte sich um 95 (71,4%) Männer und 38 (28,6%) Frauen. Die herzchirurgischen Eingriffe umfassten Koronarchirurgie (77,7% vs. 70,5%,  $p = 0,56$ ), Herzklappenoperationen (46,7% vs. 36,4%,  $p = 0,86$ ), sowohl Revaskularisation als auch Herzklappenersatz (22,2% vs. 27,3%,  $p = 0,23$ ). Die Begleiterkrankungen verteilten sich vergleichbar in beiden Gruppen bezüglich Endokarditis (11,1% vs. 9,1%,  $p = 0,99$ ), Erkrankung des linken Hauptstammes (35,6% vs. 25,0%,  $p = 0,57$ ) und dilatative Kardiomyopathie (22,2% vs. 15,9%,  $p = 0,82$ ). In der P-Gruppe war eine vorbekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) öfter vertreten, dies jedoch nicht signifikant (4,4% in der Z-Gruppe vs. 9,1% in der P-Gruppe,  $p = 0,32$ ). Nicht signifikant unterschiedlich war der Anteil der zuvor reanimationspflichtigen Patienten, die einen Postkardiotomieschock erlitten und in Folge eine VA-ECMO Therapie erhielten (40,0% vs. 31,8%,  $p = 0,73$ ). Ebenso war das operative Risiko, welches durch den logistischen Euroscore wiedergegeben wird in beiden Gruppen ähnlich hoch ( $41,9 \pm 20$  vs.  $44,3 \pm 27,7$ ,  $p = 0,38$ ). Ähnlich verteilt waren darüber hinaus die präoperativen Daten der beiden Gruppen bezüglich COPD (11,1% vs. 9,1%,  $p = 1,0$ ), chronischer Dialyse (8,9% vs. 13,6%,  $p = 0,42$ ), Adipositas (40% vs. 22,7%,  $p = 0,24$ ), Hyperlipidämie (37,8% vs. 22,7%,  $p = 0,32$ ), arterieller Hypertonie (66,7% vs. 63,6%,  $p = 0,42$ ), pulmonal arterieller Hypertonie (26,7% vs. 21,6%,  $p = 0,96$ ), Diabetes mellitus (28,9% vs. 25%,  $p = 0,86$ ) und Nikotinabusus (22,2% vs. 26,1%,  $p = 0,343$ ). In allen Situationen, im Rahmen dieser Studie, konnte die Implantation der ECMO erfolgreich durchgeführt werden. Die Entscheidung zur VA-ECMO fiel nach Evaluation durch das operative herzchirurgische Team, unmittelbar

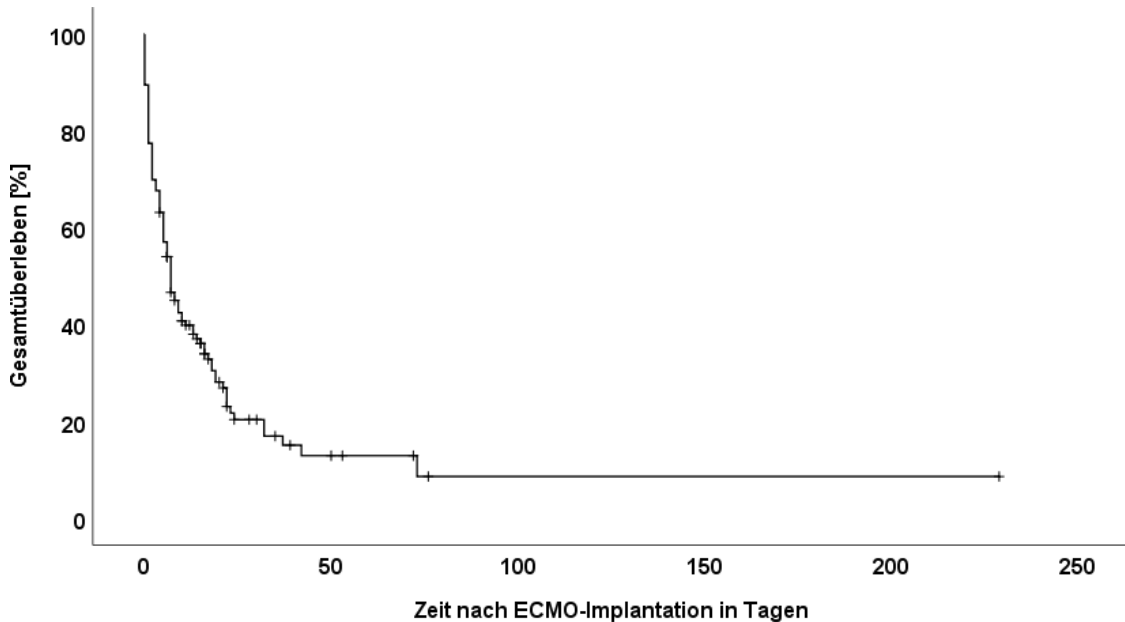
vor notfallmäßiger Kardiotomie, intraoperativ oder durch das Team der herzchirurgischen Intensivstation der Universitätsklinik Würzburg bei postoperativ instabilen Verhältnissen auf der Intensivstation. Die Implantation der VA-ECMO erfolgte bei refraktärem kardiogenen Schock, einem arteriellen Mitteldruck  $<90$  mmHG oder Cardiac Index  $<2,1$  L/min/m<sup>2</sup>, welcher trotz ausreichender Vorlast und maximalem Inotropika Einsatz beziehungsweise Einsatz der IABP bestand.



### 3.2. Mortalität

Von den 133 VA-ECMO konnten insgesamt 37 Patienten erfolgreich aus dem Krankenhaus entlassen werden (27,8%). Die Intrahospitalmortalität des gesamten VA-ECMO Klientels betrug 72,2%. Das mediane Überleben aller 133 Patienten betrug  $6,0 \pm 23,6$  Tage. Das minimale Überleben aller untersuchten Patienten betrug 0 Tage, das maximale Überleben 229 Tage. Das mediane Überleben der Gruppe der 45 zentral kanülierten Patienten betrug  $6,0 \pm 35,4$  Tage. Das minimale Überleben der zentral kanülierten Patienten betrug 0 Tage, das maximale Überleben 229 Tage. Das mediane Überleben der Gruppe der 88 peripher kanülierten Patienten betrug  $6,5 \pm 14,3$  Tage. Das minimale Überleben der peripher kanülierten Patienten betrug 0 Tage, das maximale Überleben betrug 76 Tage.

**Abbildung 5.** Overall Survival der untersuchten Gesamtpopulation



---

**Abbildung 5.** Overall Survival der untersuchten Gesamtpopulation

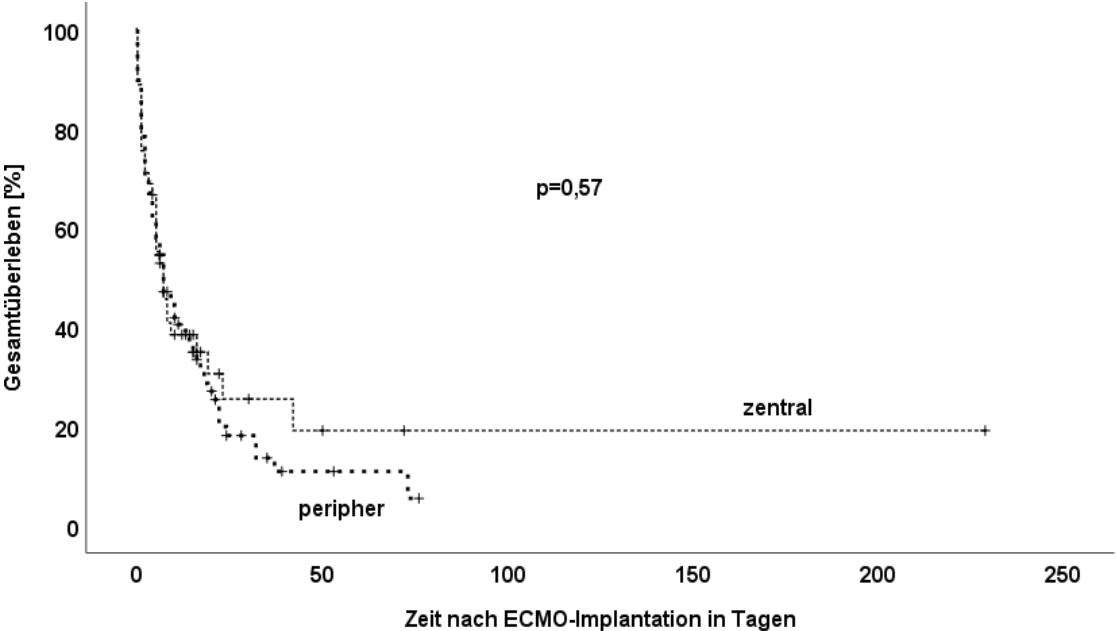
Kaplan-Meier-Analyse der Gesamtmortalität aller Patienten nach VA-ECMO-Implantation.

---

Zwischen den beiden Gruppen zentral und peripher ließ sich kein signifikanter (log-rank: 0,57) Unterschied in der Gesamt-Mortalität feststellen (Intrahospitalmortalität zentral: n=35 (77,8%) vs. Intrahospitalmortalität peripher: n=61 (69,3%), Abbildung 7, Tabelle 7).

Die Kaplan-Meier Kurven der beiden Gruppen divergiert ab Tag 25 nicht signifikant zugunsten der Z-Gruppe. In der Z-Gruppe gibt es auch ein um 150 Tage längeres maximales Überleben (siehe Abbildung 7).

**Abbildung 6.** Kaplan Meier Intrahospital Überlebenskurve abhängig vom Kanülierungsort



---

**Abbildung 6.** Kaplan Meier Intrahospital Überlebenskurve abhängig vom Kanülierungsort  
Kaplan-Meier-Analyse der Mortalität nach ECMO-Implantation in der Z-und P-Gruppe in Tagen,  
log-rank: 0,57.

---

### 3.3. Postoperative Daten

Die sekundären Endpunkte der vorliegenden Arbeit betreffen die postoperativ erhobenen Patientendaten und stellen die Unterschiede der Komplikationen zwischen der Z-Gruppe und der P-Gruppe dar. Es konnte in beiden Gruppen eine suffiziente Antikoagulation 24 Stunden nach ECMO-Implantation anhand der partiellen Thromboplastinzeit festgestellt werden ( $58,3 \pm 19,9$  sek. vs.  $61,9 \pm 2,9$  sek.  $p = 0,39$ ). Lokale Blutungskomplikationen an der Kanüle, welche eine Revision erforderten, fielen in der P-Gruppe signifikant häufiger als in der Z-Gruppe auf ( $n=13$ , 14,8% vs.  $n=2$ , 4,4% ,  $p = 0,03$ ). Ebenso war der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten in der P-Gruppe mit  $n= 14,4 \pm 10,1$  signifikant höher als in der Z-Gruppe ( $n=10,8 \pm 10,2$ ,  $p = 0,05$ ). Ein erheblicher Unterschied zwischen beiden Gruppen ergab sich hinsichtlich des Auftretens eines Harlekin Syndroms ( $n=13$ , 14,8%, vs.  $n=0$ , 0%,  $p=0,003$ ). Der Einsatz der Impella Pumpe zur linksventrikulären Entlastung, war in der P-Gruppe öfter notwendig als in der Z-Gruppe ( $n=15$ , 17% vs.  $n=1$ , 2,2%,  $p = 0,05$ ).

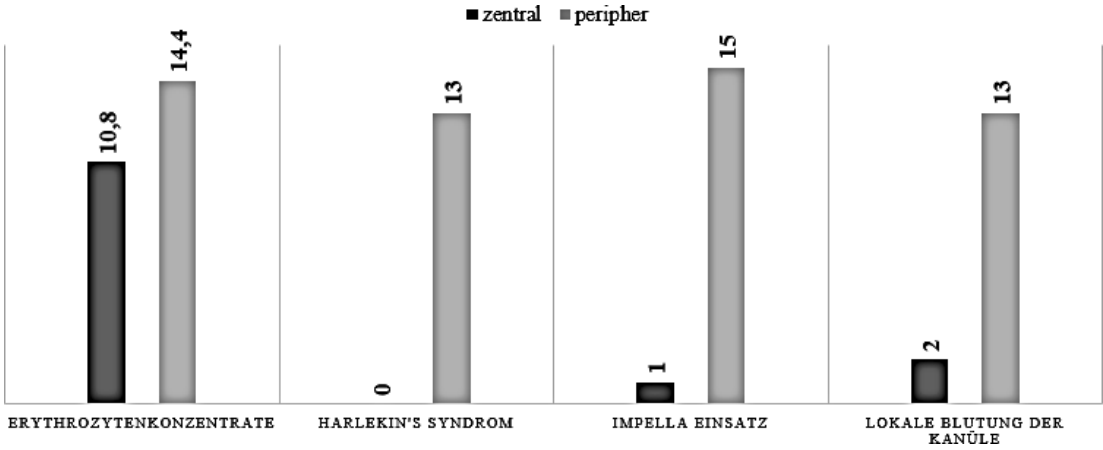
**Tabelle 7.** Postoperative Daten mit primären, sekundären Endpunkten und Komplikationen

Postoperative Daten	Zentrale Kanülierung N=45 (%)	Periphere Kanülierung N=88 (%)	p- Wert*
Periphere Ischämie	5 (11,1)	19 (21,6)	0,23
Neurologische Komplikationen	7 (15,6)	12 (13,6)	0,88
Resternotomie	12 (26,7)	19 (21,6)	0,24
Partielle Thromboplastinzeit	58,3 ± 19,9	61,9 ± 23,9	0,39
Lokale Blutung der Kanüle	2 (4,4)	13 (14,8)	<b>0,03</b>
Erythrozytenkonzentrate	10,8 ± 10,2	14,4 ± 10,1	<b>0,05</b>
Thrombozytenkonzentrate	1,7 ± 2,3	2,5 ± 2,9	0,12
Sepsis	11 (24,4)	30 (34,1)	0,89
Akute Dialyse	13 (28,9)	30 (34,1)	0,88
Harlekin Syndrom	0 (0,0)	13 (14,8)	<b>0,003</b>
IABP- Einsatz	22 (48,9)	46 (52,3)	0,16
Impella- Einsatz	1 (2,2)	15 (17,0)	<b>0,04</b>
Chirurgische LV Entlastung	2 (4,4)	1 (1,1)	0,29
Intensivstation (Tage)	11,5 ± 13	11,1 ± 11	0,83
Erfolgreiches Weaning	28 (62,2)	47 (53,4)	0,86
Krankenhaus Mortalität	35 (77,8)	61 (69,3)	0,47
Laktat (mmol/L)	11,1 ± 10,6	9,1 ± 7,1	0,23

**Tabelle 7.** \*P-Werte für den Vergleich der postoperativen Komplikationen bei zentral und peripher kanülierten Patienten. Signifikante p-Werte hervorgehoben.

Bei der Anzahl an benötigten Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten konnte kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ( $1,7 \pm 2,3$  vs.  $2,5 \pm 2,9$ ,  $p=0,12$ ). Eine wichtige und gut bekannte Komplikation der VA-ECMO ist die periphere Ischämie eines femoral kanülierten Beines. In unserem Patientenkollektiv waren Patienten in der P-Gruppe häufiger, jedoch nicht signifikant häufiger betroffen ( $n=5$ , 11,1% vs.  $n=19$ , 21,6%,  $p=0,23$ ). Ein weiterer wichtiger Aspekt bei ECMO Patienten ist das Risiko, zusätzlich zum kardiogenen Schock, ein Multi-Organ-Versagen zu entwickeln, beispielsweise durch das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz. So bedurften innerhalb der Z-Gruppe 13 Patienten (28,9%) und innerhalb der P-Gruppe 30 Patienten (34,1%) einer temporären Nierenersatztherapie ( $p=0,88$ ). Die Haupttodesursache waren Sepsis mit konsekutivem Multi-Organ-Versagen (24,4% vs. 34,1%,  $p = 0,89$ ), gefolgt von zerebralen Infarkten (15,6% vs. 13,6%,  $p = 0,88$ ). Ein weiterer wichtiger Parameter ist das Serum Lactat als Indikator der Gewebehypoxie. Wir untersuchten den Lactatspitzenwert in den ersten 24 Stunden nach ECMO Implantation, abhängig von der Kanülierungsstrategie, konnten jedoch keinen Unterschied innerhalb der beiden Gruppen feststellen ( $11,1 \pm 10,6$  in der Z-Gruppe und  $9,1 \pm 7,1$  in der P-Gruppe,  $p=0,23$ ). Eine chirurgische Entlastung des linken Ventrikels wurde im Kollektiv auch angewandt, jedoch nur bei 2 Patienten der Z-Gruppe und 1 Patienten der P-Gruppe (4,4% vs. 1,1%,  $p=0,3$ ). In der Z-Gruppe konnten insgesamt 28 Patienten (62,2%) erfolgreich geweannt werden, verglichen mit 47 (53,4%) in der P-Gruppe ( $p= 0,86$ ). Bezüglich der peripheren Kanülierungstechnik kam bevorzugt der femorale Zugang bei 77 Patienten (87,5%) zum Einsatz, verglichen mit 11 Patienten (12,5%), welche den peripheren Zugang über die A. axillaris erhielten. Die Anzahl an Resternotomien war nicht signifikant unterschiedlich ( $n=12$ , 26,7% vs.  $n=19$ , 21,6%,  $p=0,24$ ). Ebenso unterschieden sich die beiden Gruppe nicht hinsichtlich der Dauer des Intensivstationsaufenthalts ( $11,5 \pm 13$  vs.  $11,1 \pm 11$  Tage,  $p=0,83$ ).

**Abbildung 7.** Häufigkeiten der Komplikationen abhängig vom Kanülierungsort zentral und peripher



**Abbildung 7.** Signifikant häufiger auftretende Komplikationen den unterschiedlichen Gruppen (P-Gruppe vs. Z-Gruppe). Mittelwerte für Anzahl der benötigten Erythrozytenkonzentrate, absolute Zahlen für Harlekin Syndrom, Impella Einsätze und lokale Blutung.

## 4. Diskussion

### 4.1. Studienpopulation

Im Zeitraum vom 1. Januar 2009 bis 31. Juli 2016 wurden an der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Würzburg insgesamt 133 erwachsene Patienten mit einer VA-ECMO bei kardiogenem Schock behandelt. Die Implantation einer VA-ECMO stellt die Ultima Ratio Methode zur Behandlung von Patienten im kardiogenen Schock dar [4]. Die Relevanz dieser Methode belegen die Daten der Metaanalyse von Biancari et al. von 2018, welche zeigen, dass in der Erwachsenen-Herzchirurgie insgesamt 1,4 % aller Patienten eine VA-ECMO Therapie erhielten [101]. Vor allem innerhalb der besonders kritischen Patientengruppe mit kardiogenem Schock nach vorausgegangener Herzoperation nimmt die Verwendung der VA-ECMO zu [102].

Biancari et al. verglichen im Jahr 2018 insgesamt 31 Studien seit 2000 zum Thema VA-ECMO mit insgesamt 2986 Postkardiotomiepatienten[101].



**Tabelle 8.** Würzburger prä- und postoperative Daten mit primären und sekundären Endpunkten im Vergleich zur Meta-Analyse von Biancari et al. (2018)

Prä- und Postoperative Daten	Würzburger VA-ECMO Kollektiv N=133 (%)	Biancari et al.(2018) N=2986 (%)
Alter	64,8	58,1
Periphere VA-ECMO	88(66,1)	2583(79)
Männlich	95(71,2)	2090(70)
Neurologische Komplikationen	19 (14,2)	337(11,3)
Lokale Blutung der Kanüle	15(11,2)	1281(42,9)
Erythrozytenkonzentrate	13,6 ± 10,2	17,7
Laktat (mmol/L)	10,2 ± 9,4	7,7
Akute Dialyse	43(32,2)	1406(47,1)
IABP- Einsatz	48 (36,0)	1857(62,2)
Intensivstation (Tage)	11,3 ± 12	13,3
Erfolgreiches Weaning	75 (56,3)	1776(59,5)
Krankenhaus Mortalität	96 (72,1)	1908(63,9)

**Tabelle 8.** \* IABP= Intraaortale Ballonpumpe

Meta-Analysis of the Outcome After Postcardiotomy Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients [101]

Innerhalb unseres Kollektivs betrug das durchschnittliche Alter  $64 \pm 16$  Jahre (Biancari et al. Meta-Analyse 58,1 Jahre). Dies ist deutlich niedriger als das durchschnittliche Patientenalter in der Herzthoraxchirurgie, welches 68,8 Jahre beträgt [103]. Diese Altersverteilung des VA-ECMO Klientels kann ein Hinweis auf eine schwere kardiale Erkrankung bei verhältnismäßig noch jungen Patienten sein. So kann man bei jungen Patienten, die bei plötzlich einsetzender kardialer Erkrankung akut in einen kardiogenen Schock geraten sind, den Standpunkt vertreten auch in schweren Fällen eine VA-ECMO zu implantieren, da diese Patienten nach Überwindung ihrer akuten Erkrankung eine nahezu vollständige Erholung erleben können. Unsere Subgruppen Analyse zu Patienten über 70 Jahren ergab keinen signifikanten Unterschied, dennoch sollten weitere Studien, gegebenenfalls mit größeren Kollektiven, bezüglich des Alters durchgeführt werden. Die Geschlechterverteilung zeigt, dass im Würzburger Patientengut 71,2% männlich waren, dies deckt sich mit der Meta-Analyse von Biancari. Einen signifikanten Mortalitätsunterschied der Geschlechter, wie ihn Vaccarino beschreibt [29], konnten wir nicht feststellen. Auch dass Frauen häufiger in Notfalleingriffen operiert werden, konnten wir in unserem Kollektiv nicht bestätigen [29]. Als potenzielle Ursache für die Geschlechterunterschiede wurde eine unterschiedliche, atypische Symptompräsentation bei Frauen beschrieben. Als Beispiel kann das Auftreten von atypischen AP-Beschwerden bei Frauen im Vergleich zu Männern genannt werden. Ein weiterer Unterschied ist, dass durch den postmenopausalen Wegfall des protektiven Effekts von Östrogen auf die Intimafunktion nach dem Klimakterium Frauen circa 10 Jahre später ein den Männern ähnliches Risikoprofil erreichen [30]. Grundsätzlich lässt sich anhand der offiziellen Daten des ELSO Registers belegen, dass die Anzahl der VA-ECMO Therapien bei Patienten im Postkardiotomieschock zugenommen hat. Die technischen Fortschritte im Bereich der Kanülen, Oberflächenmaterialien und Oxygenatoren der ECLS und die zunehmende Anwendung der VA-ECMO durch Anästhesisten und Kardiologen haben zudem zu einer Steigerung der Implantationszahlen in den letzten Jahren geführt [8] [9]. Dennoch zeigt sich auch, dass die Überlebensrate bis zur Dekanülierung nicht

zunimmt [104]. Das Weaning von der ECMO stellt einen entscheidenden Zwischenschritt in der erfolgreichen Therapie des kardiogenen Schock da. Die Auswahl des korrekten Zeitpunkts ist dabei entscheidend. In unserem Kollektiv konnten insgesamt 75 Patienten erfolgreich geweant werden (56%), dies steht im Vergleich zu 59,5% der Metaanalyse von Biancari et al. Da in beiden Kollektiven jedoch mehr Patienten erfolgreich geweant wurden, als Patienten aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, muss geschlussfolgert werden, dass Weaning von der va-ECMO bezüglich des Überlebens nur ein eingeschränkter Prädiktor sein kann. Eine Ursache könnte sein, dass Patienten, die unter VA-ECMO Therapie hämodynamisch stabil sind, dies ohne die mechanische Kreislaufunterstützung nicht aufrechterhalten können. Ob Patienten von einer möglichen längeren ECMO Behandlungsdauer profitiert hätten, lässt sich anhand unserer Daten nicht eindeutig beantworten. Ein häufig auftretender limitierender Faktoren für das Überleben war eine systemische Inflammation der Patienten, welche nicht alleinig durch eine ECMO Unterstützung therapierbar ist. Das ECMO Kollektiv ist somit ein multimorbides Patientenkollektiv, welches neben den kardialen Erkrankungen auch weitere Systemerkrankungen aufweist (siehe Tabelle 6). Die Relevanz extrakorporaler Unterstützungssysteme ist in einem so schwer kranken Kollektiv umso höher. Gegenüber der Metaanalyse von Biancari et al. zeigt sich eine sehr viel geringere Blutungsproblematik an der arteriellen Kanülierungsstelle im Würzburger Kollektiv, was sich in einem niedrigeren Transfusionsbedarf niederschlägt. Zu erklären ist das mit einem höheren Anteil an zentralen aortalen Kanülierungen im Würzburger Kollektiv als in der Metaanalyse von Biancari. Daneben sind in Würzburg auch deutlich weniger Patienten mit einer zusätzlichen IABP unterstützt worden. Die Ursache hierfür ist letztlich nicht zu klären.

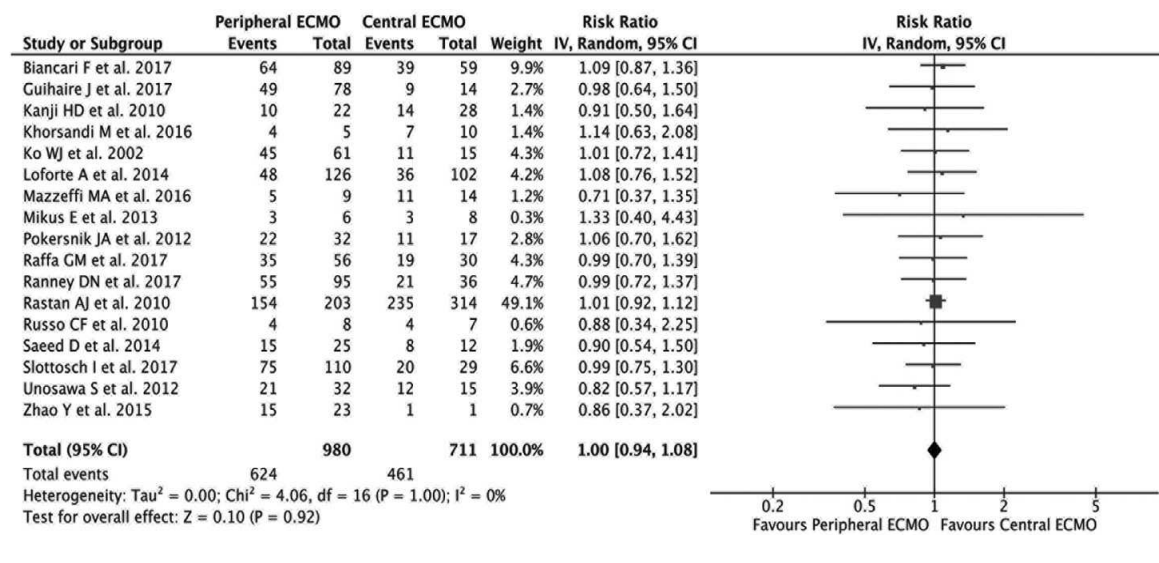
## 4.2. Mortalität

Trotz neuer intensivmedizinischer Behandlungskonzepte und zunehmenden technischen Möglichkeiten mittels extrakorporaler Kreislaufunterstützung liegen die Weaning Raten bei 30- 60 % und die Mortalität der Patienten mit Postkardiotomiesyndrom bei über 60% [3]. In einer Meta-Analyse mit insgesamt 1763 Patienten berichten Zangrillo und Landoni über eine Gesamtsterblichkeit der Patienten von 54% [12]. Die Mortalität verschiedener Patientengruppen, welche eine VA-ECMO erhalten, unterscheidet sich jedoch deutlich. Im ELSO Report 2016 werden insgesamt 78.397 ECMO Patienten aufgeführt, das kumulierte Überleben aller erfassten Patienten wird dort mit 58% angegeben [5]. Die Therapie des postoperativen kardiogenen Schocks mittels VA-ECMO hat die höchste Mortalität aller ECMO Indikationen [3]. So ist das Kollektiv der VA-ECMO Patienten im kardiogenen Schock jenes mit dem höchsten Intrahospitalrisiko zu versterben. Biancari et al. berichten in ihrer 2986 Patienten umfassenden Meta-Analyse von einem kumulierten Überleben von 36,1% der Patienten, welche im kardiogenen Schock eine VA- ECMO erhielten [101]. Mögliche Ursache der hohen Mortalität ist die Kombination aus schwerer lebensbedrohender kardialer Erkrankung, komplexen herzthoraxchirurgischen Operationen mit potentiellen technischen Komplikationen und prolongierten intensivmedizinischen Aufenthalten.

Insgesamt überlebten in unserem 133 VA-ECMO umfassenden Patientenkollektiv 37 der untersuchten 133 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 27% der mit VA-ECMO im kardiogenen Schock therapierten Patienten. In Bezug auf den primären Endpunkt der Arbeit, die Intrahospitalmortalität konnte zwischen den Patienten, die eine zentrale Kanülierung und den Patienten, die eine periphere Kanülierung erhielten, kein Mortalitätsunterschied festgestellt werden. Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Raffa et al., die ebenfalls keinen Unterschied in der Intrahospitalmortalität feststellen konnten (Tab. 9) [10]. Ein möglicher Grund dafür könnte die relativ kleine Fallzahl von 133 Patienten sein. Auch Biancari et al. konnten keinen Mortalitätsunterschied detektieren. Ein möglicher Grund kann sein,

dass in die Meta-Analyse viele Studien mit ähnlichen Patientenzahlen einfließen. Eine große multizentrische Studie mit VA-ECMO Patienten im kardiogenen Schock könnte dies ändern. Ein weiterer erschwerender Faktor in Therapie und Auswertung ist das sehr heterogene VA-ECMO-Patientenkollektiv, welches aus Patienten mit sehr unterschiedlichen Eingangsdiagnosen besteht. In das VA-ECMO-Kollektiv gingen sowohl Patienten nach elektiven Koronar- und Herzklappenengriffen als auch Patienten mit akuter Stanford Typ A Aortendissektion ein. Die Subgruppen-Analysen mit kleinen Fallzahlen zeigten hier keine Unterschiede.

**Tabelle 9.** Vergleich der Intrahospitalmortalität zentral und peripher kanülierter Patienten aus der Meta-Analyse von Raffa et al. (2019)



**Tabelle 9.** Forest plot zur Darstellung, dass die Intrahospitalmortalität zwischen peripherer und zentraler Kanülierung nicht signifikant unterschiedlich sind (CI ¼ Konfidenzintervall; IV ¼ Inverse Varianz; RR ¼ Risiko Ratio.) Aus Meta-Analysis of the Outcome After Postcardiotomy Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients.[10]

### 4.3. Postoperative Daten

Bislang gibt es keine einheitlichen Kriterien oder Leitlinienempfehlungen, welcher ECMO-Implantationszeitpunkt (präoperativ, intraoperativ oder postoperativ) und welche Kanülierungsmethode (zentral vs. peripher) bei Patienten im kardiogenen Schock zu besseren Überlebensraten und weniger Komplikationen führt. In dieser Beobachtungsstudie sind die Daten von 133 Würzburger VA-ECMO Patienten beschrieben. Dem stehen Studien ähnlicher Größe (Durschnittlich 99 Patienten, die größte von Rastan et al. schließt 517 Patienten ein) gegenüber, die in einer aktuellen Metaanalyse von Raffa et a. zusammengefasst werden. Sie beschreiben in ihrer Metaanalyse zur zentralen und peripheren VA-ECMO Daten aus 17 retrospektiven Beobachtungsstudien mit insgesamt 1691 Patienten, bei denen dezidiert der Zugangsweg beschrieben wurde. [10] Die Metaanalyse ist nach den Kriterien des PRISMA Statements erstellt und konnte anhand dieser Kriterien 17 retrospektive monozentrische Beobachtungsstudien aus den Jahren 2002 bis 2017 einschließen. [105] Der primäre Endpunkt war die Intrahospitalmortalität nach zentraler oder peripherer VA-ECMO. Die sekundären Endpunkte bezogen sich auf die Blutungskomplikationen, neurologische Komplikationen, Extremitätenkomplikationen, den Bedarf an Bluttransfusionen, Sepsis und die Notwendigkeit einer Hämodialyse. Es konnte gezeigt werden dass der periphere Zugangsweg etwas häufiger verwendet wird (57,9%) und dass kein Unterschied hinsichtlich der Intrahospitalmortalität besteht. Keine Unterschiede fanden sich bei den neurologischen Komplikationen, Extremitätenkomplikationen und dem Auftreten einer Sepsis. Die periphere Kanülierung war jedoch mit niedrigeren Raten an Reoperation bei Blutungen, niedrigerem Bedarf an Bluttransfusionen und Hämodialyse vergesellschaftet.

Von unseren Patienten erhielten 45 Patienten eine zentrale und 88 Patienten eine periphere Kanülierung. Der Kanülierungszeitpunkt wird besonders bei notfallmäßigen ECMO Implantationen durch die dringliche Indikation zur VA-ECMO Unterstützung der Patienten im kardiogenen Schock vorgegeben. Somit muss

einschränkend festgehalten werden, dass die freie Therapieauswahl bezüglich des Zeitpunkts und des Kanülierungsorts eingeschränkt ist. Die Arbeitsgruppe Stub et al. 2015 zeigte im Rahmen des CHEER-Trial (mechanische kardiopulmonale Reanimation, therapeutische peri-arrest Hypothermie, ECMO und frühe Reperfusion), dass auch Notfall Patienten von einer frühen Implantation der ECMO profitieren [7]. Dies kann für die periphere Kanülierung sprechen, welche außerhalb des herzchirurgischen OP-Saals eine schnellere Durchführbarkeit als die zentrale Kanülierung bietet. Ein wichtiger Faktor im Rahmen einer ECMO-Therapie sind die Zahl und Art der auftretenden Komplikation. Diese stellen die sekundären Endpunkte der Arbeit dar. In der 2015 von Rupprecht et al. durchgeführten Studie wurden 720 konsekutive ECMO Patienten untersucht. Von diesen erlitten 159 Patienten eine Komplikation. Unter diesen Komplikationen trat speziell das Harlekin Syndrom in 8,8% der Fälle auf, wobei limitierend war, dass von den 720 Patienten nur 63 zentral kanüliert wurden [92]. In der Würzburger Gruppe der peripher Kanülierten trat das Harlekin Syndrom bei 13 Patienten (14,8%) auf, welches zur Umkanülierung nach axillär bei 2 und nach zentral bei 11 Patienten führte. Im Gegensatz dazu trat bei den zentral kanülierten Patienten kein einziger Fall von zentraler Hypoxie auf ( $p=0,003$ ). Eine chirurgische Lösung des Harlekin Syndrom stellt die periphere arterielle Kanülierung der Arteria axillaris dar, welche jedoch mit Komplikationen wie lokalen Blutungen und einer Hyperperfusion des kanülierten Arms einhergehen kann. Somit ist der periphere Zugang, bei dem das Harlekin Syndrom häufiger auftritt auch häufiger von lokalen Blutungskomplikation betroffen, die zu chirurgischen Reeingriffen führen. Ein weiteres Risiko der peripheren Kanülierung ist die distal der Kanülierungsstelle auftretende Extremitätenschämie. Extremitätenschämien traten in beiden Gruppen auf. Ein möglicher Grund ist, dass entweder eine periphere Kanüle den Querschnitt des Gefäßes verlegt hat oder gleichzeitig ein anderes Assist device wie zum Beispiel eine IABP oder Impella verwendet wurde. In unserem Patientenkollektiv gab es bezüglich der Extremitätenschämie keinen signifikanten Unterschied zwischen zentraler und peripherer Gruppe ( $p=0,229$ ). In einer Meta- Analyse von Cheng mit 1866 VA-

ECMO Patienten wurde in 16,9% der Fälle eine Extremitätenischämie beobachtet [88]. Daneshman et al. berichteten über 21.9% Extremitätenischämien in der Gruppe der Femoral Kanülierten [106]. Dies entspricht den von uns erhobenen Werten von 21,6 % Fällen von Extremitätenischämien. In der Studie von Rupprecht et al. wurden auch bei 16,9% vaskuläre Komplikationen beobachtet (lokale Blutungen und Extremitätenischämien) auftraten. [92] In der Meta-Analyse von Biancari et al. traten periphere Ischämien in 10,8% der Fälle auf [101]. Bisdas zeigte 2011, dass bei der VA-ECMO die periphere arterielle Gefäßerkrankung ein Risikofaktor für vaskuläre Komplikationen bei der Implantation der peripheren ECMO ist. Von 143 Patienten wiesen demnach 17 (8,41%) lokale Blutungskomplikationen auf. Es konnte aber gezeigt werden, dass die vaskulären Komplikationen nicht mit einer erhöhten Mortalität einhergingen [91].

Da die Patienten unter einer kontinuierlichen intensivmedizinischer Überwachung stehen, kann auf einen Blutverlust frühzeitig reagiert werden. Dies stimmt damit überein, dass wir einen höheren Bedarf an Erythrozytenkonzentraten in der peripheren Gruppe im Vergleich zur zentral kanülierten Gruppe beobachteten. Auch wenn im Würzburger Patientenkollektiv kein signifikanter Mortalitätsunterschied zwischen peripherer und zentraler Gruppe festgestellt werden konnte, wurde dennoch in der Literatur gezeigt, dass ein erhöhter Transfusionsbedarf mit höherer Mortalität korreliert [107], [108]. Diesen Unterschied konnten wir vermutlich aufgrund der relativ kleinen Patientenzahl nicht detektieren. Jedoch traten in unserem Patientenkollektiv lokale Blutungskomplikationen beim peripheren häufiger auf als beim zentralen Zugang auf ( $p=0,034$ ). Eine mögliche Ursache ist, dass bei der prähospitalen peripheren VA-ECMO Implantation nicht so optimale Implantationsbedingungen, wie bei der operativen Implantation des zentralen Zugangs bestehen. Eine weitere Ursache kann die häufige Durchführung der peripheren Implantation durch Nichtchirurgen sein [9] [103], deren Möglichkeiten zur Versorgung einer Blutung naturgemäß eingeschränkt sind. In der Meta-Analyse von Biancari et al traten lokale Blutungskomplikationen in 42,9% der Fälle auf. Eine mögliche Ursache für die deutlich geringeren Blutungskomplikationen in unserer



Patientengruppe sind neben der häufigen zentralen aortalen Kanülierung, je nach ECMO Zentrum unterschiedliche Therapiealgorithmen bei der ECMO-Implantation und dem Gerinnungsmanagement nach Implantation zu diskutieren. Bei der Auswertung der Reexplorationen bei thorakalen Blutungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,241$ ). Diese Ergebnisse stehen somit im Gegensatz zu den Resultaten von Mikus et al., welche eine höhere Anzahl an Blutungen in der Gruppe der zentral Kanülierten beschreiben [109]. In der gesamten Patientenkohorte benötigten 23,3% der Patienten eine Rethorakotomie bei mediastinaler Blutung oder Tamponade. Diese Ergebnisse waren deutlich niedriger als die in der Literatur berichteten 41,9%, beziehungsweise 58%. [4, 88] Derartige Ergebnisse finden sich auch in der Metaanalyse von Raffa et al. 2019 mit 1691 Patienten, welche zum Schluss kommt, dass eine periphere Kanülierung keine Vorteile hinsichtlich Mortalität, jedoch eine geringere Morbidität als die zentrale Kanülierung aufweist. [10] In unserem Patientenkollektiv konnten wir hingegen zeigen, dass die zentrale Kanülierung eine sichere Methode mit weniger Komplikationen als nach der Literatur erwartet, ist. Dies zeigt sich auch in anderen aktuellen Arbeiten wie der von Ranney et al., welche ebenfalls die Vorteile der zentralen Kanülierung bei Kardiotomiepatienten, insbesondere hinsichtlich geringerer Extremitätenkomplikationen beschreiben.[106] Raffa et al berichten beim peripheren Zugang über insgesamt weniger Blutungskomplikationen, weniger Transfusionsbedarf und weniger Hämodialyse. (Tabelle 10 und 11) [10]. Dies steht im Gegensatz zu den Daten der Würzburger ECMO Patienten mit geringeren zentralen Komplikationen gegenüber. Möglicherweise ist dies auf die häufige Verwendung der zentralen ECMO Kanülierung in Würzburg und entsprechend höhere Erfahrungswerte zurückzuführen. Insbesondere bei Kardiotomiepatienten, die bereits intraoperativ die Zugangswege des kardiopulmonalen Bypass aufweisen, kann die zentrale Kanülierung mit ihrem antegraden Fluss eine bessere linksventrikuläre Drainage bieten. Dies zeigt sich an einer geringeren Rate an Harlekin Syndromen. Insgesamt muss die vorwiegend retrospektive Datenlage und das auch in der Metaanalyse inhomogene Patientenkollektiv mit geringer

Patientenzahl limitierend eingeschätzt werden. Letztlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die zentral kanülierten Patienten, die intraoperativ nicht von der Herz-Lungen-Maschine gewent werden können, einer kränkeren Patientengruppe angehören und deshalb höhere Komplikationsraten zeigen. So beruht die Datenlage der Meta-Analyse von Raffa et. al auf der Zusammenfassung monozentrischer Ergebnisse, welche je nach ECMO Zentrum unterschiedliche Therapiealgorithmen bei der ECMO-Implantation und dem Gerinnungsmanagement nach Implantation beinhaltet.

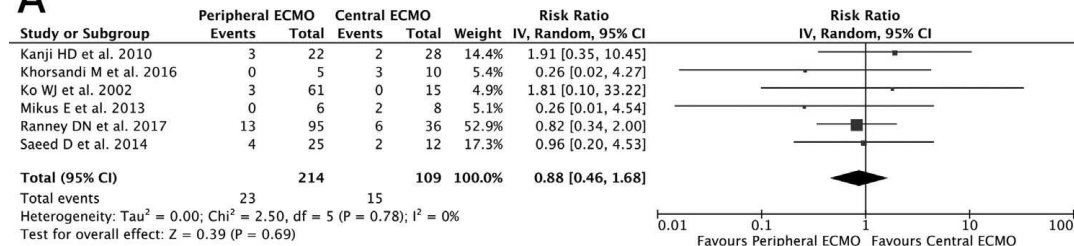
Eine weitere mögliche Komplikation ist ein akuter Anstieg der renalen Retentionsparameter während ECMO Therapie. Aubron et al. beschreiben das Auftreten eines akuten Nierenversagen in mehr als 30% der VA-ECMO Patienten [110]. Ein kontinuierliches Nierenersatzverfahren ist die Methode der Wahl zur Therapie des akuten Nierenversagens. Dieses kann sowohl direkt in den ECMO Kreislauf angeschlossen werden, als auch separat über einen alternativen Zugangsweg erfolgen [111]. In unserer Studie erfolgen alle Dialysen über einen zusätzlichen Dialyseschenkel. Ein Vorteil der VA-ECMO Therapie ist die generelle Verbesserung der Organperfusion, so auch der Nieren. Andererseits bedingen die schnellen Kreislauffluktuationen eine Störung der Nierendurchblutung und der Autoregulation der Niere, welche zu einem akuten Nierenversagen führen können. Darüber hinaus führt der Kontakt des Patientenbluts mit Fremdmaterialien wie den Kanülen der ECMO zu einer systemischen Inflammationsreaktion, welche eine bereits eingeschränkte Nierenfunktion weiter verschlechtern kann [112]. In unserer Patientenkohorte war keine Gruppe signifikant öfter auf eine Dialyse angewiesen. ( $p=0,427$ ). 43 der 133 Patienten (32 %) benötigen eine Nierenersatztherapie, davon 13 der 45 zentral Kanülierten und 30 der 88 peripher Kanülierten. Dies war etwas geringer als in der Metaanalyse von Biancari et al. (47,1%) und durch den höheren Anteil der antegrad perfundierten Patienten zu erklären. Das Serumlaktat ist ein Marker der Gewebhypoxie und mit einer höheren Mortalität bei kritisch erkrankten Patienten assoziiert. Es konnte kein Unterschied in den Serumlactatwerten der zentral kanülierten und der peripher kanülierten Patienten festgestellt werden

( $p=0,226$ ). Rastan et al. konnten einen signifikanten Mortalitätsunterschied bei Serumlaktatwerten über 10 mmol pro Liter feststellen [4]. Somit lässt sich vermuten, dass ein höherer Lactatspiegel mit einem schlechteren Patientenzustand vergesellschaftet ist und ein Indikator für ein reduziertes Intrahospitalüberleben bei ausgeprägtem kardiogenem Schock sein kann. [96]. Hinsichtlich der maximal verwendeten Inotropikadosierung wurde kein Unterschied in den Gruppen der zentral oder peripher kanülierten Postkardiotomiepatienten gefunden. Dies ist zum einen erklärbar durch die Schwere der Erkrankung der Patienten und die Ultima Ratio Entscheidung zur ECMO, zum anderen ist die Hypothese, dass ein Zugang weniger Inotropika im Verlauf benötigt vermutlich nur mit einer größeren Patientenzahl belegbar. Die arterielle Kanülierungstechnik stellt in der Würzburger Patientengruppe keinen Faktor mit Einfluss auf das Serumlaktat dar. Bei der VA-ECMO Therapie kommt es häufiger zu einer linksventrikulären Dilatation. Diese kann zu einer Abnahme der Wandspannung, myokardialer Ischämie, Lungenödem und Rückfluss über die Mitralklappe führen und somit die linksventrikuläre Auswurfraction verringern. Bei der femoralen Kanülierung fließt Blut aus der VA-ECMO retrograd gegen die Flussrichtung des linken Ventrikels und erhöht somit die linksventrikuläre Nachlast. Es besteht die Möglichkeit, die linksventrikuläre Nachlast mittels IABP zu senken. Dies führt jedoch nicht zu einem Remodelling der LV-Dilatation. In unserer Patientenkohorte wurde eine IABP Kanülierung unabhängig von der Zugehörigkeit zu peripherer oder zentraler Gruppe durchgeführt. Zur linksventrikulären Drainage wurde entweder eine Impella oder eine direkte chirurgische Drainage über eine Apex-Kanüle genutzt. Der Bedarf an zusätzlicher Unterstützung durch eine Impella Pumpe war in der Gruppe der peripher kanülierten Patienten signifikant erhöht ( $p=0,045$ ). Eine thorakale aortale Kanülierung bietet in unserer Beobachtungsstudie Vorteile bezüglich einer geringeren Rate an Komplikationen, beansprucht weniger Personal- und Materialressourcen, als die periphere Kanülierung durch weniger Revisionseingriffe an der Kanüle, geringeren Transfusionsbedarf, seltenerer zusätzliche Kanülen für eine linksventrikuläre Entlastung und periphere Extremitätenperfusion. Dennoch konnte in dieser Studie

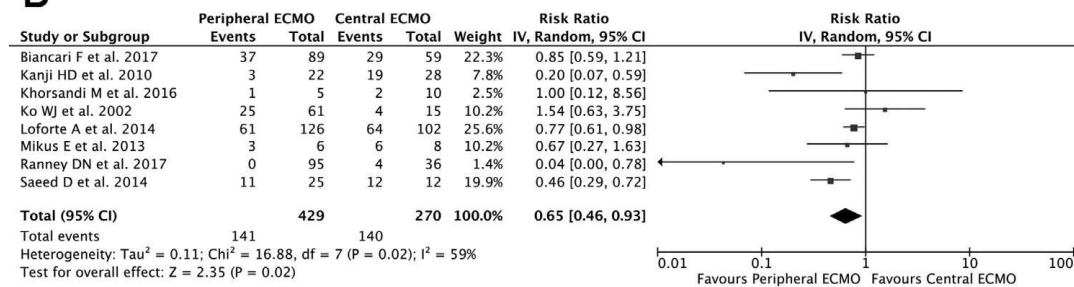
nicht gezeigt werden, dass die zentrale Kanülierung einen Vorteil bezüglich der Mortalität der VA-ECMO Patienten bietet.

**Tabelle 10.** Unterschiede der Komplikationen bei zentral und peripher Kanülierten in der Metaanalyse von Raffa et al. [10]

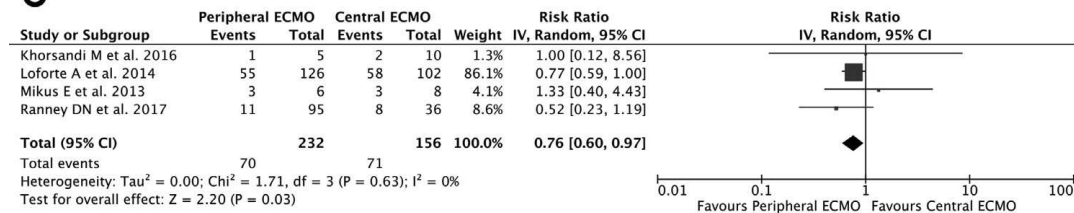
**A**



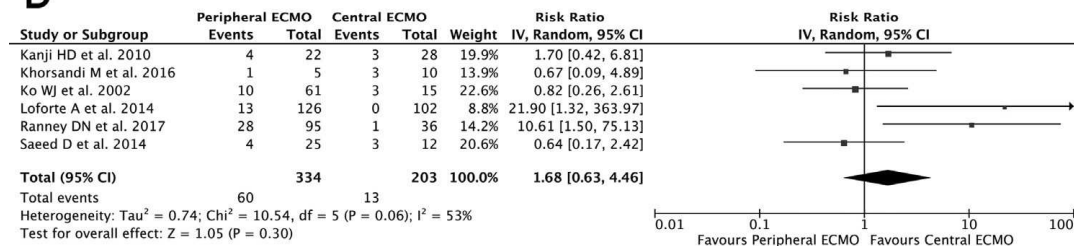
**B**



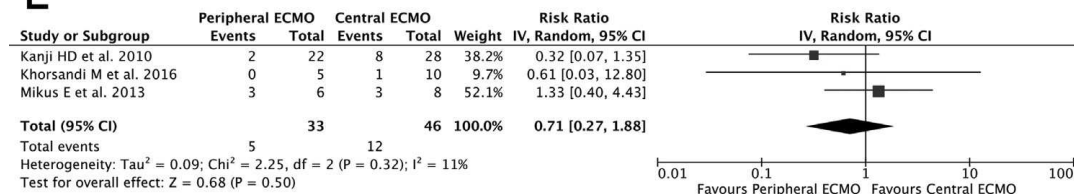
**C**



**D**



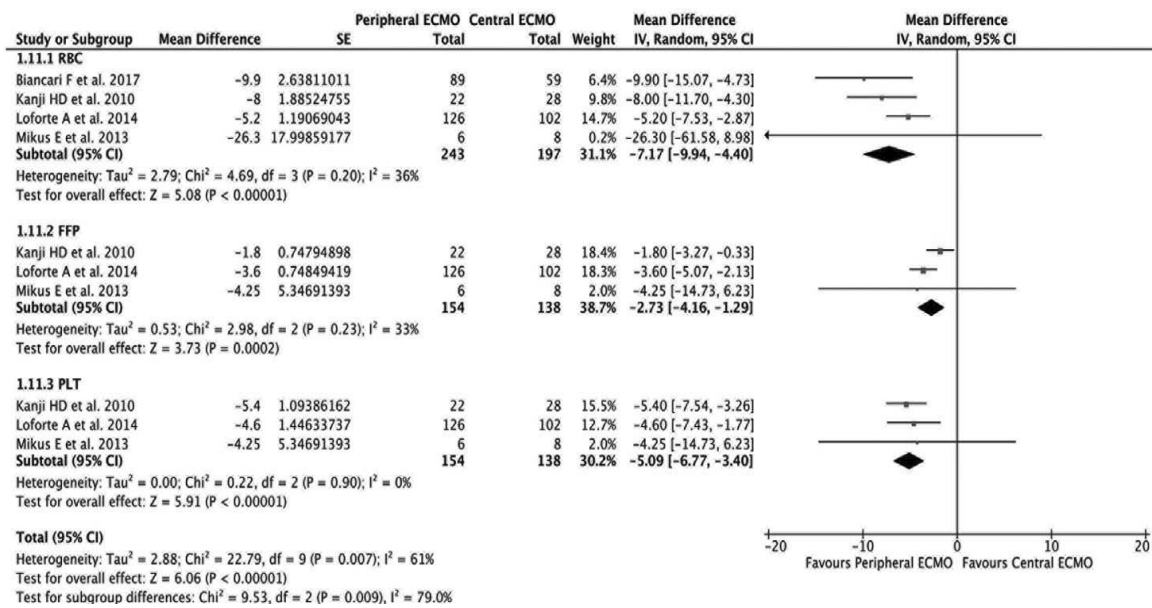
**E**



**Tabelle 10.** Forest Plot der die Unterschiede der Komplikationen bei zentral und peripher Kanülierten darstellt bezogen auf A) Neurologische Komplikationen, B) Reoperation aufgrund

einer Blutung, C) Hämodialysebedarf, D) Leistenkomplifikationen, E) Sepsis. (CI Konfidenz Intervall; IV Inverse Varianz; RR Risiko Ratio) [10]

**Tabelle 11.** Signifikante Unterschiede der Komplikationen bei zentral und peripher Kanülierten in der Metaanalyse von Raffa et al. [10]



**Tabelle 11.** Forest Plot der die signifikanten Unterschiede der Komplikationen bei zentral und peripher Kanülierten darstellt bezogen auf 1.11.1 Transfusionen von Erythrozytenkonzentrate, 1.11.2 Plasmakonzentrate, 1.11.3. Thrombozytenkonzentrate. (CI Konfidenz Intervall; IV Inverse Varianz; RR Risiko Ratio) [10]

#### 4.4. Ausblick

Aufgrund der demographischen Entwicklung in einer alternden Gesellschaft bezieht sich diese Arbeit auf ein Patientenkollektiv, in dem ein Alter über 75 Jahre in die Auswertung bewusst integriert wurde. Dieses Patientenkollektiv entspricht dem gegenwärtigen und in den kommenden Jahren zunehmenden Alltag der Herzchirurgie. In folgenden Arbeiten gilt es zu überlegen die Kohorte auf weitere Altersgruppen, z.B. über 80 jährige Patienten auszuweiten. Im Hinblick auf die Morbidität und Mortalität der ECMO-therapierten Patientengruppe gilt eine optimierte best supportive care im perioperativen Umfeld als entscheidender Einfluss auf die Intrahospitalmortalität. Stand Juni 2020 existierte kein Follow-Up der entlassenen ECMO- Patienten nach Krankenhausentlassung, dies wäre ein Ansatz für weitere Forschung. Insbesondere das Erfassen der neurologischen Auswirkungen durch die ECMO Therapie wäre eine relevante Thematik Bezüglich des klinischen Outcomes wurden zwar Morbiditäten erfasst, die sich als Komplikationen der Therapie ergeben haben, ein Score der Lebensqualität fehlt aber bislang. Prospektive Studien zu Qualität der Reanimation und long-time-follow-up zu Lebensqualität, Komplikationen und neurologischem Outcome sollten folgen.

## 5. Zusammenfassung

Es wurden 133 Patienten mit VA-ECMO Therapie nach kardiogenem Schock im Zeitraum zwischen 01/2009 und 07/2016 in der Klinik für Herz, Thorax,- und thorakale Gefäßchirurgie des Unisveritätsklinikums Würzburg dahingehend untersucht, ob sich die intrahospitale Mortalität in der Gruppe der zentral kanülierten Patienten von der der peripher kanülierten Patienten unterscheidet. Zudem wurden Unterschiede der präoperativen Charakteristika und postoperativen Komplikationen erfasst und ausgewertet. Bei nicht signifikant unterschiedlicher intrahospitaler Mortalität, bietet der zentrale ECMO-Zugang den Vorteil einer signifikant geringeren Komplikationsrate bezüglich der Häufigkeit lokaler Blutungen am Kanülierungsort, der Menge an benötigten Erythrozytenkonzentraten, des Auftretens des Harlekin Syndrom und dem Bedarf der linksventrikulären Entlastung mittels einer Impella Pumpe. So trat das Harlekin Syndrom in der P-Gruppe in 13 Fällen auf, jedoch in keinem Fall innerhalb der Z-Gruppe ( $p=0,003$ ). Der Transfusionsbedarf an Erythrozytenkonzentraten war in der Z-Gruppe ebenfalls niedriger (Z-Gruppe:  $10,8\pm 10,2$  vs. P-Gruppe:  $14,4\pm 10,1$ ;  $p=0,005$ ). Die Thrombozytenkonzentrattransfusionen zeigten ebenfalls einen Trend zugunsten der zentralen Kanülierung (Z-Gruppe:  $1,7\pm 2,3$  vs. P-Gruppe:  $2,5\pm 2,9$ ;  $p=0,123$ ). Die Entlastung des linken Ventrikels mithilfe einer Impella Pumpe war bei 15 Patienten der P-Gruppe notwendig und nur bei einem Patienten der Z-Gruppe ( $17,0\%$  vs  $2,2\%$ ,  $p=0,045$ ). Die Anzahl der Schlaganfälle, Nierenversagen und peripheren Ischämien waren ähnlich. Ebenso zeigten die Gruppen keine Unterschiede bezüglich der Weaningraten ( $62,2\%$  vs.  $53,4\%$ ,  $p=0,858$ ), sowie des Intrahospitalgesamtüberlebens ( $22,1\%$  vs  $30,7\%$ ,  $p=0,471$ ).

Es kann gefolgert werden, dass eine thorakale aortale Kanülierung eine geringere Rate an Komplikationen aufweist, weniger Personal- und Materialressourcen beansprucht, bedingt durch weniger Revisionseingriffe, reduzierten Transfusionsbedarf, weniger zusätzliche Kanülen für eine linksventrikuläre



Entlastung und periphere Extremitätenperfusion. Jedoch bietet die zentrale Kanülierung keinen Vorteil bezüglich der Mortalität.

Die retrospektiven Daten sprechen für einen Vorteil des zentralen Zugangs. Hinsichtlich der Mortalität bestätigt dies auch der Vergleich mit der Metaanalyse von Raffa et al. aus dem Jahr 2019. [10] Bezüglich der postoperativen Komplikationen ergeben sich jedoch Unterschiede in unserem Patientenkollektiv, in dem die zentrale Kanülierung mit geringeren Komplikationen verbunden war. Möglicherweise ist dies auf die häufige Verwendung der zentralen ECMO Kanülierung und entsprechend hohe Erfahrungswerte mit dieser zurückzuführen. Insbesondere bei Kardiotomiepatienten, die bereits intraoperativ die Zugangswege des kardiopulmonalen Bypass aufweisen, kann die zentrale Kanülierung mit ihrem antegraden Fluss eine bessere linksventrikuläre Drainage bieten. Dies zeigt sich an einer geringeren Rate an Harlekin Syndromen. Insgesamt muss die vorwiegend retrospektive Datenlage und das auch in der Metaanalyse von Raffa et al. inhomogenem Patientenkollektiv mit geringer Patientenzahl der einbezogenen Studien limitierend erwähnt werden. Diese Ergebnisse sollten im Rahmen größerer multizentrischer Studien oder einer Registerstudie überprüft werden.

## 6. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

**Abbildung 1.** Berechnung des logistischen Euroscores II mittels Euroscore Calculator (Version 3/10/11) modifiziert nach [46].

**Abbildung 2.** Schematische Darstellung des femo-femoralem Anschlusses der ECLS. Sowohl der arterielle als auch der venöse Schenkel der va-ECMO sind über die rechte Leiste implantiert.

Mit freundlicher Genehmigung von Maquet Cardiopulmonary AG (Rastatt, Deutschland).

**Abbildung 3.** Schematische Darstellung des Anschlusses der ECLS. Der arterielle Schenkel ist in der A. subclavia implantiert, der venöse Schenkel der va-ECMO in der rechten V. femoralis implantiert. Mit freundlicher Genehmigung von Maquet Cardiopulmonary AG (Rastatt, Deutschland).

**Abbildung 4:** Wasserscheidenphänomen (Harlekin Syndrom) aufgrund einer peripheren VA-ECMO Therapie. Der antegrade Blutfluss (niedriger Kontrast) aus dem Herzen konkurriert mit dem retrograden Blutfluss (hoher Kontrast) aus der VA-ECMO. Bild A Sagital oblique maximum intensity projection (MIP), Bild B Coronal oblique MIP, Bild C transversal. Die Kleine Pfeile bezeichnen die Grenzzonen der Wasserscheide. Die großen Pfeile bezeichnen den Konkurrenzfluss der supraaortalen Halsgefäße [6].

**Abbildung 5.** Häufigkeiten der Komplikationen abhängig vom Kanülierungsort zentral und peripher

**Abbildung 6.** Kaplan Meier Intrahospital Überlebenskurve abhängig vom Kanülierungsort

**Abbildung 7.** Overall Survival der untersuchten Gesamtpopulation

**Tabelle 1.** NYHA Stadien

**Tabelle 2.** Übersicht der häufigsten ECLS Systeme

**Tabelle 3.** Differenziertes Gerinnungsmanagement bei Einsatz einer va- ECMO zur Verhinderung thrombembolischer Ereignisse und Blutungskomplikationen

**Tabelle 4.** Inotrope und Vasoaktive Substanzen während der venoarteriellen extracorporalen Membranoxygenierung

**Tabelle 5.** Erhobene Demographische und postoperative Daten der Studienpopulation

**Tabelle 6.** Demographische und klinische Daten der Studienpopulation

**Tabelle 7.** Postoperative Daten mit primären, sekundären Endpunkten und Komplikationen

**Tabelle 8.** Würzburger Postoperative Daten mit primären, sekundären Endpunkten und Komplikationen im Vergleich zur Meta-Analyse von Biancari et al. (2018)

**Tabelle 9.** Vergleich der Intrahospitalmortalität zentral und peripher Kanülierter Patienten aus der Meta-Analyse von Raffa et al. (2019)

**Tabelle 10.** Unterschiede der Komplikationen bei zentral und peripher Kanülierten in der Metaanalyse von Raffa et al. [10]

**Tabelle 11.** Signifikante Unterschiede der Komplikationen bei zentral und peripher Kanülierten in der Metaanalyse von Raffa et al. [10]

## 7. Literaturverzeichnis

1. Goldberg, R.J., et al., *Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective*. *Circulation*, 2009. **119**(9): p. 1211-9.
2. Bartlett, R.H., et al., *Extracorporeal life support: the University of Michigan experience*. *JAMA*, 2000. **283**(7): p. 904-8.
3. Fukuhara, S., et al., *Contemporary mechanical circulatory support therapy for postcardiotomy shock*. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **64**(4): p. 183-91.
4. Rastan, A.J., et al., *Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2010. **139**(2): p. 302-11, 311 e1.
5. Thiagarajan, R.R., et al., *Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016*. *ASAIO J*, 2017. **63**(1): p. 60-67.
6. Napp, L.C., C. Kuhn, and J. Bauersachs, *ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock*. *Herz*, 2017. **42**(1): p. 27-44.
7. Stub, D., et al., *Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial)*. *Resuscitation*, 2015. **86**: p. 88-94.
8. Napp, L.C., et al., *Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults*. *Clin Res Cardiol*, 2016. **105**(4): p. 283-96.
9. Kagawa, E., et al., *Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiac arrest?: rapid-response extracorporeal membrane oxygenation and intra-arrest percutaneous coronary intervention*. *Circulation*, 2012. **126**(13): p. 1605-13.
10. Raffa, G.M., et al., *Meta-Analysis of Peripheral or Central Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postcardiotomy and Non-Postcardiotomy Shock*. *Ann Thorac Surg*, 2019. **107**(1): p. 311-321.
11. Frenckner, B., *Extracorporeal membrane oxygenation: a breakthrough for respiratory failure*. *J Intern Med*, 2015. **278**(6): p. 586-98.
12. Zangrillo, A., et al., *A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation*. *Crit Care Resusc*, 2013. **15**(3): p. 172-8.
13. Gibbon, J.H., Jr., *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. *Minn Med*, 1954. **37**(3): p. 171-85; passim.
14. Kennedy, J.H., *The role of assisted circulation in cardiac resuscitation*. *JAMA*, 1966. **197**(8): p. 615-8.
15. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. *N Engl J Med*, 1972. **286**(12): p. 629-34.
16. Bartlett, R.H., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1976. **22**: p. 80-93.
17. Kolobow, T., et al., *Control of breathing using an extracorporeal membrane lung*. *Anesthesiology*, 1977. **46**(2): p. 138-41.

18. Gattinoni, L., et al., *Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure*. JAMA, 1986. **256**(7): p. 881-6.
19. Larm, O., R. Larsson, and P. Olsson, *A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue*. Biomater Med Devices Artif Organs, 1983. **11**(2-3): p. 161-73.
20. Pham, T., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(3): p. 276-85.
21. Sihler, K.C. and P.K. Park, *Extracorporeal membrane oxygenation in the context of the 2009 H1N1 influenza A pandemic*. Surg Infect (Larchmt), 2011. **12**(2): p. 151-8.
22. Miller-Davis, C., S. Marden, and N.K. Leidy, *The New York Heart Association Classes and functional status: what are we really measuring?* Heart Lung, 2006. **35**(4): p. 217-24.
23. Kalathiya, R.J., et al., *Cardiac Index Declines During Long-Term Left Ventricular Device Support*. Artif Organs, 2016. **40**(12): p. 1105-1112.
24. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 891-975.
25. Oeing, C.U., C. Tschope, and B. Pieske, *[The new ESC Guidelines for acute and chronic heart failure 2016]*. Herz, 2016. **41**(8): p. 655-663.
26. Bello, N.A., et al., *Influence of previous heart failure hospitalization on cardiovascular events in patients with reduced and preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2014. **7**(4): p. 590-5.
27. Bennett, J.A., et al., *Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease*. Heart Lung, 2002. **31**(4): p. 262-70.
28. Schmidt, M., et al., *Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score*. Eur Heart J, 2015. **36**(33): p. 2246-56.
29. Vaccarino, V., et al., *Sex differences in hospital mortality after coronary artery bypass surgery: evidence for a higher mortality in younger women*. Circulation, 2002. **105**(10): p. 1176-81.
30. Stanhewicz, A.E., M.M. Wenner, and N.S. Stachenfeld, *Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2018.
31. Farley, T.M., J. Collins, and J.J. Schlesselman, *Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective*. Contraception, 1998. **57**(3): p. 211-30.
32. Report, W.T., *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
33. Wilson, P.W., et al., *Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity*. Circulation, 2008. **118**(2): p. 124-30.

34. Bansal, N., et al., *Blood Pressure and Risk of Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis: The CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort)*. Hypertension, 2017. **70**(2): p. 435-443.
35. Vadakedath, S. and V. Kandi, *Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure*. Cureus, 2017. **9**(8): p. e1603.
36. Liakopoulos, V., et al., *Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature*. Oxid Med Cell Longev, 2017. **2017**: p. 3081856.
37. Vashishtha, D., et al., *Relation Between Calcified Atherosclerosis in the Renal Arteries and Kidney Function (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)*. Am J Cardiol, 2017.
38. Warren, J., et al., *Incidence and impact of acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes treated with coronary artery bypass grafting: Insights from the Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) and Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy (ACUITY) trials*. Am Heart J, 2016. **171**(1): p. 40-7.
39. Bansal, N., et al., *Outcomes Associated With Left Ventricular Assist Devices Among Recipients With and Without End-stage Renal Disease*. JAMA Intern Med, 2018. **178**(2): p. 204-209.
40. Kianoush, S., et al., *Association Between Smoking and Serum GlycA and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)*. J Am Heart Assoc, 2017. **6**(8).
41. Farha, S., et al., *Pulmonary arterial hypertension treatment with carvedilol for heart failure: a randomized controlled trial*. JCI Insight, 2017. **2**(16).
42. Gori, M., et al., *Strategy to identify subjects with diabetes mellitus more suitable for selective echocardiographic screening: The DAVID-Berg study*. Int J Cardiol, 2017.
43. Alonso, N., et al., *Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers*. Cardiovasc Diabetol, 2016. **15**(1): p. 151.
44. Paquette, M., et al., *Cardiovascular disease in familial hypercholesterolemia: Validation and refinement of the Montreal-FH-SCORE*. J Clin Lipidol, 2017.
45. Sinning, D. and U. Landmesser, *[Dyslipidemias : Diagnostics and management]*. Herz, 2017.
46. Nashef, S.A., et al., *EuroSCORE II*. Eur J Cardiothorac Surg, 2012. **41**(4): p. 734-44; discussion 744-5.
47. Olsson, K.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation*. Am J Transplant, 2010. **10**(9): p. 2173-8.
48. Jung, C., et al., *Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation*. Clin Res Cardiol, 2016. **105**(3): p. 196-205.
49. Jaski, B.E., et al., *A 20-year experience with urgent percutaneous cardiopulmonary bypass for salvage of potential survivors of refractory cardiovascular collapse*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **139**(3): p. 753-7 e1-2.
50. Werdan, K., et al., *Mechanical circulatory support in cardiogenic shock*. Eur Heart J, 2014. **35**(3): p. 156-67.

51. de Lange, D.W., M.A. Sikma, and J. Meulenbelt, *Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of poisoned patients*. Clin Toxicol (Phila), 2013. **51**(5): p. 385-93.
52. Ferrari, M., P. Kruzliak, and K. Spiliopoulos, *An insight into short- and long-term mechanical circulatory support systems*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(2): p. 95-111.
53. Brodie, D. and M. Bacchetta, *Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults*. N Engl J Med, 2011. **365**(20): p. 1905-14.
54. Banfi, C., et al., *Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques*. J Thorac Dis, 2016. **8**(12): p. 3762-3773.
55. 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.
56. Javidfar, J., et al., *Use of bicaval dual-lumen catheter for adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(6): p. 1763-8; discussion 1769.
57. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
58. Mebazaa, A., et al., *Clinical review: practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery*. Crit Care, 2010. **14**(2): p. 201.
59. Field, M.L., et al., *Open and closed chest extrathoracic cannulation for cardiopulmonary bypass and extracorporeal life support: methods, indications, and outcomes*. Postgrad Med J, 2006. **82**(967): p. 323-31.
60. Kustermann, J., et al., *[Acute respiratory distress syndrome and septic cardiomyopathy : successful application of veno-venoarterial extracorporeal membrane oxygenation]*. Anaesthesist, 2013. **62**(8): p. 639-43.
61. Hoepfer, M.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation watershed*. Circulation, 2014. **130**(10): p. 864-5.
62. Choi, J.H., et al., *Application of veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation in differential hypoxia*. Multidiscip Respir Med, 2014. **9**(1): p. 55.
63. Hou, X., et al., *Superior vena cava drainage improves upper body oxygenation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in sheep*. Crit Care, 2015. **19**: p. 68.
64. Ius, F., et al., *Veno-veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure with severe haemodynamic impairment: technique and early outcomes*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **20**(6): p. 761-7.
65. Cheng, A., M.F. Swartz, and H.T. Massey, *Impella to unload the left ventricle during peripheral extracorporeal membrane oxygenation*. ASAIO J, 2013. **59**(5): p. 533-6.
66. Pappalardo, F., et al., *Concomitant implantation of Impella(R) on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock*. Eur J Heart Fail, 2016.

67. Thiele, H., et al., *Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock*. N Engl J Med, 2012. **367**(14): p. 1287-96.
68. Zeymer, U., et al., *Intra-aortic balloon pump in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results of the ALKK-PCI registry*. Clin Res Cardiol, 2013. **102**(3): p. 223-7.
69. Gass, A., et al., *Peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in combination with intra-aortic balloon counterpulsation in patients with cardiovascular compromise*. Cardiology, 2014. **129**(3): p. 137-43.
70. Aso, S., et al., *The Effect of Intraaortic Balloon Pumping Under Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation on Mortality of Cardiogenic Patients: An Analysis Using a Nationwide Inpatient Database*. Crit Care Med, 2016. **44**(11): p. 1974-1979.
71. Roehm, B., A.R. Vest, and D.E. Weiner, *Left Ventricular Assist Devices, Kidney Disease, and Dialysis*. Am J Kidney Dis, 2018. **71**(2): p. 257-266.
72. Slaughter, M.S., *Long-term continuous flow left ventricular assist device support and end-organ function: prospects for destination therapy*. J Card Surg, 2010. **25**(4): p. 490-4.
73. Keenan, J.E., et al., *Early Experience with a Novel Cannulation Strategy for Left Ventricular Decompression during Nonpostcardiotomy Venoarterial ECMO*. ASAIO J, 2016. **62**(3): p. e30-4.
74. Javidfar, J., et al., *Subclavian artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*. ASAIO J, 2012. **58**(5): p. 494-8.
75. Hahn, R.T., et al., *Guidelines for performing a comprehensive transesophageal echocardiographic examination: recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists*. Anesth Analg, 2014. **118**(1): p. 21-68.
76. Tagarakis, G.I. and N.B. Tsilimingas, *Heparin-coated extracorporeal circulation systems in heart surgery*. Recent Pat Cardiovasc Drug Discov, 2009. **4**(3): p. 177-9.
77. Mielck, F. and M. Quintel, *Extracorporeal membrane oxygenation*. Curr Opin Crit Care, 2005. **11**(1): p. 87-93.
78. awmf.org, *S3-Leitlinie zur intensivmedizinischen Versorgung herzchirurgischer Patienten Hämodynamisches Monitoring und Herz-Kreislauf*. 2017.
79. Mothes, H., et al., *Acute mesenteric ischemia following cardiovascular surgery--A nested case-control study*. Int J Surg, 2016. **26**: p. 79-85.
80. Ritter, S., A. Rudiger, and M. Maggiorini, *Transpulmonary thermodilution-derived cardiac function index identifies cardiac dysfunction in acute heart failure and septic patients: an observational study*. Crit Care, 2009. **13**(4): p. R133.
81. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
82. al., S.e., *Grundzüge der Katecholamintherapie*. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2000-10848>, 2000.



83. Jorgensen, K., et al., *Effects of levosimendan on left ventricular relaxation and early filling at maintained preload and afterload conditions after aortic valve replacement for aortic stenosis*. *Circulation*, 2008. **117**(8): p. 1075-81.
84. Tagarakis, G.I. and N.B. Tsilimingas, *Levosimendan for heart-operated patients: what is the state of the art?* *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 2009. **4**(1): p. 22-4.
85. Bragadottir, G., B. Redfors, and S.E. Ricksten, *Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study*. *Crit Care Med*, 2013. **41**(10): p. 2328-35.
86. Affronti, A., et al., *Levosimendan may improve weaning outcomes in venoarterial ECMO patients*. *ASAIO J*, 2013. **59**(6): p. 554-7.
87. Russell, J.A., *Bench-to-bedside review: Vasopressin in the management of septic shock*. *Crit Care*, 2011. **15**(4): p. 226.
88. Cheng, R., et al., *Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients*. *Ann Thorac Surg*, 2014. **97**(2): p. 610-6.
89. Alhussein, M., et al., *Ventricular Thrombosis Post-Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*. *Circ Heart Fail*, 2017. **10**(2).
90. Aweid, O., et al., *Systematic review and recommendations for intracompartmental pressure monitoring in diagnosing chronic exertional compartment syndrome of the leg*. *Clin J Sport Med*, 2012. **22**(4): p. 356-70.
91. Bisdas, T., et al., *Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **92**(2): p. 626-31.
92. Rupperecht, L., et al., *Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation*. *Heart Lung Vessel*, 2015. **7**(4): p. 320-6.
93. Napp, L.C., et al., *Heart against veno-arterial ECMO: Competition visualized*. *Int J Cardiol*, 2015. **187**: p. 164-5.
94. Thudium, M., et al., *Cerebral Function and Perfusion during Cardiopulmonary Bypass: A Plea for a Multimodal Monitoring Approach*. *Heart Surg Forum*, 2018. **21**(1): p. E028-E035.
95. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. *Crit Care Med*, 2003. **31**(4): p. 1250-6.
96. Kim, H., et al., *Efficacy of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in acute myocardial infarction with cardiogenic shock*. *Resuscitation*, 2012. **83**(8): p. 971-5.
97. Newman, M.F., et al., *Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(6): p. 395-402.
98. Prasongsukarn, K. and M.A. Borger, *Reducing cerebral emboli during cardiopulmonary bypass*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2005. **9**(2): p. 153-8.
99. Griep, R.B. and G. Di Luozzo, *Hypothermia for aortic surgery*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013. **145**(3 Suppl): p. S56-8.
100. Bourbon, A., et al., *The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004. **26**(5): p. 932-8.

101. Biancari, F., et al., *Meta-Analysis of the Outcome After Postcardiotomy Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2018. **32**(3): p. 1175-1182.
102. Khorsandi, M., et al., *Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. J Cardiothorac Surg, 2017. **12**(1): p. 55.
103. Nicolini, F., et al., *The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes*. Biomed Res Int, 2014. **2014**: p. 736298.
104. Whitman, G.J., *Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of postcardiotomy shock*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **153**(1): p. 95-101.
105. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration*. BMJ, 2009. **339**: p. b2700.
106. Ranney, D.N., et al., *Central Cannulation as a Viable Alternative to Peripheral Cannulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2017. **29**(2): p. 188-195.
107. Panholzer, B., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in adults: an analysis of differences between survivors and non-survivors*. Perfusion, 2017. **32**(6): p. 495-500.
108. Hebert, P.C., et al., *A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group*. N Engl J Med, 1999. **340**(6): p. 409-17.
109. Mikus, E., et al., *CentriMag venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support as treatment for patients with refractory postcardiotomy cardiogenic shock*. ASAIO J, 2013. **59**(1): p. 18-23.
110. Aubron, C., et al., *Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study*. Crit Care, 2013. **17**(2): p. R73.
111. Yetimakman, A.F., et al., *Continuous Renal Replacement Therapy Applications on Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuit*. Indian J Crit Care Med, 2017. **21**(6): p. 355-358.
112. Mc, I.R.B., et al., *Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine*. Lab Invest, 2010. **90**(1): p. 128-39.

## 8. Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich keine Unterstützungsleistungen erhalten. Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorliegenden Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten beachte und umsetze.

Würzburg, den 03. Juni 2020 Unterschrift: .....







