

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



**Risikofaktoren der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung bei  
Post-Kardiotomie-Patienten**

**Inauguraldissertation**  
  
zur Erlangung der Doktorwürde der  
**Medizinischen Fakultät**  
der  
**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**  
vorgelegt von  
**Felix von Bosse**  
aus Würzburg

**Würzburg, Oktober 2021**

**Referent:** apl. Prof. Dr. med. I. Aleksic  
**Korreferent:** Univ.-Prof. Dr. med. T. Wurmb  
**Dekan:** Prof. Dr. med. M. Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 22.02.2022

**Der Promovend ist Zahnarzt**

*Für*

*Meine Eltern: Udo & Britta,  
meine Schwestern: Kira & Allegra,  
meine Freundin Elena  
&  
die „Family“*

*Danke für eure Unterstützung!*



# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung .....</b>	<b>9</b>
1.1 Einführung .....	8
1.1.1 Begriffserklärung .....	8
1.1.2 Geschichte der Herz-Lungen-Maschine .....	9
1.1.3 Aktuelle Entwicklung .....	10
1.2 Handhabung .....	12
1.2.1 Va-ECMO und vv-ECMO .....	12
1.2.2 Vor- und Nachteile der beiden Systeme .....	12
1.3 Indikationen und Kontraindikationen der ECMO-Implantation .....	14
1.3.1 Pathophysiologie .....	14
1.3.2 Indikationen .....	15
1.3.2.1 Indikationen laut ELSO-Leitlinie 2017 .....	15
1.3.2.2 Kardiale Unterstützung .....	15
1.3.3 Kontraindikationen .....	16
1.3.4 Herausforderung im klinischen Alltag .....	17
1.4 ECLS – Equipment .....	17
1.4.1 Komponenten .....	17
1.4.1.1 Oxygenatoren .....	17
1.4.1.2 Pumpen .....	18
1.4.1.3 Weitere Komponenten .....	20
1.4.2 Procedere .....	21
1.4.2.1 Oberflächenbeschichtung .....	21
1.4.2.2 Priming des Kreislaufs .....	22
1.4.2.3 Zentrale und periphere arterielle Kanülierung .....	22
1.4.2.4 Venöser vaskulärer Zugang .....	24
1.4.2.5 Blutfluss .....	24
1.5 Patientenmanagement während ECLS .....	25
1.5.1 Antikoagulation .....	25
1.6 Komplikationen während ECLS .....	26
1.6.1 Patientenbezogene Komplikationen .....	26
1.6.1.1 Antikoagulation .....	26
1.6.1.2 Extremitätenischämien .....	26
1.6.1.3 Sepsis .....	27
1.6.1.4 Nieren- oder anderes Organversagen .....	27
1.6.1.5 Neurologie .....	27
1.6.1.6 Harlekin-Syndrom .....	28
1.6.2 Systembezogene Komplikationen .....	28
1.7 Weaning vom System .....	29
1.8 Dekanülierung und Ausbau des Systems .....	29

<b>Fragestellung .....</b>	<b>30</b>
<b>Material und Methodik .....</b>	<b>31</b>
3.1 Studienaufbau und Patientenselektion (Nr. Ethikvotum: 2020050704).....	31
3.2 Methodik .....	32
3.2.1 Konzept des ECMO-Managements der Klinik .....	32
3.2.2 Datenmanagement .....	33
3.3 Statistische Analyse.....	34
3.3.1 Endpunkte.....	34
3.3.2 Deskriptive Statistik .....	35
3.3.3 Vorgehensweise der statistischen Datenanalyse .....	35
3.3.4 Multivariate Analyse .....	35
<b>Ergebnisse der Studie .....</b>	<b>37</b>
4.1 Patientenkollektiv und Outcome .....	37
4.1.1 Überlebende Patienten.....	37
4.1.2 Verstorbene Patienten .....	38
4.2 Präoperative Parameter .....	38
4.2.1 Geschlecht, Alter und BMI .....	38
4.2.2 NYHA-Stadium.....	39
4.2.3 Euroscore II .....	39
4.2.4 Links- bzw. rechtsventrikuläre Funktion .....	39
4.2.5 Bestehende Vorerkrankungen .....	40
4.2.6 Nikotinabusus .....	41
4.3 Operation .....	41
4.3.1 Notfälle.....	41
4.3.2 Art der Operation .....	42
4.3.2.1 Aortokoronarer Venenbypass.....	42
4.3.2.2 Herzklappenersatz .....	42
4.3.2.3 Kombinationseingriffe .....	42
4.3.2.4 Herztransplantation .....	43
4.3.2.5 Ersatz der Aorta ascendens .....	43
4.3.2.6 Sonstige operative Eingriffe .....	43
4.3.3 Operationsdauer .....	43
4.3.4 Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) .....	43
4.3.5 Dauer der extrakorporalen Zirkulation.....	44
4.3.6 Aortenabklemmzeit .....	44
4.3.7 Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) .....	44
4.4 Varianzanalyse der präinsertionell erhobenen Parameter .....	45
4.5 Während ECLS erhobene Parameter.....	46
4.5.1 Laborwerte .....	46

4.5.1.1	Laktat .....	46
4.5.1.2	Albumin .....	47
4.5.1.3	Bilirubin .....	48
4.5.1.4	C-reaktives Protein (CRP).....	49
4.5.1.5	Laktat Dehydrogenase .....	50
4.5.2	Blutbild und Gerinnung .....	50
4.5.2.1	Quick-Wert .....	50
4.5.2.2	Partielle Thromboplastinzeit .....	51
4.5.2.3	Antithrombin III .....	52
4.5.2.4	Fibrinogen nach Clauss .....	52
4.5.2.5	D-Dimere .....	53
4.5.2.6	Thrombozyten .....	54
4.6	Varianzanalyse der Laborparameter.....	55
4.7	ECMO-assoziierte Parameter .....	58
4.7.1	Kanülierung .....	58
4.7.1.1	Wechsel von peripher nach zentral .....	59
4.7.1.2	VA-VVA-VV-ECMO-Weaning .....	59
4.7.2	Blutsubstitution während ECMO .....	59
4.7.2.1	Erythrozytenkonzentrate .....	59
4.7.2.2	Thrombozytenkonzentrate.....	59
4.7.2.3	Humanalbumin .....	60
4.7.2.4	Antithrombin III .....	60
4.7.2.5	Fibrinogen .....	61
4.8	Zusätzlich eingesetzte Herzunterstützungssysteme .....	61
4.9	Dauer der unterstützenden Maßnahmen.....	62
4.9.1	Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.....	62
4.9.2	Beatmungsdauer .....	62
4.10	Reintubation .....	62
4.11	Dialyse.....	63
4.12	Reanimationspflichtigkeit .....	63
4.12.1	E-CPR.....	63
4.12.2	Intraoperativ .....	63
4.13	Multivariate Analyse der Parameter „IABP“ und „Dialyse“ .....	64
4.14	Komplikationen .....	64
4.14.1	Blutung .....	64
4.14.1.1	Intrathorakale Blutung.....	64
4.14.1.2	Blutung aus ECMO-Kanüle .....	65
4.14.2	Sepsis.....	65
4.14.3	Arterielle Embolie .....	65
4.14.4	HIT II.....	65
4.14.5	ECMO – Systemwechsel.....	65
4.14.6	Extremitätenischämie .....	66

4.14.7	Kompartmentsyndrom.....	66
4.14.8	Ischämien des Magen-Darm-Traktes .....	66
4.14.9	Explorative Laparotomie.....	66
4.14.10	Operative Resektion .....	66
4.15	Heparinisierung postoperativ .....	66
4.16	Fördermenge der Herzdrainage.....	67
<b>Diskussion .....</b>		<b>68</b>
5.1	Patientenkollektiv.....	68
5.2	X-Clamp .....	69
5.3	Scores .....	70
5.4	Laborparameter .....	72
5.4.1	Laktat.....	72
5.4.2	Albumin.....	72
5.4.3	Bilirubin .....	73
5.4.4	Weitere Parameter .....	73
5.4.5	Thrombozyten .....	74
5.5	Substitutionen.....	75
5.6	Komplikationen.....	75
5.7	Multivariate Analyse .....	76
<b>Limitationen der Studie .....</b>		<b>78</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>		<b>79</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>		<b>81</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>		<b>83</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>		<b>91</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>		<b>92</b>
<b>Lebenslauf .....</b>		<b>93</b>



# Einleitung

## 1.1 Einführung

### 1.1.1 Begriffserklärung

Mechanische Unterstützungssysteme für Herz- und Lunge sind aus der Intensivmedizin nicht mehr wegzudenken. „Extracorporal Life Support“ (ECLS) ist der Oberbegriff für extrakorporale Unterstützungssysteme von Herz und Lunge. Zum Einsatz kommen diese Therapieverfahren als letzte lebenserhaltende Maßnahmen bei Herz- und oder Lungenversagen und zählen deswegen zu den „Ultima-Ratio-Therapien“ [1, 2].

Die „Extracorporale Membrane Oxygenierung“ (ECMO) ist eine spezielle Form des ECLS. Heute werden jedoch, wie auch in der vorliegenden Arbeit, beide Bezeichnungen meist synonym verwendet.

Eingeteilt werden die kardiopulmonalen Unterstützungssysteme nach der Art des Systemeinbaus und der Verweildauer im bzw. am Patienten [3].

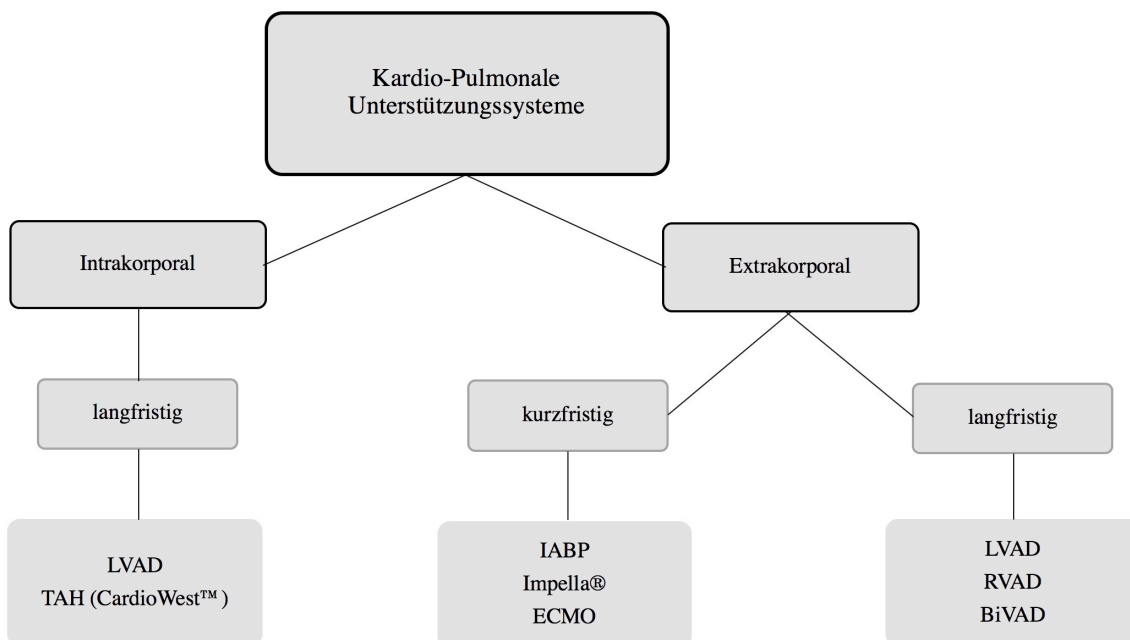


Abb. 1: Übersicht der verschiedenen Unterstützungssysteme von Herz und Lunge

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) zählt zu den kardiopulmonalen Kurzzeit-Unterstützungssystemen. Sie gleicht technisch gesehen einer vereinfachten Form der Herz-Lungen-Maschine und besteht im Wesentlichen aus einer den Blutfluss aufrechterhaltenden Pumpe, einem im System integrierten Oxygenator, der für die Sauerstoffanreicherung und Kohlenstoffdioxidbereinigung des Blutes verantwortlich ist, einer Kontrolleinheit und der zuführenden und abführenden Kanüle. Meist ist zusätzlich noch ein Wärmeaustauschgerät zur Temperaturregulation im System integriert [1, 4].

Es wird zwischen veno-venöser (vv) ECMO, vva (veno-venös-arterieller) und veno-arterieller (va) ECMO unterschieden: Die Kanülierung des Patienten kann bei isolierter Gasaustauschstörung rein venös erfolgen (vv-ECMO). Hierbei wird ein in Reihe zum venösen Kreislaufsystem geschalteter extrakorporaler Blutkreislauf geschaffen, die Lungenfunktion wird ersetzt bzw. unterstützt [1, 3, 4].

Bedarf es kardialer Unterstützung, wird venös und arteriell kanüliert (va-ECMO). So entsteht ein zum Körperkreislauf parallel geschalteter extrakorporaler Blutkreislauf. Sowohl die Lungenfunktion als auch die Herzfunktion kann hiermit teilweise kompensiert oder auch komplett ersetzt werden [1, 3, 4].

Zusätzlich zu der klassischen zweifach-Kanülierung gibt es weitere Kanülierungsmöglichkeiten: So sind des öfteren auch dreifach- (vva bzw. vaa) und in seltenen Fällen sogar vierfach- Kanülierungen (vvaa) im Einsatz [5].

### 1.1.2 Geschichte der Herz-Lungen-Maschine

Das Fundament extrakorporaler Unterstützungssysteme von Herz und Lunge legten John Gibbon Jr. und seine Frau Mary Gibbon, mit der von ihnen ab 1934 entwickelten Herz-Lungen-Maschine. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine blieb zunächst jedoch limitiert, da Hämolyse, Blutung und Luftembolien nach extrakorporaler Zirkulation von über einer Stunde meist im Multiorganversagen endeten [2].

Hauptursache für die während der extrakorporalen Zirkulation auftretenden Blutschäden war der direkte Kontakt des Blutes mit Sauerstoff. Um diese beiden Phasen voneinander zu trennen, kamen in den 1960er Jahren sogenannte Membranoxygenatoren auf den

Markt, in denen eine eingebaute Membran den direkten Kontakt von Gas und Blut unterbinden sollte.

1972 gelang es Hill et al. erstmals, die verlängerte extrakorporale Zirkulation über 72 Stunden hinweg erfolgreich zur Behandlung eines 24-jährigen post-Trauma Patienten mit akutem Atemwegssyndrom (ARDS) einzusetzen [6, 7].

Da die Membran der künstlichen Lunge das Einzigartige an dem Gerät darstellte, wurde die gesamte Technologie des verlängerten ECLS unter dem Akronym ECMO, für Extrakorporale Membranoxygenierung, bekannt [2].

Um einen internationalen Überblick über Effektivität und Fallzahlen der ECMO-Behandlungen möglich zu machen, wurde 1989 in Ann-Arbor-Michigan, USA die Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) gegründet [8, 9].

### 1.1.3 Aktuelle Entwicklung

Für den internationalen Aufschwung des Interesses an ECMO in den letzten 10 Jahren können insbesondere zwei Ursachen verantwortlich gemacht werden.

Zum einen waren dies die Ergebnisse der 2009 in Großbritannien veröffentlichten CESAR-Studie [10]. Diese prospektive randomisierte Studie verglich 90 Patienten der ECMO-Gruppe aus insgesamt 68 Zentren mit 90 Patienten, die konventionelle Atemunterstützung erhalten hatten und zeigte eine signifikant geringere 6-monatige Sterblichkeitsrate der ECMO-Patienten [11, 12].

Zum anderen trug die H1N1-Grippepandemie im Sommer 2009 wesentlich zur Verbreitung von ECMO-Systemen bei. Zwischen Juni und August 2009 wurden in Australien und Neuseeland 68 Patienten mit schwerem H1N1-assoziierten ARDS mit einer Überlebensrate von 78% durch ECMO behandelt [13]. Danach richteten viele Länder ECMO-Netzwerke ein, und es wurden zahlreiche Fallreihen mit Überlebensraten zwischen 70-80% veröffentlicht [4, 14-16].

Auch in Deutschland war ein starker Anstieg der ECMO-Fallzahlen zu verzeichnen:

Die Anzahl der in Deutschland registrierten Fälle für va-ECMO betrug 2007 gerade einmal 96, wohingegen 2014 deutschlandweit 2873 Fälle registriert wurden. Auch die Anzahl der in Deutschland registrierten vv-ECMOs verdreifachte sich zwischen 2007 und 2012 [17].

Seit 2018 liegen die Ergebnisse der randomisierten und gut kontrollierten EOLIA-Studie vor. Sie zeigten einen Überlebensvorteil der Patienten auf, die bei akutem Lungenversagen mit vv-ECMO behandelt wurden [18].

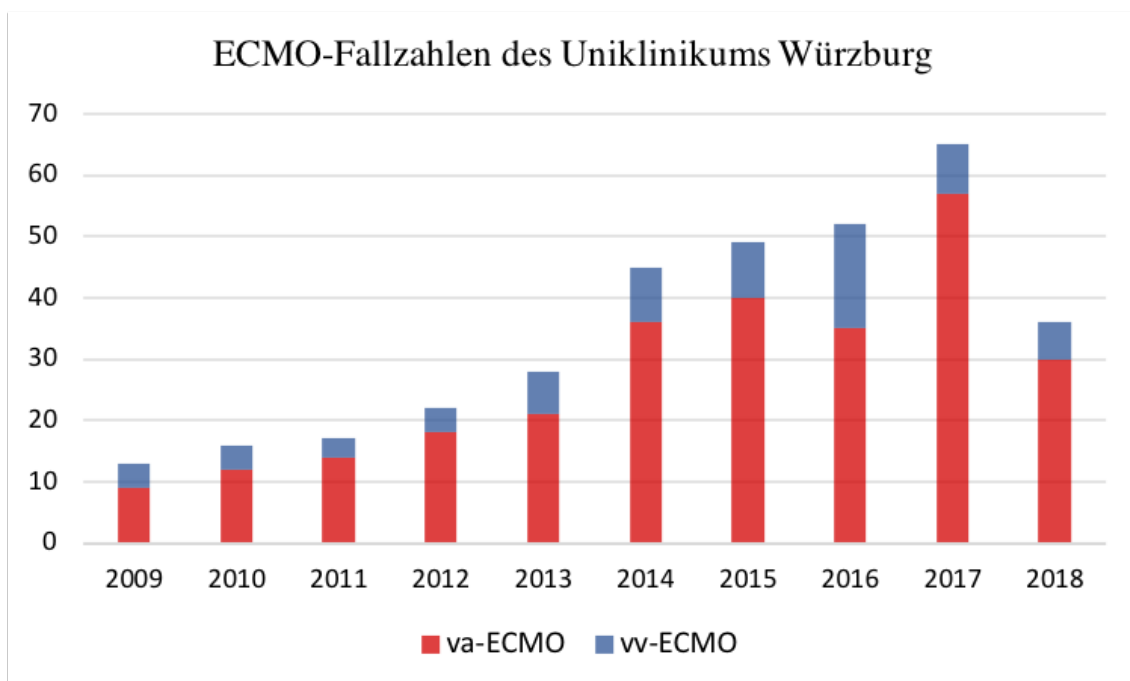


Abb. 2: *Ecmo - Fallzahlen der Klinik für Thorax- Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Uniklinikums Würzburg von 2009 bis 2018*

Auch am Universitätsklinikum Würzburg lässt sich seit 2009 ein kontinuierlicher Anstieg der ECMO-Fallzahlen erkennen. Wurden 2009 noch gerade einmal 13 Fälle registriert, hat sich die Anzahl der in der Herz-Thorax-Chirurgie Würzburg durchgeführten ECMO-Behandlungen bis 2017 auf 65 Fälle verfünffacht.

## 1.2 Handhabung

### 1.2.1 Va-ECMO und vv-ECMO

Die ECMO-Zirkulation weist in einem Großteil der Fälle eine der beiden folgenden Basis-Konfigurationen auf: venös-arteriell (va) oder venös-venös (vv).

Bei der va-ECMO kommt die abführende Kanüle in einer größeren, meist peripheren Vene zu liegen (z.B. Vena femoralis bis v. cava inferior reichend), die zuführende Kanüle dagegen in einer großen Arterie, zum Beispiel zentral über die Aorta oder peripher über die Arteria subclavia oder Arteria femoralis [1, 3, 4, 16, 19].

Im Gegensatz zur vv-ECMO kommt es bei va-ECMO vermehrt zu hämodynamischer Unterstützung: Nachdem das venöse Blut mit Sauerstoff angereichert wurde, wird es aktiv in den arteriellen Blutkreislauf des Patienten zurückgepumpt.

Durch diesen Parallelkreislauf wird nicht nur die Lunge, sondern auch das Herz des Patienten entlastet.

Die vv-ECMO hingegen ist so konzipiert, dass das Blut nach der Oxygenierung erneut dem venösen Blutkreislauf des Patienten zugeführt wird [1, 3, 4, 16, 19].

### 1.2.2 Vor- und Nachteile der beiden Systeme

Zu den grundlegenden Vorteilen der ECMO, auch gegenüber anderen Unterstützungssystemen, zählt die schnelle Einsetzbarkeit: Das System ist transportabel und kann gerade in Notfallsituationen, wie unter mechanischen Reanimationsmaßnahmen, binnen kürzester Zeit angewendet werden und Herz- und Lungenfunktion des Patienten übernehmen.

Darüber hinaus reicht für eine ECMO ein perkutaner Zugang aus, um die temporäre Kreislaufunterstützung zu gewährleisten [20].

Die ECMO ist zwar vergleichsweise einfach in der Handhabung, jedoch auch sehr anfällig für Komplikationen und kann deshalb nicht als Langzeittherapie in Betracht gezogen werden. Eine ständige Überwachung durch ein ECMO-Team aus erfahrenen Ärzten und Kardiotechnikern ist unabdingbar [4, 21].

Der Vorteil der va-ECMO ist die zusätzliche kardiale Unterstützung. Nach Implantation kommt es unmittelbar zur Verbesserung der systemischen Oxygenierung und Perfusion durch die Entlastung des rechten Ventrikels [4].

Aufgrund der Kreislaufunterstützung kann die Gabe hochdosierter vasokonstriktiver Medikamente reduziert und damit das Risiko von Mikrozirkulationsstörungen gesenkt werden.

Nachteil der va-ECMO ist einerseits der arterielle Zugang, der mit einer erhöhten Gefahr für Blutungskomplikationen einhergeht, andererseits der erhöhte Füllungsdruck und die erhöhte Wandspannung, vor allem des linken Ventrikels [22, 23].

Um der einhergehenden hohen Belastung des linken Ventrikels entgegenzuwirken, ist in manchen Fällen ein „Venting“ (engl. Entlüften“) des linken Ventrikels nötig. Diese Dekompression kann entweder über den Apex, transeptal oder auch durch Implantation einer IABP oder Impella® erreicht werden [24].

Ein weiterer Nachteil ist die Gefahr der Verschleppung arterieller Thromben über das Schlauchsystem der ECMO.

Vorteil der vv-ECMO ist die isolierte Entlastung der Lunge ohne direkten Eingriff in den arteriellen Blutkreislauf des Patienten [22, 23].

Wie bei der va-ECMO kann hierdurch die mechanische Beatmung optimiert und das durch hohen Beatmungsdruck potentiell verursachte Trauma begrenzt werden. Dies wird auch als „lungenprotektive Beatmung“ bezeichnet. Hierdurch wird eine frühzeitige Wiederaufnahme der Spontanatmung durch den Patienten ermöglicht [25].

Außerdem kann aufgrund der etwas geringeren Blutungsneigung und geringer Gefahr für zentrale Embolisierung, die Partielle Thromboplastinzeit (PTT) während reiner vv-ECMO etwas niedriger sein als bei va-ECMO.

Nachteile der vv-ECMO sind, ebenso wie bei der va-ECMO, die Komplikationen eines extrakorporalen Kreislaufes an sich. Aufgrund der starken Antikoagulation, die notwendig ist, um dem Auftreten von Thromben entgegenzuwirken, ist die Blutungsneigung der Patienten erhöht.

Außerdem steigt vor allem durch die Kanülierung die Infektionsgefahr. Eine Steigerung der Infektionsgefahr geht mit einem erhöhten Sepsis-Risiko einher [26-28].

## 1.3 Indikationen und Kontraindikationen der ECMO-Implantation

### 1.3.1 Pathophysiologie

Kardiogener Schock mit Kreislaufversagen und pulmonales Versagen mit Ausfall des Gasaustausches sind die beiden Hauptursachen für eine ECMO-Implantation.

Unter kardiogenem Schock versteht man eine systemische Gewebhypoperfusion, die aus einer systolischen und/oder diastolischen Herzdysfunktion resultiert.

Sie ist definiert als: Persistierende arterielle Hypotonie mit einem systolischen Blutdruck unter 90mmHg oder einem mittleren arteriellen Blutdruck von 30mmHg unter Baseline, einem linksventrikulären enddiastolischen Druck über 16 mmHg oder rechtsventrikulären enddiastolischen Druck über 16 mmHg und einem Herzindex unter 2,0 l/min/m<sup>2</sup> ohne bzw. 2,2 l/min/m<sup>2</sup> mit kardialer Unterstützung [29]. Außerdem weist der Patient die Symptome einer Hypoperfusion, wie kühle Extremitäten, verminderte Urinproduktion und/oder psychische Veränderung auf.

Parallel dazu werden neurohormonelle Mechanismen aktiviert, um für die Aufrechterhaltung der Durchblutung lebenswichtiger Organe zu sorgen. Durch Vasokonstriktion und Erhöhung der Nachlast soll der Minderperfusion entgegenwirkt werden. Aufgrund der Zentralisation und dem damit verbundenen Sauerstoffmangel im peripheren Gewebe kommt es zu einer anaeroben Stoffwechsellage mit Laktat-Anstieg [29-31].

Dies wiederum führt zu einer unterschiedlich stark ausgeprägten Weitung von Arteriolen und Venolen in der Peripherie. Es bilden sich Mikrothromben, die plasmatische Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten verbrauchen und die Blutungsneigung erhöhen. Man spricht von Verbrauchskoagulopathie.

Parallel dazu tritt eine systemische Entzündungsreaktion mit Aktivierung des Komplementsystemes auf. Alle Faktoren gemeinsam führen zu einer Abwärtsspirale, die unbehandelt im Multiorganversagen endet [29-31].

Pulmonales Versagen ist der Zustand des Atemsystems, bei dem ein adäquater Gasaustausch nicht mehr gegeben ist. Ist dies das Ergebnis von isoliertem Lungenversagen, re-

suliert eine Hypoxämie, also ein Sauerstoffmangel im Blut des Patienten. Bei Pumpversagen hingegen kommt es zu alveolärer Hypoventilation und zur Hyperkapnie, der CO<sub>2</sub>-Gehalt im Blut steigt an [32].

Das akute hypoxämische Lungenversagen ist die häufigste Form und tritt auf, wenn eine Verminderung des Sauerstoff-Partialdruckes (pO<sub>2</sub>) vorliegt. Dies ist meist auf alveoläre Infiltrate im Sinne eines ARDS zurückzuführen [32].

Davon abzugrenzen ist das hyperkapnische akute Lungenversagen. Hierbei kommt es zu einer Erhöhung des Kohlenstoffdioxid-Partialdruckes (pCO<sub>2</sub>), meist ausgelöst durch eine Abnahme des Ventilationsantriebes aufgrund von neuromuskulären Störungen, einer erhöhten Atemarbeit aufgrund von bronchialer Obstruktion, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD), Lungenfibrose, Lungenembolie oder auch Sepsis [33]. Per Definition liegt ein hyperkapnisches Lungenversagen vor, wenn der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck auf über 45 mmHg ansteigt [33].

### 1.3.2 Indikationen

#### 1.3.2.1 Indikationen laut ELSO-Leitlinie 2017

Generell sieht die von der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) im August 2017 aktualisierte Leitlinie den Einsatz von Extrakorporaler Unterstützung dann als indiziert an, wenn bei akuter, schwerer Herz- und/oder Lungeninsuffizienz das Mortalitätsrisiko des Patienten trotz optimaler konventioneller Therapie über 80% beträgt. Bei einem Risiko  $\geq 50\%$  sollte die Möglichkeit in Betracht gezogen werden [34].

#### 1.3.2.2 Kardiale Unterstützung

Anhaltender kardiogener Schock trotz Eskalation der inotropen Medikation bei anhaltender Endorganhypoperfusion ist die häufigste Indikation zur va-ECMO-Implantation. Meist ist hierfür ein akuter Myokardinfarkt, eine fulminante Myokarditis, eine vorausgegangene Kardiotomie oder eine Herztransplantation mit anschließender Abstoßungsreaktion verantwortlich. Seltener Ursachen sind refraktäre ventrikuläre Tachykardie oder



Kammerflimmern sowie Hypothermie, Anaphylaxie, Lungenembolie, peripartale Kardiomyopathie, Herzdysfunktion aufgrund von Sepsis und Medikamenten- bzw. Drogenüberdosierung [35].

Zu unterscheiden sind Patienten, die die ECMO zur prä-, intra- oder postoperativen Unterstützung benötigen, da die Operation in der Ausgangslage des Patienten ein zu hohes Risiko darstellen würde bzw. bei der Operation die Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine misslingt oder postoperativ ein Low-Cardiac-Output-Syndrom (LCOS) entsteht. Ein post-operatives LCOS kommt nach etwa 15% aller kardiochirurgischen Eingriffe vor [36].

ECMO hat demnach eine sogenannte „bridge-Funktion“. Die geläufigsten sind „Bridge-to-recovery“, „Bridge-to-decision“, „Bridge-to-transplant“ und „Bridge-to-surgery“ [23].

### 1.3.3 Kontraindikationen

Laut ELSO existieren keine standardisierten, absoluten Kontraindikationen [34]. Bei jedem Patienten wird in Bezug auf Risiko und Nutzen individuell abgewogen, ob eine ECMO zum Einsatz kommen sollte. Einige, sehr allgemeingehaltene Bedingungen jedoch werden als relative Kontraindikationen aufgeführt:

Dies sind Konditionen, die - eine Erholung des Patienten vorausgesetzt - mit einem normalen Leben unvereinbar wären. Außerdem spielen Vorerkrankungen, die die Lebensqualität stark beeinträchtigen, wie ein schlechter Status des Zentralnervensystems, ein Malignom im Endstadium, Leber- oder Nierenversagen sowie ein hohes Risiko systemischer Blutung bei Antikoagulation eine wichtige Rolle [34, 35].

Ist der Patient über 75 Jahre alt und weist ein Körpergewicht von über 125kg auf, ist das Risiko der ECMO-Therapie erhöht [35].

Eine mögliche Kontraindikation ist ebenfalls gegeben, wenn der Patient bei kardiopulmonalem Stillstand für über 30 Minuten reanimationspflichtig wurde, ohne dass sich eine rückkehrende Spontanzirkulation eingestellt hat [35].

Ebenso gelten eine starke pharmakologische Immunsuppression mit einer absoluten Neutrophilenzahl von unter  $400/\text{mm}^3$  sowie eine erst kürzlich stattgefundenen oder sich ausbreitende zerebrale Blutung als relative Kontraindikationen [37].

### 1.3.4 Herausforderung im klinischen Alltag

Die Indikationsstellung für oder gegen den Einsatz von ECMO im klinischen Alltag gestaltet sich jedoch sehr diffizil. In vielen Fällen bedarf es einer schnellen Entscheidungsfindung ohne Kenntnis des Willens des Patienten für oder gegen eine Therapieausweitung [18]. Ob ein „gutes Überleben“ ohne starke kognitive Einschränkungen und dauerhafte maschinelle Unterstützung in der Zukunft des Patienten möglich sein wird, oder aber die ECMO-Therapie als „Bridge-to-nowhere“ den Tod des Patienten lediglich künstlich verlängert, ist zu Therapiebeginn schwer vorherzusehen [18].

Ein derart risikobehaftetes intensivmedizinisches Verfahren, wie das der ECMO, sollte bestimmten Zentren vorbehalten werden, die über eine entsprechende Expertise und erforderliche Logistik im Management dieser Patienten verfügen [18].

## 1.4 ECLS – Equipment

### 1.4.1 Komponenten

#### 1.4.1.1 Oxygenatoren

ECMO-Oxygenatoren dienen als künstliche Lunge: Sie übernehmen die Aufgabe der natürlichen Lunge des Patienten, indem sie für eine ausreichende Oxygenierung und Kohlenstoffdioxid-Bereinigung des Blutes sorgen. Heute für ECMO verwendete Oxygenatoren enthalten meist eine in eine Hohlfaserstruktur integrierte, nicht-mikroporöse Polymethylpenten-Membran. Diese vermindert den Transfusionsbedarf von Thrombozyten und Erythrozyten, optimiert den Gasaustausch und weist eine längere Haltbarkeit auf als früher verwendete Materialien [7, 38].

Die kompaktere Gestaltung und der verbesserte Blutfluss ermöglichen es, die Oberfläche der Membran und des Wärmeaustauschers zu verkleinern und somit auch ihr Risiko für Thrombenbildung und Entzündungsaktivierung zu reduzieren. Einer Thrombenbildung wird ebenso durch die sehr glatte Oberfläche und hohe Biokompatibilität des Materials entgegengewirkt.

#### 1.4.1.2 Pumpen

Die Pumpe ist das Herzstück jeder ECMO-Einheit. Sie sollte einen für den Patienten geeigneten Durchfluss innerhalb eines sicheren Druckbereiches gewährleisten, um sowohl eine Hämolyse als auch eine Ruptur des Systems zu vermeiden. Es wird zwischen „Inlet-Pressure“ (Eingangsdruck) bzw. „Suction-Pressure“ (Ansaugdruck) und „Outlet-Pressure“ (Ausgangsdruck) unterschieden: Der Eingangsdruck ist negativ, das Blut wird aus dem Körper des Patienten in die Pumpe „gesaugt“. Der Ansaugdruck sollte, laut der ELSO-Leitlinie von 2017, 300 mmHg nicht übersteigen, da bei zu starkem Ansaugen ein Kollabieren des rechten Vorhofes droht.

Außerdem wird bei Ansaugdrücken über 600 mmHg die mechanische Hämolyse gefördert, es kommt zur Auflösung von Erythrozyten durch Zerstörung ihrer Zellmembran.

Der Ausgangsdruck ergibt sich aus der Leistung der Pumpe, abzüglich des Widerstandes, gegen welchen diese arbeiten muss. Der Widerstand setzt sich aus dem Widerstand des Kreislaufes mit Schläuchen, Kanülen, Oxygenator etc. sowie dem arteriellen Blutdruck des Patienten zusammen. Laut der ELSO-Leitlinie von 2017 sollte der Ausgangsdruck nicht über 400 mmHg betragen, da ansonsten eine Ruptur des Kreislaufes möglich ist. Ein Ausgangsdruck von 300 mmHg gilt als obere Grenze für eine sichere Anwendung der meisten Systeme [34, 39].

Gleichzeitig darf der Blutdruck nicht zu niedrig werden, um eine ausreichende Perfusion zu sichern. Es sollte außerdem strikt darauf geachtet werden, dass der Blutdruck stetig größer als der Gasdruck ist, da ansonsten Gasembolien im Oxygenator drohen [34, 39].

In der aktuellen Generation von ECMO-Einheiten sind zwei Arten von Pumpen verbaut: Rollerpumpen und Kreiselpumpen bzw. Zentrifugalpumpen.

Rollerpumpen waren über viele Jahrzehnte hinweg die meistgenutzten Pumpen für extrakorporale Unterstützungssysteme [40]. In ihnen wird das Blut durch gezieltes Zusammendrücken nachfolgender Schlauchsegmente mit Hilfe gegenüberliegender Rollen vorwärtsbewegt. Angetrieben wird die Rollerpumpe über einen Elektromotor; es entsteht ein unidirektionaler Blutfluss. Die Flussrate hängt dabei im Wesentlichen von dem Durchmesser des Schlauches und der Rotationsgeschwindigkeit der Rollen ab. Rollerpumpen

zählen zu den okklusiven bzw. „beinahe-okklusiven“ Pumpsystemen, da der Kompressionsgrad des Schlauches über den Rollenabstand justiert werden kann [7, 39].

Die Pumpe ist so eingestellt, dass sie den Durchfluss für den gewünschten Grad des Gasaustausches bzw. der Herzunterstützung bereitstellt.

Ein direktes Ansaugen des Venenkatheters wird durch eine elektrische Messvorrichtung vermieden, die die Pumpe verlangsamt oder stoppt, sobald ein gewisser Schwellenwert erreicht ist. Übersteigt anschließend der venöse Fülldruck den Pumpensog, wird die Pumpe sofort erneut gestartet. Durch diese Schutzmechanismen entsteht eine Art „Servoregulation“, die einem durch Hämolyse induzierten Bluttrauma sowie einem Kollaps des rechten Vorhofes, durch kontinuierliches Ansaugen, entgegengewirkt [39].

Vorteile der Rollerpumpe sind die vergleichsweise niedrigeren Kosten, das geringe Priming-Volumen und der durch sie erzeugte pulsatile Blutfluss, welcher dem Physiologischen sehr nahe kommt [40].

Den größten Nachteil stellen exzessive positive und/oder negative Druckspitzen im System dar, welche zur Ruptur des Schlauchsystems, einem Ansaugen und zur Hämolyse führen können. Diesen kann jedoch durch eine funktionierende Servoregulation entgegengewirkt werden. Nachteilig sind außerdem Verschleißerscheinungen am Kunststoff sowie das Risiko für Luftembolisationen und damit einhergehendem Bluttrauma [40].

Die etwas kleineren Kreiselpumpen oder Zentrifugalpumpen fördern das Blut indem sie einen Pumpenkopf enthalten, der einen Druckgradienten erzeugt. Dies geschieht über ein magnetisch angetriebenes Laufrad [7]. Im Gegensatz zu den Rollerpumpen sind sie nicht-okklusiv und damit abhängig von der Nachlast. Das bedeutet, dass bei stehendem System ein Rückfluss des Blutes möglich ist.

Da die Flussrate nicht alleinig durch die Rotationsgeschwindigkeit der Kreiselpumpe bestimmt werden kann, muss sie durch eine Messeinheit am arteriellen Ausgang des Systems quantifiziert werden. Ist die venöse Drainage aus einem beliebigen Grund okkludiert, können Drehzahlen über 4000 Umdrehungen/Minute erreicht werden. Der Ansaugdruck steigt dadurch auf bis zu 600 mmHg [39], bei Okklusion der arteriellen Linie können Druckspitzen bis 900 mmHg erreicht werden [40]. Damit liegen die potentiellen Druckmaxima bei einer Okklusion der venösen oder der arteriellen Linie jedoch immer noch weit unter denen der Rollerpumpe und führen bei der Kreiselpumpe auch ohne

elektrisch eingreifenden „Not-Ausschalter“ nur in seltenen Fällen zu einem kontinuierlichen Ansaugen oder einer Ruptur des Systems.

Obwohl Kreiselumpen relativ teuer sind und kaum pulsatilen Blutfluss erzeugen können, konnten sie sich in den letzten Jahren aufgrund ständiger technischer Verbesserungen gegen die Rollerpumpen durchsetzen [39, 40]. Moderne Kreiselumpen haben im Vergleich zu Rollerpumpen einen kleineren und leichteren Motor, sie weisen weniger Verschleiß auf, sind also langlebiger und können bei Langzeitbehandlungen bessere Ergebnisse erzielen. Eine Reihe von Studien konnte Kreiselumpen eine blutschonendere Arbeitsweise und eine Verringerung von Komplikationen nachweisen [39].

#### 1.4.1.3 Weitere Komponenten

Neben den vier Hauptkomponenten gibt es noch weitere Komponenten, die im extrakorporalen Kreislaufsystem zu finden sind [41]. Die venöse Kanüle beinhaltet meist einen Sättigungssensor für die gemischt-venöse Sättigung ( $SvO_2$ ) des abgeführten Blutes. Im arteriellen Schenkel befindet sich eine Strömungssonde, um den direkten Blutdurchfluss in Liter/Minute beurteilen zu können.

Außerdem ist jeweils vor und nach dem Oxygenator ein Monitor angebracht, der die vorherrschenden Druckverhältnisse anzeigt. Ist der Druck sowohl vor als auch nach dem Oxygenator erhöht, deutet das auf einen erhöhten Flusswiderstand nach dem Oxygenator hin und kann auf eine Obstruktion der einströmenden Kanüle zurückzuführen sein. Kommt es dagegen zu einer Steigerung der Druckdifferenz, spricht dies für eine Erhöhung des Widerstandes, den der Oxygenator selbst darstellt [39]. Der ECMO-Kreislauf verfügt über eine Konsole, über die die Geschwindigkeit der Pumpe reguliert und die Flussrate angepasst werden kann. Mit Hilfe eines Wärmeaustauschgerätes kann auf die Bluttemperatur Einfluss genommen werden. Zudem befinden sich Zugangsöffnungen im extrakorporalen Kreislauf, an denen Medikamente verabreicht werden können oder Blut entnommen werden kann. Der extrakorporale Kreislauf enthält außerdem verschiedene Sicherheitsvorrichtungen, die potentiell auftretende, systembezogene Komplikationen verhindern sollen [42].

## 1.4.2 Procedere

### 1.4.2.1 Oberflächenbeschichtung

Da das Blut des Patienten während ECMO mit einer großen Oberfläche an Fremdmaterial in Kontakt kommt, kommt es zu verstärkter Proteinadsorption von hauptsächlich Fibrinogen und Albumin, Koagulation und einer Aktivierung des Komplementsystems. Die Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten am Kunststoff des Schlauchsystems der ECMO fördern gemeinsam mit Turbulenzen, Strömungs- und Scherkräften die Bildung von Thromben. Der Kontakt des Blutes mit Fremdmaterial wirkt außerdem proinflammatorisch auf das Immunsystem des Patienten [43].

Um den Kontakt des Blutes mit dem Schlauchsystem aus Polyvinylchlorid, Polycarbonat und Polystyrol möglichst komplikationslos zu gestalten, muss die Oberfläche des extrakorporalen Kreislaufes vorbehandelt werden.

Die biomimetische Oberflächenmodifikation durch Heparin kommt seit über 50 Jahren zum Einsatz und gilt als etabliertestes Verfahren: Hierbei werden Heparinmoleküle über eine kovalente Bindung an die Oberfläche des Fremdmaterials gebunden. Dabei ragt der antikoagulativ wirksame Anteil des Moleküls frei in das Lumen des Schlauchsystems [43].

Ein weiteres Verfahren der biomimetischen Oberflächenmodifikation ist die Integration von Stickstoffmonoxid (NO) in die Polymere des extrakorporalen Kreislaufsystems. Stickstoffmonoxid wird natürlicherweise von Endothelzellen gebildet und führt zu Thrombozyteninhibierung und damit zu verringerter Thrombogenität. Außerdem hemmt es die Vermehrung und Adhäsion von Bakterien. Die Schwierigkeit liegt hierbei vor allem in einer kontinuierlichen NO-Abgabe des Systems über Tage und Wochen hinweg [43].

Die biopassive Oberflächenmodifikation findet durch Phosphorylcholin (PPC) statt, die vorherrschende hydrophile Gruppe in Phospholipiden. Untersuchungen haben gezeigt, dass PPC-haltige Phospholipide nicht thrombogen sind und eine PPC-Beschichtung Proteinadsorption, Thrombozytenadhäsion und -aktivierung bemerkenswert unterdrückt [43]. Endothelialisierung ist im Grunde genommen der Versuch, das Innere des

Schlauchsystems des extrakorporalen Kreislaufes dem natürlichen Endothel des Blutkreislaufes möglichst genau anzupassen.

#### 1.4.2.2 Priming des Kreislaufs

Das sogenannte „Priming“, also eine Vorbereitung des Systems, geschieht unter sterilen Bedingungen mit isotonischer Elektrolytlösung. Das System wird so lange „geprimed“, bis alle sich im System befindenden Mikro- und Makroluftblasen, verschwunden sind. Dies kann beschleunigt werden, indem das System vor der Spülung mit Elektrolytlösung mit 100% reinem CO<sub>2</sub> gefüllt wird. Der Extrakorporale Kreislauf kann schon vorab „geprimed“ werden und dann „ready-to-use“ für bis zu 30 Tage aufbewahrt werden.

Bevor der Patient an das System angeschlossen wird, wird das Wärmeaustauschgerät eingeschaltet, um die Flüssigkeit auf Körpertemperatur zu erwärmen.

Beim Priming von ECLS-Systemen werden in der Regel kristalloide Lösungen, also reine Elektrolytlösungen, eingesetzt. Viele Zentren fügen Humanalbumin (12,5 mg) hinzu, um die Oberfläche des Systems vorab zu beschichten, man spricht von einem „Protein-coating“ des Systems [34]. Der ECMO-Kreislauf kann auch „Blut-geprimed“ werden: Hierbei werden der Flüssigkeit Erythrozytenkonzentrate zugegeben, um den Hämatokrit, beispielsweise bei Kleinkindern, schnellstmöglich zu erhöhen.

#### 1.4.2.3 Zentrale und periphere arterielle Kanülierung

Die arterielle Kanüle bei va-ECMO-Insertion kann entweder zentral in den Aortenbogen platziert werden oder peripher in die A. subclavia, die A. femoralis oder in seltenen Fällen in die A. carotis. Je nachdem ob die Kanülierung zentral oder peripher erfolgt, ergibt sich ein unterschiedlicher Blutfluss und verschiedene Vor- und Nachteile.

Die zentrale Kanülierung schafft einen antegraden Blutfluss und damit eine hervorragende Perfusion der Koronarien und des gesamten Körpers. Sie wird häufig bei kardio-gemem Schock nach Kardiotomie eingesetzt, da hier eine Eröffnung des Thorax bereits erfolgte. Da bei dieser Kanülierungsvariante das sauerstoffreiche Blut direkt in die Aorta zurückgeführt wird, ist ein retrograder Fluss und eine damit einhergehende Hypoxämie

des Oberkörpers sehr unwahrscheinlich. Hauptnachteil der zentralen Kanülierung ist die Thoraxeröffnung als Sternotomie oder als anteriore Thorakotomie rechts, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Blutungskomplikationen, Rethorakotomie und Mediasinitis einhergeht. Beide Ansätze konnten bei peripherer Kanülierung jedoch bereits beschrieben werden [1, 19].

Bei peripherer Kanülierung erfolgt der arterielle Zugang über die femoralen, axillären oder carotidalen Blutgefäße. Dies hat zur Folge, dass zwar die unmittelbar nachgeschalteten Körperregionen mit frisch oxygeniertem Blut versorgt werden, der linke Ventrikel bei eingeschränkter Lungenfunktion jedoch weiterhin hypoxämes Blut auswirft und somit die Koronarien und die rechte A. carotis anfänglich unzureichend perfundiert werden. Es sollte deshalb ein Sauerstoff-Monitoring an der rechten A. radialis erfolgen, um eine potentielle Hypoxämie frühzeitig zu erkennen [1, 19].

Der meistverwendete periphere Zugangsweg ist die A. femoralis. Der Zugang über die A. axillaris geht jedoch mit einem geringeren Ischämierisiko der distalen Extremitäten einher und sorgt für einen antegraden Blutfluss. Dies spiegelt sich auch in einer verbesserten zerebralen Sauerstoffsättigung und einer Verringerung des Risikos für arterielle Embolisation wider. Für einen axillären Zugang ist aber eine chirurgische Freilegung der Arterie notwendig. Jedoch kommt es bei axillärer Kanülierung eher zu Blutungskomplikationen als bei femoralem Zugang [44].

Hauptvorteil der peripheren Kanülierung ist der einfache perkutane Zugang, der sowohl in Notfallsituationen als auch direkt am Patientenbett auf der Intensivstation erfolgen kann [1, 44]. Nachteilig sind die im Vergleich zur zentralen Kanülierung limitierte kardi-ale Entlastung und Perfusion sowie der geringere maximal erreichbare Blutfluss.

Bei peripherer Kanülierung besteht außerdem ein erhöhtes Risiko für Ischämien der distalen Extremitäten aufgrund von arterieller Hypoperfusion. Des Weiteren ist das Risiko einer Hypoxämie des Oberkörpers, linksventrikulärer Überbelastung bis hin zur Bildung eines Thrombus im linken Ventrikel, erhöht. Bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) ist eine Oberschenkelkanülierung eventuell zudem kontraindiziert [1, 19].



Wurde initial peripher kanüliert, kann im Verlauf der Unterstützungstherapie auch ein „Upgrade“ auf eine zentrale Kanülierung erfolgen, falls über den peripheren Zugang keine ausreichende Perfusion erreicht werden konnte [44].

#### 1.4.2.4 Venöser vaskulärer Zugang

Die venöse Kanülierung bei va-ECMO erfolgt meist über die V. femoralis oder die V. jugularis unter TEE-Kontrolle, die Spitze reicht dabei bis ins rechte Atrium. Entscheidend ist hierbei eine möglichst große Kanüle zu verwenden, um eine ausreichende venöse Drainage zu erreichen. Der Blutfluss ist meist nicht durch die Größe der arteriellen „outflow“ Kanüle sondern die Größe der venösen „inflow“ Kanüle limitiert [44].

#### 1.4.2.5 Blutfluss

Wie hoch der Blutfluss tatsächlich sein sollte, um eine ausreichende Perfusion zu gewährleisten, ist vor allem vom Alter bzw. Gewicht und Körperoberfläche des Patienten abhängig. Für kardiale Unterstützung gibt die ELSO-Leitlinie von 2017 einen Blutfluss von 3 L/m<sup>2</sup>/min vor. Eine adäquate Perfusion ist laut Leitlinie dann gegeben, wenn eine venöse Sättigung (SvO<sub>2</sub>) >70% vorliegt.

Der maximal mögliche Blutfluss muss jedoch für jeden Patienten individuell ermittelt werden und ist maßgeblich von der Umdrehungszahl pro Minute der zum Einsatz kommenden Pumpe und der verwendeten Kanülengröße bzw. dem daraus resultierenden Gefäßwiderstand abhängig. Weitere, den Blutfluss potentiell beeinträchtigende Faktoren, sind systemische Hypertonie, Hypovolämie, das Vorliegen einer Perikardtamponade oder eines Spannungspneumothorax sowie mechanische Störstellen im Kreislauf wie abgelenkte Schläuche oder Thrombosen im Schlauchsystem oder im Oxygenator [4].

## 1.5 Patientenmanagement während ECLS

### 1.5.1 Antikoagulation

Die Antikoagulation unter ECMO-Therapie ist eine komplexe Problematik. Der großflächige Kontakt des Blutes mit künstlichem Fremdmaterial ohne Endothelüberzug hat eine starke Auswirkung auf die natürliche Hämostase: Über den alternativen Weg kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems und damit zur Freisetzung der Anaphylatoxine C3a und C5a. Die aktivierten Komplemente führen zur Synthese von Zytokinen, die den Subgruppen der pro- und antiinflammatorischen Zytokine angehören [45].

Der Kontakt des Blutes mit künstlichen Materialien, aber auch „Shear stress“, Turbulenzen und Kavitation führen zu hohen Hämolyseraten während der Extrakorporalen Unterstützung. Es kommt zum Bluttrauma und zur Denaturierung von Lipo- und Plasmaproteinen, die dazu neigen, mit der Oberfläche des Fremdmaterials zu interagieren. Durch Anheftung von Erythrozyten und aktivierten Thrombozyten an die an der künstlichen Oberfläche „klebenden“ denaturierten Proteine kommt es letztlich zur Thrombenbildung [45]. Da ein solcher Thrombus für den Patienten potenziell tödlich enden kann, muss durch eine Antikoagulation entgegengewirkt werden. Diese erfolgt fast ausschließlich durch unfraktioniertes Heparin.

Der Effekt des Heparins wird im klinischen Alltag meist auf zwei Weisen gemessen: Mithilfe der aktivierten Gerinnungszeit („Activated Clotting Time“/ACT) und der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) [34].

Die ACT ist die Zeit (in Sekunden), in welcher Vollblut als Reaktion auf Kontakt mit Fibrin hin gerinnt. Sie sollte auf einem bestimmten Niveau gehalten werden (meist 140-180s) und wird stündlich direkt am Patientenbett gemessen (Point of Care).

Da die ACT jedoch nicht nur durch Heparin beeinflusst wird, sondern auch von vielen anderen Faktoren abhängt, wie der Thrombozytenzahl und ihrer Funktionalität, dem Level an Fibrinogen und Koagulationsfaktoren im Blut und der Temperatur des Patienten, stellt die aPTT den exakteren Wert dar [45, 46].

Die aPTT wird zur Bestimmung ins Labor geschickt und sollte während ECMO ungefähr das 1,5-2-fache des Normalwertes betragen, also etwa 50-70 Sekunden [47].

Zusätzlich existiert noch eine dritte Möglichkeit die Heparinkonzentration indirekt als „Anti-Xa-Assay“ zu messen: Hierbei handelt es sich um einen plasmabasierten Test, der nicht von der Thrombozytenaktivität beeinflusst wird. Diese Tests sind jedoch chromogen und können durch erhöhte Hämoglobin- oder Bilirubin-Level verfälscht werden [45]. Manche Patienten entwickeln im Laufe der Heparintherapie eine sogenannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT). Diese ist durch multiple weiße arterielle Thromben und eine Thrombozytenzahl von unter  $10.000/\mu\text{l}$  gekennzeichnet. In diesen seltenen Fällen muss ein umgehender Wechsel des antikoagulativen Managements von Heparin auf entweder Argatroban oder Bivalirudin erfolgen [34].

## 1.6 Komplikationen während ECLS

### 1.6.1 Patientenbezogene Komplikationen

#### 1.6.1.1 Antikoagulation

Hämorrhagische und thrombotische Komplikationen einschließlich intrakranieller und gastrointestinaler Blutungen, Nachblutungen im Operationsgebiet oder aus Kanülierungsstellen, thrombotischem Verschluss des intra- oder extrakorporalen Blutkreislaufes bis hin zum Schlaganfall, Mesenterial- und Extremitätenverschluss oder Lungenembolie, treten bei mehr als jedem zweiten aller ECMO-Patienten auf und haben einen signifikanten Einfluss auf Morbidität und Mortalität [26].

#### 1.6.1.2 Extremitätenischämien

Auch Extremitätenischämien können das Resultat thrombembolischer Komplikationen sein, meist hervorgerufen durch eine Minderperfusion der betroffenen Extremität aufgrund von peripherer Kanülierung. Liegt eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) vor, ist das Risiko für eine Ischämie der unteren Extremität erhöht [19].

### 1.6.1.3 Sepsis

Eine wesentliche Einschränkung von ECLS ist das erhöhte Sepsis-Risiko für den Patienten. Diesem liegen vor allem folgende Ursachen zugrunde: Bakteriämie über Komponenteneintrittsstellen des ECLS-Systems, intestinale bakterielle Translokation und Ventilatorassoziierte Pneumonie. In vielen ECMO-Zentren ist daher eine prophylaktische Antibiotikagabe bereits zum Standard geworden.

Wichtig ist eine regelmäßige Kontrolle der potentiellen Eintrittspforten für Erreger und damit ein rechtzeitiges Erkennen lokaler Reaktionen. Sepsis stellt jedoch nicht nur eine Komplikation von ECLS dar, sondern kann auch die Indikation für extrakorporale Unterstützung sein [48, 49].

### 1.6.1.4 Nieren- oder anderes Organversagen

Organversagen ist eine weitere gängige Komplikation der extrakorporalen Unterstützung. Sie geht oft mit dem Allgemeinzustand des Patienten und seinen Vorerkrankungen Hand in Hand und wird letztlich durch die veränderte Hämodynamik, den veränderten Hormonhaushalt und die gesteigerte systemische Inflammation, die während ECLS auftritt, hervorgerufen. Andere potentiell vorliegende Komplikationen wie beispielsweise Sepsis, aber auch die umfangreiche Gabe von Medikamenten während der Therapie, stellen eine zusätzliche Belastung dar [50].

Vor allem die Nieren sind hiervon betroffen: Die Inzidenz des akuten Nierenversagens während ECMO-Therapie beträgt etwa 50% [51].

### 1.6.1.5 Neurologie

Neurologische Komplikationen kommen in etwa 4-11% der Fälle vor [52]. Patienten mit neurologischen Komplikationen während der Therapie haben verglichen mit solchen, die keine derartigen Komplikationen aufweisen, eine höhere Mortalität, einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und verursachen höhere Kosten.

Insbesondere intrakranielle Blutungen während ECMO-Therapie enden sehr oft tödlich oder mit einem schlechten neurologischen Outcome [52].

Die neurologische Untersuchung und Diagnose gestalten sich aufgrund der tiefen Sedierung meist schwierig. Dennoch ist während ECMO ein regelmäßiges neurologisches Monitoring durch spezialisierte Neurologen und Neuroradiologen unbedingt notwendig [52].

#### 1.6.1.6 Harlekin-Syndrom

Eine etwas seltenere, in knapp 10% der femoral kanülierten va-ECMOs vorkommende Komplikation, ist das Harlekin-Syndrom [49, 53]. Da bei femoraler Kanülierung das vollständig gesättigte Blut aus dem ECMO-Kreislauf zurück in die Oberschenkelarterie gelangt und somit primär die unteren Extremitäten und die Bauchhöhle durchströmt, während das hypoxische, vom Herzen ausgeworfene Blut vor allem Herz, Gehirn und die oberen Extremitäten erreicht, kann ein Sättigungsgefälle zwischen oberer und unterer Körperhälfte des Patienten resultieren.

Um diese Komplikation zu vermeiden, sollte eine kontinuierliche Überwachung der arteriellen Oxyhämoglobinsättigung in der rechten oberen Extremität stattfinden. Bei unzureichender Sättigung kann einem drohenden Harlekin-Syndrom durch einen zusätzlichen Zugang (vva-Zugang) oder eine arterielle Umkanülierung entgegengewirkt werden [49].

#### 1.6.2 Systembezogene Komplikationen

Akut lebensbedrohliche mechanische Komplikationen durch die ECLS treten bei etwa jedem zehnten Patienten auf [54]. Hauptproblem ist die Bildung von Blutgerinnseln („Clots“) im Kreislauf, die zu Oxygenatorversagen, Verbrauchskoagulopathie und Embolien im System führen können. Eine Überwachung und Prüfung des Systems rund um die Uhr durch speziell geschulte Pflegekräfte und Kardiotechniker ist deshalb unerlässlich. Wird Komponentenverschleiß oder Clotting im System detektiert, muss in Absprache mit dem ECMO-Team über einen Komponentenaustausch beratschlagt werden [55]. Eine versehentliche Dekanülierung des Patienten stellt eine vital bedrohliche Komplikation dar und sollte unbedingt vermieden werden.

## 1.7 Weaning vom System

Wenn ein adäquates Management erfolgt, kann im Laufe der ECMO-Therapie eine Verbesserung der nativen Organfunktion resultieren. Eine Entwöhnung vom System erfolgt dann schrittweise: Sobald die Unterstützung auf unter 30% heruntergefahren werden konnte, kann angenommen werden, dass Herz- und Lungenfunktion des Patienten ausreichen und die extrakorporale Unterstützung beendet werden kann [34].

Ein Weaning kann dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient hämodynamisch stabil ist, das heißt, wenn ohne Pumpenunterstützung ein Herzindex von  $>2,4$  L/min/m<sup>2</sup> und ein mittlerer arteriellen Blutdruck von  $>60$  mmHg bei pulsatilem Blutfluss, ohne hohe Dosen an Vasopressoren, über einen Zeitraum von mindestens 24 Stunden, aufrechterhalten werden kann [56].

Außerdem sollte die Lungenfunktion nicht zu stark beeinträchtigt sein. Bei einem Oxygenierungsindex von  $<100$  mmHg und einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 21%, kann erwogen werden, im Zuge des Weanings, zunächst eine Umkanülierung von va-ECMO auf vv-ECMO zu vollziehen.

Die Entwöhnung erfolgt anschließend schrittweise durch eine Reduktion des Blutflusses auf circa 2/3 und anschließend auf circa 1/3 des Ausgangsflusses, also auf etwa 1-1,5 L/min. Während des Weanings sollte die kardiale Funktion mittels Echokardiographie kontrolliert werden [56].

## 1.8 Dekanülierung und Ausbau des Systems

Venenkanülen und Arterienkanülen, die über einen perkutanen Zugang platziert wurden, können direkt entfernt und die Blutung anschließend durch topischen Druck kontrolliert werden.

Bei Entfernung der Venenkanüle ist darauf zu achten, dass es durch Spontanatmung nicht zur Luftembolisation in das venöse Blut kommt. Dies kann durch ein sogenanntes „Valsalva-Manöver“ (forcierte Expiration gegen die manuell verschlossene Mund- und Nasenöffnung mit Einsatz der Bauchpresse) oder eine tiefe Sedierung des Patienten verhindert werden [34]. Chirurgisch gelegte Kanülen müssen regelhaft auch chirurgisch entfernt werden.

## Fragestellung

Die als Ultima-ratio-Therapie eingesetzte Extrakorporale Membranoxygenierung soll dem Patienten Zeit zur Organerholung bzw. Zeit bis zur Organtransplantation verschaffen.

Die vorliegende retrospektive Studie untersuchte das Outcome von 172 Patienten mit ECMO-Indikation in Abhängigkeit von unterschiedlichen prä- und postoperativ erhobenen Daten. Präoperativ wurden hierbei die allgemeinen demographischen Patientendaten und vorbestehende Risikofaktoren erhoben. Postoperativ wurden die Zeiten der einzelnen Unterstützungsmaßnahmen des Herz-Kreislauf-Systems, die aufgetretenen Komplikationen sowie die Menge der substituierten Blutkonserven während ECMO betrachtet.

Ein besonderer Stellenwert wurde den postoperativ erhobenen Laborparametern innerhalb der ersten 72 Stunden der ECMO-Zeit eingeräumt, um hier eventuell prognostische Faktoren zu identifizieren.

Als Ziel galt es, Parameter ausfindig zu machen, die eine Risikoeinschätzung für ein Versterben der Patienten erlauben.





## Material und Methodik

### 3.1 Studienaufbau und Patientenselektion (Nr. Ethikvotum: 2020050704)

Diese Arbeit betrachtete die im Zeitraum vom 01. Januar 2015 bis 31. Dezember 2018 in der Herz-Thorax-Chirurgie (HTC) des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) mit Extrakorporaler Membranoxygenierung behandelten Patienten. Insgesamt wurden in diesem 4-Jahres-Zeitraum 172 Patienten an ein extrakorporales Unterstützungssystem mit Membranoxygenierung angeschlossen.

Es lag eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission vor (Vorgangsnummer: 2020050704).

Die Entscheidung zur ECMO-Implantation wurde auf einer Fall-zu-Fall-Basis gestellt, wobei die Klinik aber eine liberale Indikationsstellung nach herzchirurgischen Eingriffen hat.

Einen Sonderfall stellten jene Patienten dar, welche innerhalb der oben beschriebenen Zeitspanne zweimal an ein ECLS-System angeschlossen wurden.

Da das Augenmerk dieser Studie und die entscheidenden Parameter vor allem der Zeit der ECMO-Therapie galt, wurden Patienten, die zweimal an eine ECMO angeschlossen wurden, als unabhängige, getrennte Fälle betrachtet. Zwischen beiden ECMO-Therapien wurde ein Mindestabstand von 48 Stunden willkürlich für die weitere Auswertung festgelegt. Die Anzahl der in diese Kategorie fallenden Patienten ist derart gering (7 Patienten), dass man eine leichte Verzerrung beispielsweise der demographischen Daten sowie der Vorerkrankungen in Kauf nahm.

## 3.2 Methodik

### 3.2.1 Konzept des ECMO-Managements der Klinik

In der Klinik wurden Zentrifugalpumpen des Typs Cardiohelp (Maquet, Rastatt, Germany) oder RotaFlow (Maquet, Rastatt, Germany) in Verbindung mit dem Oxygenator (BE-PLS 2050, Maquet, Hirrlingen, Germany) eingesetzt, welcher über einen extern angeschlossenen Wärmetauscher verfügte. Der gesamte VA-ECMO-Kreislauf lief über Heparin-beschichtete Oberflächen.

Die 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 eine direkte Kanülierung der Aorta ascendens oder über ein 8mm End-zu-Seit Gefäßprothese durch den vierten Intercostalraum rechts.

Falls der Patient nicht schon vorher antikoaguliert war, erfolgte die Gabe eines intravenösen Heparin-Bolus von 100 IE/kg Körpergewicht. Es wurde eine activated clotting time (ACT) zwischen 160 und 180s angestrebt. Der VA-ECMO-Kreislauf wurde mit 0,9%igem Natriumchlorid vorgefüllt. Alle 6 Stunden erfolgten Laborkontrollen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT-Zielwert 50-70s), von D-Dimeren und Fibrinogen. Der Hämatokritwert wurde im Bereich von 25-30%, der Hämoglobinwert über 10 mg/dl eingestellt. Diese Zielbereiche wurden, wenn erforderlich, durch Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erreicht. Thrombozytenkonzentrate wurden transfundiert, falls die Thrombozyten unter  $50 \times 10^3/\text{mm}^3$  fielen.

Zur Analgosedierung wurden Sufentanil und Midazolam verwendet. Der Volumenstatus wurde durch Diuretika und kontinuierliche Nierenersatzverfahren (CRRT) (Fresenius Multifiltrate, Version 5.2de, Bad Homburg, Germany) stabilisiert. Die Indikation zur Dialyse wurde gestellt bei Elektrolytentgleisungen (Hyperkaliämie), Volumenbelastung (Diurese  $< 400\text{ml}/\text{Tag}$ ), erhöhten Harnstoff-N-Spiegeln ( $>200 \text{ mg/dl}$ ) und bei Vorliegen einer metabolischen Azidose. Die CRRT wurde mittels eines Doppellumenkatheters über die Vena jugularis interna, V. subclavia oder die V. femoralis durchgeführt.

Der VA-ECMO Kreislauf wurde zweimal täglich kontrolliert und Komponenten bei Fibrin-Ablagerungen oder Koagelbildung an der Membran des Oxygenators ausgetauscht. Die ECMO Pumpe wurde so eingestellt, dass eine venöse Sättigung über 60% und ein

mittlerer arterieller Druck von 60mmHg resultierten. Die linksventrikuläre Auswurffraktion 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 eine direkte operative Entlastung des linken Ventrikels über eine Apex-Kanüle durchgeführt.

Bei stabilen hämodynamischen Verhältnissen wurde das Weaning nach Röntgen-Thorax, Kontrolle der gemischt-arteriellen und -venösen Sättigung, und transösophagealer Echo-kontrolle eingeleitet. Sofern dies erfolgreich möglich war, wurden die ECMO Kanülen je nach Kanülierungsort gezogen oder chirurgisch explantiert. Das Weaning wurde als erfolgreich definiert, wenn der Patient die Explantation des Systems mindestens 24h überlebt hatte.

### 3.2.2 Datenmanagement

Die Erhebung der Daten dieser Patienten erfolgte über das SAP Patientenmanagementsystem (SAP, Walldorf, Deutschland) des Universitätsklinikums Würzburg. Dies umfasste die Zuweiserbriefe, Verlegungsbriefe, stationäre Verlaufsberichte, Labordaten und Operationsberichte.

Die jeweilige ECMO Laufzeit wurde aus den OP-Protokollen der Implantation und Explantation errechnet. Die Überlebenszeit war definiert als Zeit ab ECMO-Implantation bis zum dokumentierten intrahospitalen Sterbezeitpunkt bei Versterben unter ECMO Therapie, beziehungsweise bei überlebenden Patienten dem dokumentierten Entlassungszeitpunkt. Weitere, für die Studie relevante Daten, konnten dem Patientendatenmanagementsystem COPRA® der HTC Würzburg entnommen werden.

Präoperativ wurden Geschlecht, Patientenalter bei OP, BMI, Vorerkrankungen (Arterielle Hypertonie, Chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, pAVK, Endokarditis) und NYHA-Stadium sowie die Funktion des linken und rechten Ventrikels mittels LVEF und TAPSE bestimmt. Außerdem wurde ein Nikotinkonsum erfasst.

Es wurde bei jedem Patienten unterschieden, ob es sich bei der jeweiligen Operation um einen Notfall handelt oder einen geplanten Eingriff.

Die Operationsdauer, Dauer der Unterstützung durch die Herz-Lungen-Maschine und die Cross-Clamp-Zeit wurde intraoperativ erhoben. Kam es intraoperativ zur Reanimation, so wurde dies ebenfalls erfasst.

Die Kanülierungsstellen wurden ebenso erfasst wie eine eventuelle ECMO-Implantation unter Reanimationsbedingungen.

Preoperativ wurde für jeden Patienten der Euroscore II ermittelt. Sobald sich der Patient am System befand, wurde der SOFA-Score bestimmt.

Außerdem wurden die folgenden Laborparameter zu sechs verschiedenen Zeitpunkten post-ECMO-Insertion erhoben: Zunächst direkt nach Systemanschluss, nach 12, 24, 48 und 72 Stunden am System: Lactat, Bilirubin, C-reaktives Protein, Serumalbumin, Lactat-Dehydrogenase, Quick-Wert, PTT, Antithrombin III, Fibrinogen nach Clauss, D-Dimere und Thrombozyten.

Neben der ECMO wurden zusätzlich erforderliche Unterstützungssysteme (IABP, Impella, VAD) und der Bedarf einer Nierenersatztherapie erfasst.

Auch die Menge der während der ECMO notwendigen Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate und Mengen an Humanalbumin, Antithrombin III, Fibrinogen wurde dokumentiert wie auch die Fördermenge der Herzdrainage und der höchste postoperative Heparin-Plateauwert (24 Stunden), postoperative Komplikationen und Tausch eines Oxygenators.

### 3.3 Statistische Analyse

#### 3.3.1 Endpunkte

Es wurden zunächst drei mögliche Endpunkte definiert: Erstens der Patient verstirbt am System, zweitens der Patient kann erfolgreich von ECMO geweant werden (>24h), verstirbt jedoch während des nachfolgenden Aufenthaltes im UKW und drittens der Patient überlebt und wird entlassen oder verlegt.

Bei der Überlebensanalyse wurden dann primär zwei Gruppen differenziert: Überlebende und verstorbene Patienten.

### 3.3.2 Deskriptive Statistik

Bei kontinuierlichen, metrischen Daten erfolgte die Angabe als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung, soweit diese normalverteilt sind. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Medianwert der Variablen und der zugehörige Interquartilenabstand (25% und 75% Perzentile) angegeben. Häufigkeiten wurden in Prozent angegeben.

### 3.3.3 Vorgehensweise der statistischen Datenanalyse

Zunächst wurden alle metrischen Daten mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung geprüft. Es wurde von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen, wenn  $p > 0,05$  war.

Für normalverteilte Daten erfolgte die anschließende Analyse mit dem t-Test für verbundene bzw. unabhängige Stichproben. Bei nicht-normalverteilten Variablen ( $p < 0,05$  im Shapiro-Wilk-Test) kam der Wilcoxon-Test für zwei verbundene bzw. der Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben zum Einsatz.

Nominale Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher analysiert.

### 3.3.4 Multivariate Analyse

Das Kollektiv aus patientenbezogenen Daten stellte die Grundlage für die anschließende univariate und multivariate Analyse dar. Mittels logistischer Regression konnten unabhängige Risikofaktoren für ein Versterben an ECMO aufgefunden werden.

Es wurden ausschließlich Variablen in die multivariate Analyse eingeschlossen, die sich zuvor in der univariaten Analyse als signifikant herausstellten.

Die multivariate statistische Regression diente der Überprüfung, ob bestimmte, in der univariaten Analyse als signifikant dargestellte Variablen, im Vergleich ihre Signifikanz verlieren würden.

Die Angabe der Ergebnisse der univariaten und multivariaten Analyse erfolgte durch „odds ratio“ und einem 95%- bzw. 96%-igem Konfidenzintervall.

Für alle Tests galt ein p-Wert unter 0,05 als statistisch signifikantes Ergebnis.

Alle Zahlen wurden auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben. Die Angabe des p-Wertes erfolgte auf bis zu vier Nachkommastellen genau.

Alle statistischen Analysen wurden mit Statistical Package for Social Science (SPSS, version 25.0 for Mac; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt.

# Ergebnisse der Studie

## 4.1 Patientenkollektiv und Outcome

Das Patientenkollektiv umfasste 172 Patienten im Alter von 25 bis 85 Jahren (64,8 +/- 11,4 Jahre). Die Geschlechterverteilung männlich/weiblich lag bei 113/59 (65,7%/34,7%).

Insgesamt verstarben davon 125 Patienten (72,7%), 47 Patienten (27,3%) überlebten und konnten entlassen werden. Bei 24 Patienten (14%) konnte ein Weaning vom System durchgeführt werden (>24h), sie verstarben jedoch während des stationären Aufenthaltes.

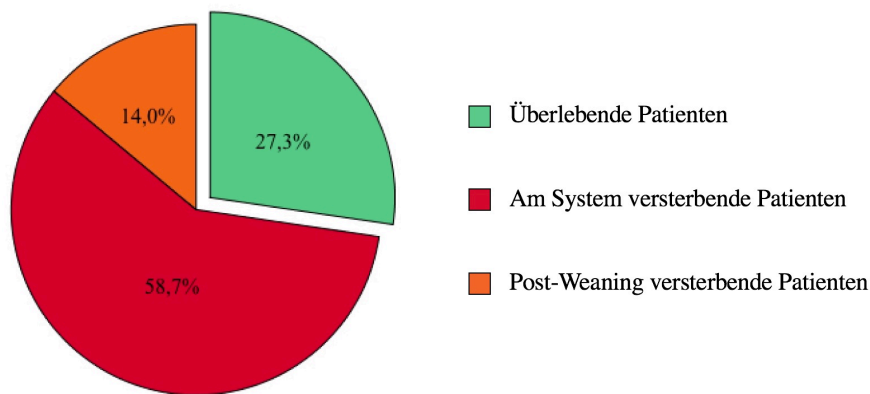


Abb. 3: Outcome der ECMO-Patienten

### 4.1.1 Überlebende Patienten

Die 47 überlebenden Patienten waren im Mittel 63,8 +/- 11,9 Jahre alt und 4,4 +/- 3,0 Tage an der ECMO. 33 Überlebende waren männlich (70,2%), 14 weiblich (29,8%).

#### 4.1.2 Verstorbene Patienten

101 der 125 verstorbenen Patienten verstarben an der ECMO (80,8%). Bei den restlichen 24 Patienten (19,2%) gelang das Weaning, dennoch verstarben diese Patienten während des stationären Aufenthaltes.

Ein erfolgreiches Weaning war definiert als Zeitspanne von 24 Stunden zwischen Systemausbau und Todeseintritt.

Die Geschlechterverteilung männlich/weiblich bei den verstorbenen Patienten lag bei 80/45 (64%/45%). Die verstorbenen Patienten waren im Mittel 65,2 +/- 11,2 Jahre alt und 5,7 +/- 5,4 Tage an der ECMO angeschlossen.

## 4.2 Präoperative Parameter

### 4.2.1 Geschlecht, Alter und BMI

Von 59 Frauen im Patientenkollektiv überlebten 14 (23,7%), 37 verstarben am System (62,7%) und 8 verstarben post-Weaning (13,6%). Männliche Patienten überlebten in 33 von 113 Fällen (29,2%), 64 verstarben am System (56,6%) und 16 nach erfolgreichem Weaning (14,2%) ( $p=0,410$ ).

Das Alter und der BMI der Patienten waren in dieser Studie annähernd normalverteilt.

Das mittlere Alter der Patienten betrug 64,9 +/- 11,5 Jahre (25 - 85 Jahre). Der mittlere BMI innerhalb des Patientenkollektivs betrug 28,2 +/- 5,8 kg/m<sup>2</sup> (14,8 kg/m<sup>2</sup> - 60,3 kg/m<sup>2</sup>).

Überlebende Patienten wiesen ein mittleres Alter von 64 +/- 11,9 Jahren auf (29 - 83 Jahre), verstorbene von 65,3 +/- 11,4 Jahren (25 - 85 Jahre). Hierfür ergab sich kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,367$ ). Überlebende hatten einen mittleren BMI von 26,4 +/- 4,2 kg/m<sup>2</sup>; (18,7 kg/m<sup>2</sup> - 36,7 kg/m<sup>2</sup>), verstorbene von 29 +/- 6,2 kg/m<sup>2</sup> (14,8 kg/m<sup>2</sup>- 60,3 kg/m<sup>2</sup>).

Der BMI der verstorbenen war deutlich höher als der der Überlebenden Patienten ( $p = 0,016$ ).



#### 4.2.2 NYHA-Stadium

In der vorliegenden Studie konnte das jeweilige NYHA-Stadium des Patienten nur bei 46 von 172 Fällen bestimmt werden (26,7%). Kein Patient war im Stadium I, 6 in Stadium II (13%), 17 Patienten in III (37%) und 23 in Stadium IV (50%).

Hinsichtlich des NYHA-Stadiums der Patienten war kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachweisbar ( $p = 0,710$ )

#### 4.2.3 Euroscore II

Der Euroscore ist ein Modell zur Ermittlung des Mortalitätsrisikos von Patienten nach Herzoperation. Er wurde 2012 zum aktuell weltweit in der Kardiochirurgie gebräuchlichen „Euroscore II“ weiterentwickelt. Der Euroscore wird in Prozent angegeben: 0% stellt dabei das geringstmögliche, 100% das höchstmögliche Mortalitätsrisiko dar [57].

Der jeweilige Euroscore II wurde mit Hilfe des Euroscore-Rechners ([www.euroscore.org/calc.html](http://www.euroscore.org/calc.html)) für jeden Patienten individuell bestimmt. Der Euroscore II war innerhalb des Patientengutes nicht normalverteilt.

Der Medianwert des Euroscore II innerhalb des gesamten Patientenkollektivs betrug 35,2% (20,5% - 59,3%). Der minimale Euroscore II, der errechnet werden konnte, betrug 3,7%, der maximale Euroscore II 89,6%.

Überlebende Patienten wiesen einen medianen Euroscore II von 28,6% (14,8% - 54,1%) auf, verstorbene Patienten einen medianen Euroscore II von 37,5% (21,5% - 62,3%) ( $p=0,025$ ).

#### 4.2.4 Links- bzw. rechtsventrikuläre Funktion

Die Funktion des linken und rechten Ventrikels wurden mittels LVEF und TAPSE präoperativ non-invasiv echokardiografisch bestimmt.

Die „Left Ventricular Ejection Fraction“ (LVEF) ist das zentrale Maß für die linksventrikuläre systolische Funktion. Sie berechnet sich aus dem Verhältnis von Schlagvolumen zu enddiastolischem Volumen und wird in Prozent angegeben. Im Allgemeinen wird ein LVEF von  $> 55\%$  als normal angesehen [58].

Die „Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion“ (TAPSE) wird in Millimetern angegeben; eine TAPSE von > 18mm gilt als Normwert, in der Literatur schwankt dieser Wert jedoch zwischen 16mm und 20mm [59, 60].

Bei 55 von 172 Patienten konnten LVEF und TAPSE ermittelt werden (32%), die restlichen Werte wurden als fehlend kategorisiert.

Die präoperative LVEF war in dieser Studie nicht normalverteilt. Der Medianwert der präoperativ gemessenen LVEF innerhalb des Patientengutes betrug 33% (20% - 53%).

Der Medianwert der präoperativ gemessenen LVEF lag bei den überlebenden Patienten bei 31% (15% - 54,5%) mit einem Minimum von 7% und einem Maximum von 66%.

Bei den verstorbenen Patienten dagegen lag der Medianwert bei 34% (20% - 53%), mit einem Minimum von 10% und einem Maximum von 71% (p=0,309).

Die präoperative TAPSE war innerhalb des Patientengutes normalverteilt. Im Mittel betrug sie 17,2 +/-4,8 mm. Überlebende Patienten wiesen eine mittlere TAPSE von 18,4 +/- 4 mm auf; verstorbene von 16,6 +/-5,1 mm (p=0,142).

#### 4.2.5 Bestehende Vorerkrankungen

Die häufigste Vorerkrankung war arterielle Hypertonie, an der 119 aller Patienten litten (69%). 68 Patienten wiesen anamnestisch chronisches Nierenversagen auf (40%), bei 54 Patienten lag Diabetes Mellitus vor (31%). 19 Patienten hatten eine bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit (11%), 16 Patienten erkrankten an Endokarditis (9%).

Die nachfolgende Tabelle stellt die Häufigkeiten der einzelnen Vorerkrankungen und ihre jeweilige Verteilung nach Outcome dar.

	Alle Patienten	Überlebende Patienten	Verstorbene Patienten	p-Wert
Art. Hypertonie	69 %	72 %	68 %	0,508
Chron. NI	40 %	34 %	42 %	0,324
Diabetes Mellitus	31 %	25 %	34 %	0,336
pAVK	11 %	11 %	11 %	0,861
Endokarditis	9 %	2 %	12 %	0,640

Tab. 1: Häufigkeiten der Vorerkrankungen aufgeteilt nach Outcome

#### 4.2.6 Nikotinabusus

Das Vorliegen eines Nikotinabusus konnte bei 171 Patienten ermittelt werden (n=171): Es gab 56 Raucher (32,6%) und 115 Nichtraucher (66,9%). Unter den überlebenden Patienten waren 17 Raucher (36,2%), unter den verstorbenen 39 (31,2%) (p=0,674).

#### 4.3 Operation

Es wurden 10 unterschiedliche Operationen unterschieden, deren jeweilige Häufigkeiten hier dargestellt sind:

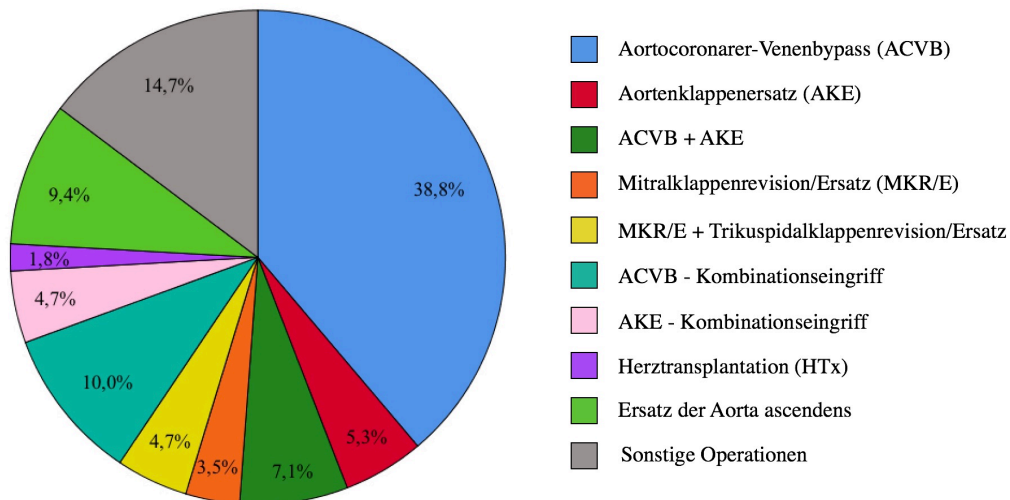


Abb. 4: Häufigkeiten der unterschiedlichen vor ECMO-Insertion stattgefundenen Operationen

##### 4.3.1 Notfälle

Von allen stattgefundenen Operationen hielten sich geplante Eingriffe und Notfall-Operationen die Waage (50,3%/49,7%). Überlebende Patienten mussten in 43,5% als Notfall operiert werden; verstorbene in 52% (p=0,273).

#### 4.3.2 Art der Operation

##### 4.3.2.1 Aortokoronarer Venenbypass

Die häufigste Operation, die post-Kardiotomie eine ECMO-Anlage nötig machte, ist der Aortokoronare Venenbypass (ACVB). Er wurde in seiner isolierten Form bei 66 von 172 Patienten durchgeführt (38,8%); in Kombination mit einer/einem Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz und/oder Trikuspidalklappenrekonstruktion/ -ersatz bei 17 Patienten (10%). 22 der 47 überlebenden Patienten erhielten eine ACVB-Operation (46,8%). Von den 125 verstorbenen Patienten wurden 44 Patienten Bypass-operiert (35,2%). Es besteht kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,254$ ).

Aufgrund zu geringer Fallzahlen der einzelnen Operationen wurde nachfolgend auf einen Test hinsichtlich eines potentiellen operationsbedingten Unterschiedes im Outcome der Patienten verzichtet.

##### 4.3.2.2 Herzklappenersatz

Bei 9 von 172 Patienten wurde die Aortenklappe ersetzt (5,2%), bei 2 überlebenden (4,3%) und 7 verstorbenen Patienten (5,6%). In 8,2% der Fälle kam es zu einem Mitralklappen- und/oder Trikuspidalklappenersatz. 4,2% der überlebenden und 9,6% der verstorbenen Patienten erhielten einen Mitralklappen- und/oder Trikuspidalklappenersatz.

##### 4.3.2.3 Kombinationseingriffe

In einigen Fällen kam es zu Kombinationen aus Bypasschirurgie und Klappeneingriffen: In 10% der Operationen wurde zusätzlich zum ACVB ein Ersatz/Rekonstruktion der Mitralklappen- und/oder Trikuspidalklappe vorgenommen (17 Fälle); in 4,7% kam es neben einem AKE gleichzeitig zu einem Ersatz der Mitralklappen- und/oder Trikuspidalklappe (8 Fälle). Überlebende Patienten erhielten in 8,5% einen ACVB-Kombinationseingriff; verstorbene Patienten in 10,4%. Ein AKE-Kombinationseingriff kam bei 2,1% der überlebenden Patienten und bei 5,6% der verstorbenen Patienten vor.

#### 4.3.2.4 Herztransplantation

Während des 4-jährigen Beobachtungszeitraumes kam eine ECMO in 3 Fällen nach Herztransplantation zum Einsatz (1,8%).

#### 4.3.2.5 Ersatz der Aorta ascendens

In 16 Fällen musste die Aorta ascendens (teil)ersetzt werden (9,4%). Überlebende erhielten in 8,5% einen Ascendensersatz; verstorbene in 9,6%.

#### 4.3.2.6 Sonstige operative Eingriffe

Alle weiteren Eingriffe wurden unter „sonstige Operationen“ zusammengefasst (14,7%). Knapp die Hälfte dieser sonstigen Fälle (48%) entfallen auf die prä-operative ECMO-Insertion: Bei 12 Fällen von 25 der „sonstigen Operationen“ war entweder der Zustand des Patienten zu schlecht für eine Operation oder ein anderer Grund vorhanden, dass der Patient zunächst an eine va-ECMO angeschlossen werden musste.

#### 4.3.3 Operationsdauer

Die Operationsdauer war in dieser Studie annähernd normalverteilt. Im Mittel dauerten die Operationen 294 +/- 132min. Die kürzeste Operation dauerte 24min, die längste Operation 816min. Der Mittelwert der Operationsdauer der überlebenden Patienten betrug 282 +/- 132min, der der verstorbenen Patienten 300 +/- 132min ( $p=0,55$ ).

#### 4.3.4 Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

In 82% der Fälle wurde unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert. Überlebende Patienten wurden in 78% mit HLM operiert, verstorbene Patienten in 83% ( $p=0,195$ ).

#### 4.3.5 Dauer der extrakorporalen Zirkulation

Die Dauer, welche die Patienten intraoperativ an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen waren, war in dieser Studie nicht normalverteilt. Die mediane Dauer aller Patienten betrug 181min (125min - 258min). Überlebende Patienten waren im Median 164min (97min - 259min) an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen, verstorbene Patienten 183min (135min - 258min) ( $p=0,143$ ).

#### 4.3.6 Aortenabklemmzeit

Auch die Aortenabklemmzeit (Cross-Clamp-Zeit) war nicht normalverteilt. Sie betrug im Median 80min (48min - 123min).

Überlebende Patienten wiesen eine mediane Cross-Clamp-Dauer von 66min (10min - 88min) auf, verstorbene Patienten dagegen eine von 88min (57min - 135min) ( $p=0,877$ ).

#### 4.3.7 Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)

Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) ist ein intensivmedizinischer Score, um das Überleben der Patienten vorherzusagen bzw. den Status und Verlauf der Organfunktion zu bestimmen.

Für die Berechnung des SOFA-Scores sind lediglich sechs Variablen nötig. Der SOFA-Score wird in Punkten angegeben: Jede der sechs Parameter (Atmung, Nervensystem, Herz-Kreislauf, Leberfunktion, Blutgerinnung, Nierenfunktion) erhält zwischen einem (keine Einschränkung/normale Funktion) und vier Punkten (sehr starke Einschränkung), und die Punkte werden anschließend addiert. Es ist demnach ein SOFA-Score zwischen 4 und 24 Punkten möglich, wobei 24 den schlechtmöglichen Zustand des Patienten darstellt [61, 62].

In der vorliegenden Studie wurde der SOFA-Score unmittelbar nach ECMO-Insertion bestimmt, um den Status der Organfunktion jedes einzelnen Patienten zu Beginn der ECMO zu klassifizieren. Der SOFA-Score wurde dabei mittels SOFA-Calculator von „clincalc“ („<https://clincalc.com/IcuMortality/SOFA.aspx>“) individuell ermittelt.

Der SOFA-Score ist nicht normalverteilt ( $p=0,028$  im Shapiro-Wilk Test).

Der Medianwert aller Patienten lag bei 13 Punkten (11 - 15 Punkte; Min 7 und Maximum 20 Punkte). Überlebende Patienten hatten einen medianen SOFA-Score von 12 (10 - 13 Punkte), verstorbene Patienten einen medianen SOFA-Score von 14 Punkten (12 - 16 Punkte). Bezüglich des medianen SOFA-Scores bestand ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der später überlebenden und der im Therapieverlauf verstorbenen Patienten ( $p < 0,001$ ).

Signifikante Ergebnisse wurden zur besseren Übersicht in „rot“ dargestellt.

	Alle Patienten	Überlebende Patienten	Verstorbene Patienten	p-Wert
Anzahl	172	47	125	/
Geschlecht (m/w)	113/59	33/14	80/45	0,410
Alter	64,9 +/- 11,5	64 +/- 11,9	65,3 +/- 11,4	0,367
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,2 +/- 5,8</b>	<b>26,4 +/- 4,2</b>	<b>29 +/- 6,2</b>	<b>0,016</b>
NYHA (II/III/IV)	6/17/23	1/4/4	5/13/19	0,710
<b>Euroscore II (%)</b>	<b>35,2 (20,5 – 59,3)</b>	<b>28,6 (14,8 – 54,1)</b>	<b>37,5 (21,5 – 62,3)</b>	<b>0,025</b>
LVEF (%)	33 (20 – 53)	31 (15 – 54,5)	34 (20 – 53)	0,309
TAPSE (mm)	17,2 +/- 4,8	18,4 +/- 4	16,6 +/- 5,1	0,142
Art. Hypertonie (%)	69	72	68	0,508
Chron. NI (%)	40	34	42	0,324
Diabetes Mellitus (%)	31	25	34	0,336
pAVK (%)	11	11	11	0,861
Endokarditis (%)	9	2	12	0,640
Nikotin (%)	32,6	36,2	31,2	0,674
Notfall (%)	49,7	43,5	52	0,273
OP-Dauer (h)	4,9 +/- 2,2	4,7 +/- 2,2	5,0 +/- 2,2	0,554
Einsatz HLM (%)	82	78	83	0,472
Dauer HLM (h:min)	3:01 (2:05 – 4:18)	2:44 (1:37 – 4:19)	3:03 (2:15 – 4:18)	0,195
Dauer X-Clamp (h:min)	1:20 (0:48 – 2:03)	1:06 (0:10 – 1:28)	1:28 (0:57 – 2:15)	0,877
<b>SOFA-Score</b>	<b>13 (11 – 15)</b>	<b>12 (10 – 13)</b>	<b>14 (12 – 16)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Tab. 2: Übersicht der präinsertionell erhobenen Parameter

#### 4.4 Varianzanalyse der präinsertionell erhobenen Parameter

Wie sich in der vorangehenden Tabelle bereits zeigte, konnte das Signifikanzniveau bei der univariaten Analyse für die Parameter BMI, Euroscore II und SOFA-Score erreicht werden.

Multivariate Analyse				
Variable	OR	95 % CI - lower	96% CI - higher	p Value
BMI	1,046	0,959	1,141	0,308
ES II	1,001	0,981	1,021	0,921
<b>SOFA-Score</b>	<b>1,338</b>	<b>1,109</b>	<b>1,615</b>	<b>0,002</b>

Tab. 3: Multivariate Analyse präinsertionell erhobener Parameter

In der multivariaten Analyse zeigte sich lediglich der SOFA-Score als signifikant. Demnach wurde aus prognostischer Sicht dem SOFA-Score der größte Stellenwert zugeschrieben.

## 4.5 Während ECLS erhobene Parameter

### 4.5.1 Laborwerte

Gemessen wurden die individuellen Laborwerte zu fünf Zeitpunkten: Der erste Wert unmittelbar nach ECMO-Insertion (In den nachfolgenden Diagrammen mit „B“ für „Beginn“ gekennzeichnet), nach 12 Stunden, nach 24 Stunden, nach 48 Stunden und nach 72 Stunden.

#### 4.5.1.1 Laktat

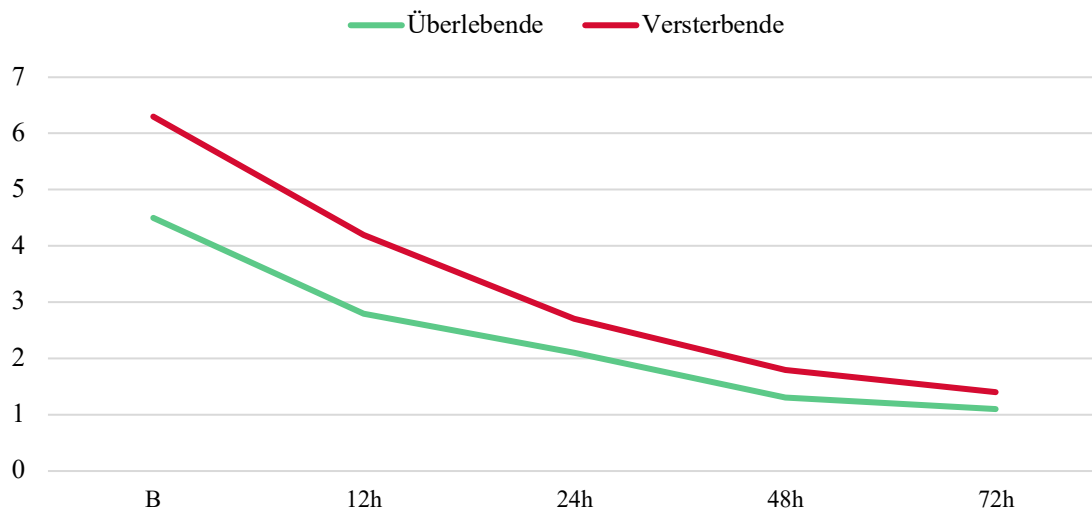
Der Serumlaktatwert ist ein bereits seit vielen Jahren als solcher bekannter und vielseitig eingesetzter Risikomarker in der Intensivmedizin.

Ab einem Laktatspiegel von 2 - 2,5 mmol/l wird von einem erhöhten Laktatspiegel gesprochen, wobei erst ein Laktatspiegel > 5 mmol/l als „hoch“ angesehen wird [63].

Der Serumlaktatwert war innerhalb des Patientengutes nicht normalverteilt. Der Laktatspiegel der verstorbenen Patienten lag während des gesamten betrachteten Zeitraumes oberhalb des Laktatspiegels der überlebenden Patienten. Bereits zu Beginn der ECLS-Therapie lag der Laktatspiegel der verstorbenen Patienten mit median 6,3 (3,4 - 12,0) mmol/l signifikant über dem der überlebenden Patienten mit 4,5 (2,8 - 6,8) mmol/l (p=0,004).



## Laktat (mmol/l)



Überleb.	4,5 (2,8 – 6,8)	2,8 (1,7 – 4,6)	2,1 (1,5 – 2,8)	1,3 (1,1 – 1,8)	1,1 (0,9 – 1,6)
Verstorb.	6,3 (3,4 – 12,0)	4,2 (2,2 – 7,6)	2,7 (1,7 – 4,7)	1,8 (1,4 – 2,9)	1,4 (1,0 – 2,3)
P	0,004	0,001	0,015	0,012	0,044

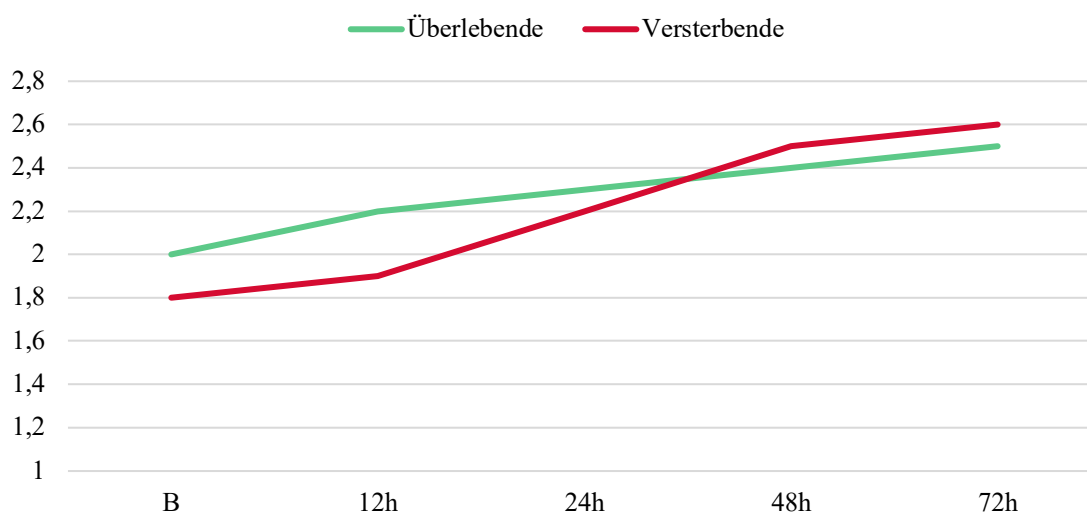
Abb. 5: Entwicklung des medianen Laktatwertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mmol/l

### 4.5.1.2 Albumin

Humanalbumin ist für ungefähr 70-80% des gesamten kolloidosmotischen Druckes verantwortlich und wird deshalb in der Intensivmedizin bei mit Hypovolämie assoziierten Krankheitsbildern wie Schock, Trauma, Sepsis oder ARDS, substituiert [64].

Auch viele Patienten dieser Studie erhielten im Laufe der Therapie Humanalbuminkonzentrate zur Volumensteigerung. Die mediane Albuminkonzentration der überlebenden Patienten unterschied sich jedoch lediglich an der 12h-Marke von der, der verstorbenen Patienten ( $p=0,020$ ).

## Albumin (g/dl)



Überleb.	2,0 ± 0,7	2,2 ± 0,6	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,5 ± 0,4
Verstorb.	1,8 ± 0,6	1,9 ± 0,6	2,2 ± 0,5	2,5 ± 0,5	2,6 ± 0,5
P	0,120	0,020	0,661	0,606	0,769

Abb. 6: Entwicklung des mittleren Albuminwertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in g/dl

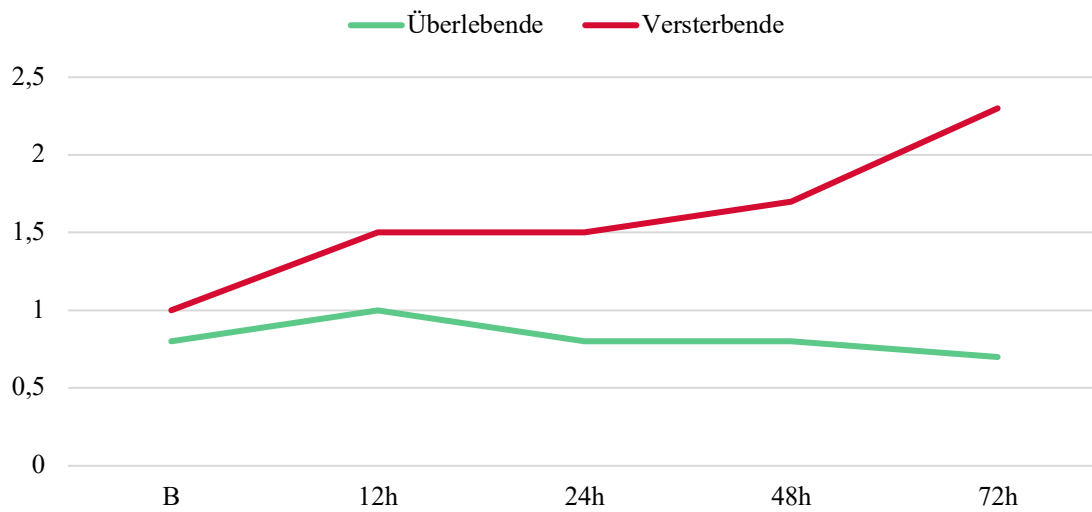
### 4.5.1.3 Bilirubin

Erhöhte Bilirubinkonzentrationen im Serum sind meist auf übermäßige Hämolyse, eine Blockade des Galleabflusses oder Leberschäden zurückzuführen. Deshalb dient die Bilirubinkonzentration auch als Marker für die Leberfunktion eines Patienten [65].

In der vorliegenden Studie war die Serum-Bilirubinkonzentration eine nicht normalverteilte Größe und wurde in mg/dl angegeben. Zwar bestand zu Beginn der ECMO-Therapie knapp kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen ( $p=0,064$ ). Die mediane Bilirubinkonzentration der verstorbenen Patienten war anschließend jedoch stets höher als die der überlebenden Patienten und stieg von anfangs 1,0 (0,6 – 1,8) mg/dl auf 2,3 (1,0 – 4,0) mg/dl zum 72h-Zeitpunkt an ( $p=0,004$ ).

Bei den überlebenden Patienten blieb die mediane Bilirubin-Konzentration ab Therapiebeginn konstant bei ca. 0,8 mg/dl und variierte lediglich leicht bei 12h und bei 72h.

## Bilirubin (mg/dl)



Überleb.	0,8 (0,3 – 1,2)	1,0 (0,6 – 1,7)	0,8 (0,4 – 1,8)	0,8 (0,4 – 1,9)	0,7 (0,3 – 1,2)
Verstorb.	1,0 (0,6 – 1,8)	1,5 (0,9 – 2,9)	1,5 (0,9 – 3,4)	1,7 (1,0 – 3,6)	2,3 (1,0 – 4,0)
P	0,064	0,018	0,015	0,014	0,004

Abb. 7: Entwicklung des medianen Bilirubinwertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mg/dl

### 4.5.1.4 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive-Protein (CRP) ist ein akutes Entzündungsprotein, das an Infektions- und Entzündungsorten bis um das 1000-fache erhöht sein kann [66].

In der vorliegenden Studie war dieser, in mg/dl angegebene Wert, nicht normalverteilt. Es zeigte sich zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied des medianen CRP-Spiegels.

	B	12h	24h	48h	72h
Überleb.	4,8 (0,5 – 12,6)	7,2 (3,5 – 11,2)	14,5 (9,6 – 20,1)	17,5 (12,2 – 24,2)	13,7 (8,4 – 21,8)
Verstorb.	3,2 (1,1 – 10,0)	5,8 (3,3 – 9,4)	13,8 (8,8 – 19,4)	15,0 (11,9 – 24,0)	16,1 (11,6 – 21,8)
P	0,073	0,672	0,944	0,662	0,260

Tab. 4: Entwicklung des medianen CRP-Spiegels überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mg/dl

#### 4.5.1.5 Laktat Dehydrogenase

Die physiologische LDH-Aktivität beträgt in etwa 100-250 U/l, höhere Werte zeigen auf einen pathologischen Prozess hin. Da sich LDH intrazellulär befindet, dient eine erhöhte LDH-Konzentration im Serum auch als Hämolysemarker. Ebenso findet das Enzym als Tumormarker Verwendung [67, 68].

Innerhalb der Studienpopulation lag keine Normalverteilung bezüglich dieses Wertes vor. Es wurde zu keinem der betrachteten Zeitpunkte das Signifikanzniveau zwischen der Gruppe der überlebenden und der Gruppe der verstorbenen Patienten erreicht.

	B	12h	24h	48h	72h
Überleb.	443,0 (321,0 – 1777,5)	434,5 (300,8 – 649,0)	465,5 (302,5 – 1215,8)	437,5 (300,5 – 1027,3)	507,0 (343,0 – 864,0)
Verstorb.	762,0 (382,0 – 1800,0)	551,0 (356,0 – 1159,0)	647,0 (468,0 – 1303,0)	478,0 (324,0 – 836,0)	476,5 (341,8 – 716,8)
P	0,485	0,290	0,932	0,760	0,428

Tab. 5: Entwicklung des medianen LDH-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in U/l

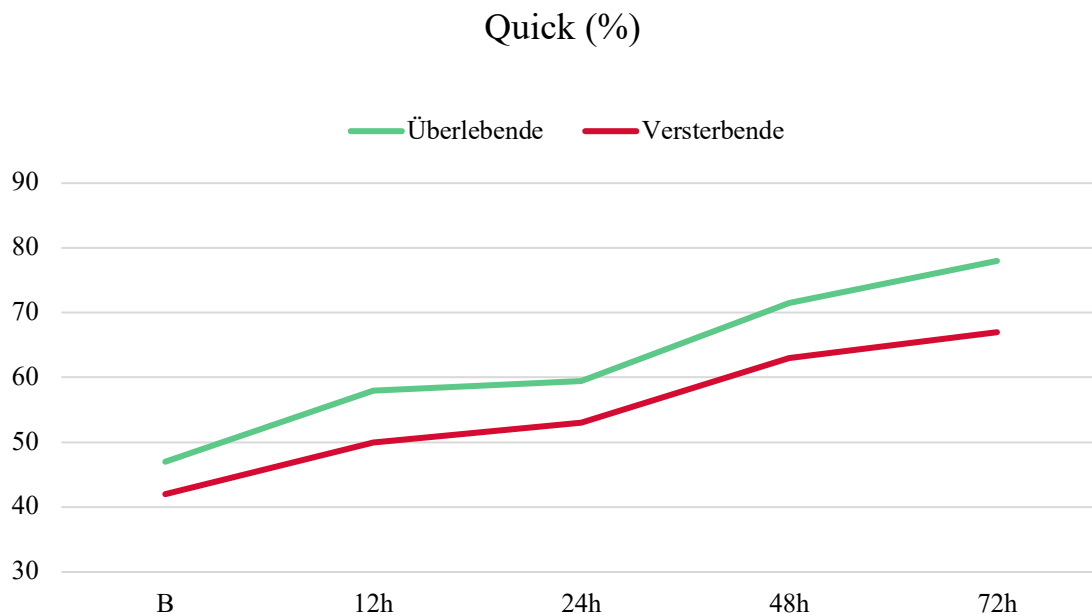
#### 4.5.2 Blutbild und Gerinnung

##### 4.5.2.1 Quick-Wert

Die „Prothrombin-Zeit“ ist als jene Zeit definiert, in welcher das Blutplasma einer Patientenprobe nach Zugabe von Thromboplastin gerinnt und beträgt physiologisch 10 - 13 Sekunden. Der Quick-Wert stellt die gemessene Prothrombinzeit mit der „Norm-Prothrombinzeit“ gesunder Patienten ohne Gerinnungsleiden ins Verhältnis und wird in Prozent angegeben. Dies geschieht durch Verdünnung des der Norm entsprechenden Blutplasmas: Ein Quick-Wert von 50% bedeutet demnach, dass das Plasma des untersuchten Patienten genauso schnell gerinnt wie das im Verhältnis 1:1 verdünnte „Norm-Plasma“ [69].

Der Quick-Wert war innerhalb des Patientenkollektivs nicht normalverteilt. Lediglich zum Messpunkt nach 24 und 72 Stunden konnte das Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  nicht

erreicht werden. Zu jedem anderen der Messpunkte war der Quick Wert der überlebenden Patienten signifikant höher als der, der verstorbenen Patienten.



Überleb.	47,0 (42,0 – 63,0)	58,0 (45,0 – 71,0)	59,5 (49,3 – 68,0)	71,5 (55,5 – 78,8)	78,0 (54,5 – 87,5)
Verstorb.	42,0 (31,8 – 54,3)	50,0 (42,5 – 64,0)	53,0 (42,8 – 69,0)	63,0 (52,0 – 71,0)	67,0 (55,0 – 78,5)
P	0,018	0,034	0,094	0,034	0,212

Abb. 8: Entwicklung des medianen Quick-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in %

#### 4.5.2.2 Partielle Thromboplastinzeit

Die partielle Thromboplastinzeit erfasst vor allem den intrinsischen Weg der Koagulation. Sie beträgt physiologisch ca. 25-35s [70]. Die PTT kommt auch als Monitoring während Heparintherapien zum Einsatz und kann während laufender Therapie Werte zwischen 60 und 100s annehmen [70, 71]. Da in dieser Studie das gesamte Patientenkollektiv einer kontinuierlichen Heparinisierung unterlag, sind die insgesamt hohen PTT-Werte als „normal“ zu betrachten.

Die partielle Thromboplastinzeit stellte sich als eine nicht normalverteilte Größe dar. Das Signifikanzniveau konnte zu keinem der betrachteten Zeitpunkte erreicht werden.

	B	12h	24h	48h	72h
Überleb.	68,5 (48,5 – 114,7)	60,3 (47,2 – 71,2)	59,5 (54,3 – 66,5)	58,6 (51,1 – 64,1)	60,0 (55,1 – 64,6)
Verstorb.	79,8 (56,4 – 150,0)	63,9 (53,6 – 79,5)	59,3 (54,0 – 67,1)	58,8 (54,4 – 65,8)	59,7 (54,8 – 67,9)
P	0,070	0,183	0,810	0,492	0,842

Tab. 6: Entwicklung des medianen PTT-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in s

#### 4.5.2.3 Antithrombin III

Das plasmatische Glykoprotein AT III ist der wichtigste Inhibitor der aktivierten Gerinnungsfaktoren. Allen voran hemmt es die Wirkung von Thrombin, aber auch freie Gerinnungsfaktoren des Blutplasmas wie Faktor VIIa, IXa und Xa werden durch ATIII inhibiert. Ein Defizit an ATIII ist außerdem der Hauptgrund für das Phänomen der „Heparinresistenz“. Eine „Heparinresistenz“ liegt vor, wenn sehr hohe Heparindosen (>35.000 IU/d) notwendig sind, um die therapeutische Ziel-PTT zu erreichen oder diese trotz exorbitanter Heparin-gabe nicht erreicht werden kann. In der vorliegenden Studie werden die ATIII-Spiegel als Prozentangabe gemessen und sind normalverteilt. Das Signifikanzniveau kann zu keinem der Messpunkte erreicht werden.

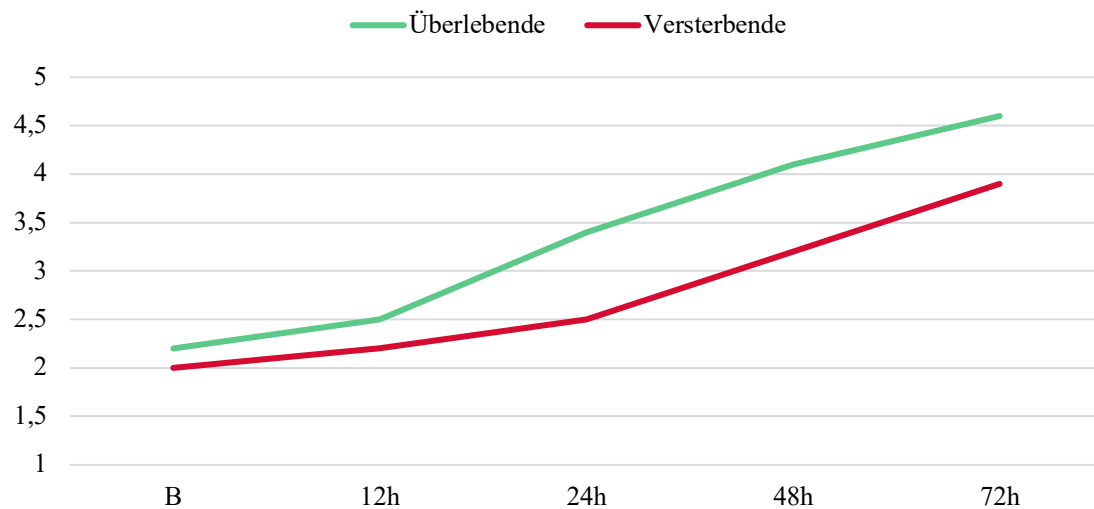
	B	12h	24h	48h	72h
Überleb.	59,0 ± 15,4	69,6 ± 12,5	75,1 ± 13,0	79,5 ± 15,2	84,4 ± 10,9
Verstorb.	53,7 ± 16,5	68,9 ± 16,9	71,8 ± 15,7	75,5 ± 14,1	80,9 ± 13,4
P	0,062	0,810	0,242	0,163	0,194

Tab. 7: Entwicklung des mittleren ATIII-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in %

#### 4.5.2.4 Fibrinogen nach Clauss

Der Fibrinogen-Spiegel stellte sich als nicht normalverteilte Größe dar. Ab dem zweiten Messpunkt nach 12 Stunden bis zum finalen Messpunkt nach 72 Stunden lag der Fibrinogenspiegel der später überlebenden Patienten über dem der verstorbenen Patienten. Das Signifikanzniveau wurde lediglich zum ersten Messzeitpunkt nicht erreicht.

## Fibrinogen nach Clauss (g/l)



	B	12h	24h	48h	72h
Überleb.	2,2 (1,2 – 3,6)	2,5 (2,0 – 3,4)	3,4 (2,4 – 4,1)	4,1 (3,0 – 5,1)	4,6 (3,8 – 5,6)
Verstorb.	2,0 (1,4 – 2,6)	2,2 (1,7 – 2,8)	2,5 (2,0 – 3,4)	3,2 (2,6 – 4,1)	3,9 (3,2 – 4,8)
P	0,436	0,027	0,009	0,025	0,024

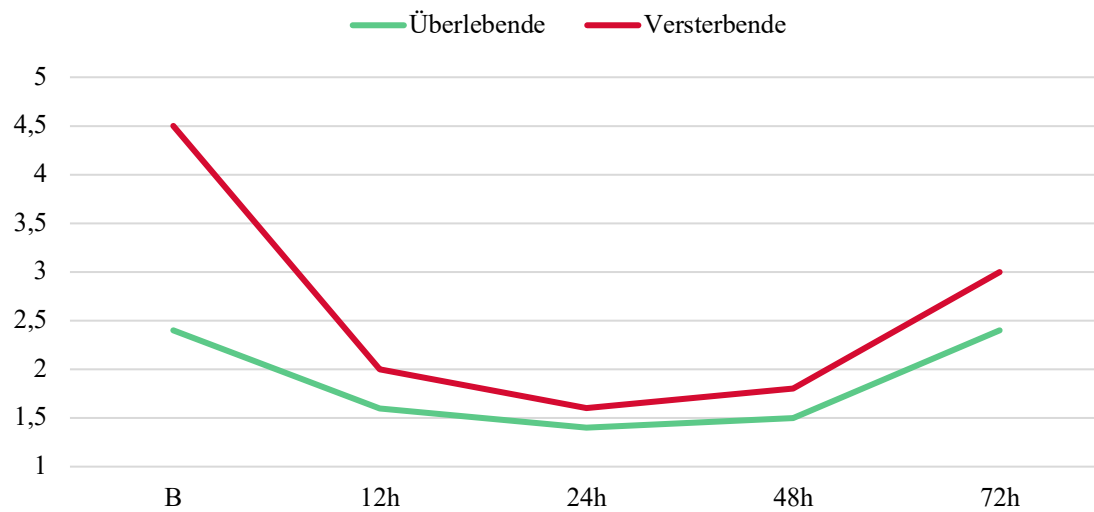
Abb. 9: Entwicklung des medianen Fibrinogen-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in g/l

### 4.5.2.5 D-Dimere

D-Dimere ermöglichen die Verbindung von Thrombozyten während der Blutgerinnung. Sie werden vor allem während des Zerfalls von Blutgerinnseln wieder freigesetzt und sind dann in gesteigerter Konzentration in Blutproben messbar [72]. Das Monitoring der D-Dimere bietet eine hohe Sensitivität bezüglich der Früherkennung von pulmonalen Embolien oder tiefen Venenthrombosen während der Therapie [72].

Die D-Dimere waren in dieser Studie eine nicht normalverteilte Größe und zu keinem Messzeitpunkt signifikant unterschiedlich.

## D-Dimere (mg/l)



Überleb.	2,4 (0,9 – 9,4)	1,6 (1,0 – 4,3)	1,4 (0,6 – 3,2)	1,5 (0,6 – 5,1)	2,4 (1,4 – 4,7)
Verstorb.	4,5 (2,1 – 12,0)	2,5 (0,9 – 5,7)	1,6 (0,7 – 4,4)	1,8 (1,0 – 4,1)	3,0 (1,5 – 6,3)
P	0,138	0,254	0,749	0,411	0,247

Abb. 10: Entwicklung des medianen D-Dimer-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mg/l

### 4.5.2.6 Thrombozyten

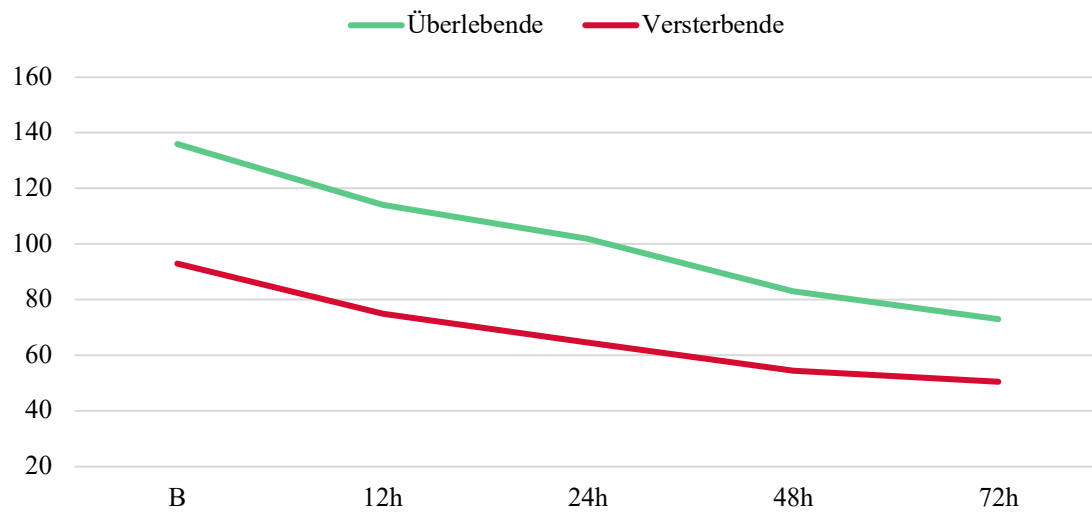
Während laufender ECMO-Therapie leiden Patienten relativ häufig unter Thrombozytopenie, da durch Verbrauchskoagulopathie, operative Eingriffe und Traumata, Kontakt mit Fremdoberflächen und Thrombosierung, ein hoher Verbrauch an Thrombozyten stattfindet [73, 74].

Die Thrombozytenanzahl war in dieser Studie eine nicht normalverteilte Größe.

Während des Beobachtungszeitraumes lag die mediane Thrombozytenanzahl der überlebenden Patienten signifikant über der, der verstorbenen Patienten.



### Thrombozyten (\*1000/ $\mu$ l)



Überleb.	136,0 (87,0 – 172,0)	114,0 (77,5 – 148,0)	102,0 (78,3 – 131,8)	83,0 (65,0 – 121,5)	73,0 (64,0 – 116,0)
Verstorb.	93,0 (56,8 – 132,8)	75,0 (59,0 – 106,0)	64,5 (51,3 – 89,0)	54,5 (42,0 – 88,0)	50,5 (36,0 – 79,3)
P	0,007	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Abb. 11: Entwicklung der medianen Thrombozytenanzahl überlebender und verstorbenen Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in \*1000/ $\mu$ l

## 4.6 Varianzanalyse der Laborparameter

Einige der Laborparameter erwiesen sich bei der univariaten Analyse als vielversprechend. Insbesondere der Laktatspiegel, die Bilirubinkonzentration im Serum, der Quick-Wert und die Thrombozytenanzahl der Patienten ergaben während der fünf Messzeitpunkte signifikante Unterschiede.

Univariate Analyse				
Variable	OR	95 % CI - lower	96% CI - higher	p Value
Lactat start	1,139	1,042	1,245	0,004
Lactat 12 h	1,307	1,118	1,527	0,001
Lactat 24h	1,323	1,055	1,659	0,015

Lactat 48h	1,569	1,103	2,233	0,012
Lactat 72h	1,568	1,012	2,432	0,044
Bili start	1,628	0,932	2,726	0,064
Bili 12h	1,528	1,077	2,169	0,018
Bili 24h	1,523	1,086	2,136	0,015
Bili 48h	1,519	1,087	2,123	0,014
Bili 72h	1,803	1,211	2,684	0,004
CRP start	0,946	0,891	1,005	0,073
CRP 12h	0,987	0,931	1,047	0,672
CRP 24h	0,998	0,946	1,054	0,944
CRP 48h	0,988	0,938	1,042	0,662
CRP 72h	1,030	0,978	1,086	0,260
Albumin start	0,628	0,350	1,129	0,120
Albumin 12h	0,488	0,266	0,895	0,020
Albumin 24h	0,837	0,378	1,854	0,661
Albumin 48h	0,790	0,323	1,935	0,606
Albumin 72h	1,139	0,478	2,713	0,769
LDH start	1,000	0,999	1,001	0,485
LDH 12h	1,001	1,000	1,002	0,290
LDH 24h	1,000	0,998	1,002	0,932
LDH 48h	1,000	0,998	1,002	0,760
LDH 72h	0,999	0,997	1,001	0,428
Quick start	0,973	0,952	0,995	0,018
Quick 12h	0,977	0,957	0,998	0,034
Quick 24h	0,980	0,958	1,003	0,094
Quick 48h	0,970	0,943	0,998	0,034
Quick 72h	0,985	0,963	1,008	0,212
D-dimere start	1,064	0,980	1,154	0,138
D-dimere 12h	1,061	0,958	1,176	0,254
D-dimere 24h	1,013	0,934	1,099	0,749
D-dimere 48h	1,040	0,947	1,141	0,411
D-dimere 72h	1,063	0,959	1,177	0,247
Thrombos start	0,993	0,988	0,998	0,007
Thrombos 12h	0,981	0,972	0,990	0,000
Thrombos 24h	0,978	0,966	0,989	0,000
Thrombos 48h	0,978	0,966	0,989	0,000
Thrombos 72h	0,977	0,965	0,989	0,000

Tab. 8: Univariate Analyse der Laborparameter

Laborparameter, die zu einem der Messzeitpunkte das Signifikanzniveau erreichten, wurden in die anschließende multivariate Analyse miteinbezogen.

<b>Multivariate Analyse</b>				
Variable	OR	95 % CI - lower	96% CI - higher	p Value
Lactat 12h	1,217	1,024	1,447	0,025
Bili 12h	1,346	0,905	2,003	0,143
Albumin 12h	0,721	0,328	1,587	0,416
Quick 12h	1,000	0,975	1,026	0,972
Thrombos 12h	0,985	0,974	0,996	0,009

Tab. 9: *Multivariate Analyse der Laborparameter*

Der Laktatspiegel und die Thrombozytenanzahl der Patienten ergaben während der multivariaten Analyse die signifikantesten Ergebnisse. Ihnen kommt demnach als Prognoseparametern für das Outcome der ECMO-Therapie eine besondere Bedeutung zu.

## 4.7 ECMO-assoziierte Parameter

### 4.7.1 Kanülierung

Es wurden vier verschiedene arterielle Kanülierungszugänge unterschieden: Aortal, subclavial, femoral und in zwei Ausnahmefällen die A. carotis.

Die Art des Kanülierungszuganges konnte bei 148 Patienten ermittelt werden (n=148).

Das folgende Kreisdiagramm gibt einen Überblick über die Häufigkeiten des jeweiligen arteriellen Zugangsweges:

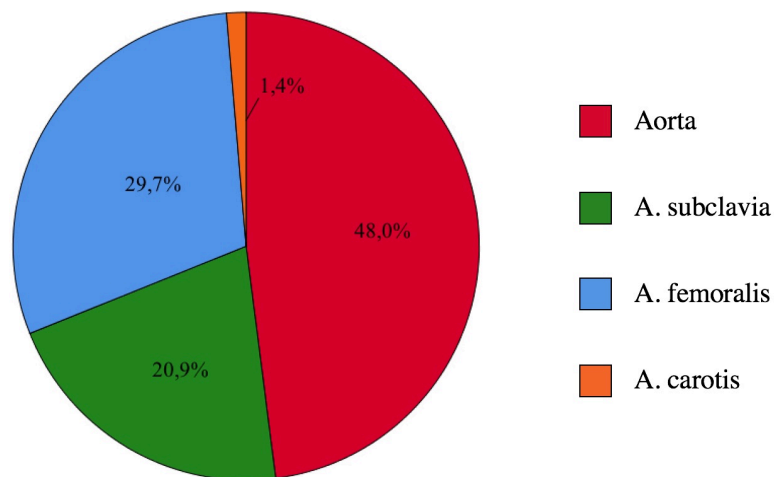


Abb. 12: Häufigkeiten des arteriellen Kanülierungszugangs in Prozent

Bei den 37 überlebenden Patienten, für die der Kanülierungszugang bestimmt werden konnte, fand die Kanülierung in 48,6% der Fälle zentral über die Aorta, in 13,5% subclavial und in 37,8% der Fälle peripher über die A. femoralis statt.

Bei den verstorbenen Patienten (n=111) wurde in 47,7% zentral kanüliert, in 23,4% die A. subclavia, in 27% die A. femoralis und in 1,8% die A. carotis.

#### 4.7.1.1 Wechsel von peripher nach zentral

Bei 21 von 172 ECMO-Behandlungen erfolgte eine Umkanülierung von peripher nach zentral, um die systemische Perfusion zu verbessern (12,2%). Dies konnte entweder einen Wechsel vom femoralen vom subclavialen zum aortalen Zugang bedeuten.

Bei überlebenden Patienten kam es in 17% der Fälle zu einem Wechsel von peripher nach zentral, bei verstorbenen Patienten in 10,4% der Fälle ( $p=0,237$ ).

#### 4.7.1.2 VA-VVA-VV-ECMO-Weaning

Im Zuge des Weanings kam es bei 30 Patienten zur Umstellung der va-ECMO über vva-ECMO zu reiner vv-ECMO (17,4%). Bei Überlebenden gelang dies in 27,7% der Fälle, bei Verstorbenen in 13,6% der Fälle ( $p=0,03$ ; Chi-Quadrat-Test).

Demnach bestand ein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen der Patientengruppe, die über eine Umstellung der va-ECMO auf vv-ECMO vom ECLS-System gewent wurde und der Patientengruppe, bei der dies nicht geschah.

#### 4.7.2 Blutsubstitution während ECMO

##### 4.7.2.1 Erythrozytenkonzentrate

Fast jeder Patient erhielt Erythrozytenkonzentrate (168 Patienten, 97,7%). Das Maximum der transfundierten Erythrozytenkonzentrate betrug 66 Stück. Die Anzahl der substituierten Erythrozytenkonzentrate war nicht normalverteilt.

Der Medianwert der Erythrozytenkonzentrate betrug 13 (8 - 22) Stück. Überlebende Patienten erhielten im Median 9 (5 - 14) Erythrozytenkonzentrate, verstorbene Patienten hingegen 16 (8 - 24) ( $p=0,001$ ).

##### 4.7.2.2 Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate wurden bei 125 von 176 Patienten verabreicht (72,7%). Das Maximum der substituierten Thrombozytenpräparate betrug 25 Stück. Auch bezüglich der Anzahl der gegebenen Thrombozytenkonzentrate lag keine Normalverteilung vor.

Der Medianwert der Thrombozytenkonzentrate aller Patienten betrug 2 (0 - 6) Stück. Überlebende Patienten erhielten im Median 2 (0 - 4) Thrombozytenkonzentrate, verstorbene Patienten hingegen auch 2 (0 - 6) Thrombozytenkonzentrate ( $p=0,015$ ).

#### 4.7.2.3 Humanalbumin

Bei drei Vierteln aller Patienten wurde Humanalbumin substituiert. Die Albumin-Substitution war hierbei eine metrisch skalierte und nicht normalverteilte Variable.

Insgesamt wurde allen Patienten eine Menge von 300 (100 - 900) ml Humanalbumin infundiert. Überlebenden Patienten wurden im Median 200 (50 - 600) ml, verstorbenen Patienten dagegen 500 (100 - 1100) ml Humanalbumin substituiert ( $p=0,006$ ).

Außerdem wurde die Albumin-Substitution zwischen der Gruppe der Dialyse-Patienten und der der nicht-Dialyse Patienten mittels Mann-Whitney-U Test verglichen. Bei Personen ohne Dialyse betrug die Albumin Substitution im Median 100 (0 - 550) ml und bei Personen mit Dialyse 700 (300 - 1200) ml ( $p<0,001$ ).

#### 4.7.2.4 Antithrombin III

Antithrombin III wurde fast 90% aller Patienten während der ECMO-Therapie verabreicht. Die verabreichte Menge wurde in \*1000 i.E. angegeben und war nicht normalverteilt.

Die median substituierte Menge an ATIII innerhalb des gesamten Patientenkollektivs betrug 3 (1,6 - 6) \*1000 i.E. Überlebende Patienten wiesen hierbei einen Medianwert von 3 (2 - 4), verstorbene Patienten von 3,5 (1,5 - 6,5) \*1000 i.E. auf ( $p=0,140$ ).

Mittels Man-Whitney-U-Test wurde die Gruppe der Blutenden, die im Laufe der Therapie rethorakotomiert werden mussten oder bei denen es zur Blutung aus einer der ECMO Kanülen kam, und die Gruppe der nicht-blutenden Patienten hinsichtlich ihrer ATIII Substitution verglichen. Bei Patienten ohne Blutung lag die mediane ATIII-Substitution bei 2 (1 - 4,88) \*1000 i.E., bei Patienten mit Blutung dagegen bei 4,5 (2,5 - 7,38) \*1000 i.E. ( $p<0,001$ ).

#### 4.7.2.5 Fibrinogen

Fast 70% aller Patienten erhielten eine Fibrinogensubstitution. Die Menge an verabreichtem Fibrinogen wurde in Gramm gemessen und war nicht normalverteilt.

Insgesamt wurde allen Patienten eine mediane Menge von 4 (0 - 8) g Fibrinogen gegeben. Bei überlebenden Patienten lag die mediane, substituierte Menge an Fibrinogen mit 2 (0 - 6) g signifikant unter der der verstorbenen Patienten mit 4 (0 - 9) g ( $p=0,039$ ). Auch hier ergab der Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test einen signifikanten Unterschied des gesamtsubstituierten Fibrinogens zwischen der Gruppe der blutenden und der nicht-blutenden Patienten. Patienten ohne Blutung wurde im Durchschnitt 2 (0 - 5,75) g Fibrinogen substituiert, Patienten mit Blutung hingegen 6 (2 - 10) g ( $p<0,001$ ).

	Alle Patienten	Überlebende Patienten	Verstorbene Patienten	p-Wert
Kanülierung:				
Aorta (Anzahl)	71	18	53	<0,001
Subclavia (Anzahl)	31	5	26	<0,001
Femorales (Anzahl)	44	14	30	0,016
Peripher→zentral (%)	12,2	17	10,4	0,237
Va→vva→vv (%)	17,4	27,7	13,6	0,030
Substitutionen:				
Ery. Konzentrate (Anzahl)	13,0 (8,0 – 22,0)	9,0 (5,0 – 14,0)	16,0 (8,0 – 24,0)	0,001
Thrombo. Konzentrate (Anzahl)	2,0 (0,0 – 6,0)	2,0 (0,0 – 4,0)	3,0 (1,0 – 6,0)	0,015
Humanalbumin (ml)	300,0 (100 – 900,0)	200,0 (50,0 – 600,0)	500,0 (100,0 – 1100,0)	0,006
Antithrombin III (1000 i.E.)	3,0 (1,6 – 6,0)	3,0 (2,0 – 4,0)	3,5 (1,5 – 6,5)	0,140
Fibrinogen (g)	4,0 (0,0 – 8,0)	2,0 (0,0 – 6,0)	4,0 (0,0 – 9,0)	0,039

Tab. 10: Übersichtstabelle der post-ECMO-Parameter „Kanülierung“ und „Substitutionen“

#### 4.8 Zusätzlich eingesetzte Herzunterstützungssysteme

Adjuvant zur ECMO-Therapie kamen verschiedene weitere Herzunterstützungssysteme (IABP, VAD & Impella®), zur Entlastung des linken Ventrikels zum Einsatz.

Das mit Abstand am häufigsten eingesetzte System stellt hierbei die IABP dar, welche bei 53,4% aller Patienten implantiert wurde. Später überlebende Patienten erhielten in 70,2% der Fälle eine IABP, verstorbene Patienten in 48,8% ( $p=0,020$ ).

Bei 16,5% aller Patienten wurde ein VAD-System eingesetzt. In wenigen Einzelfällen wurde das ECMO-System vorübergehend als VAD genutzt (8,14%).

Überlebende Patienten erhielten in 31,9% der Fälle eine VAD-Implantation, verstorbene Patienten in lediglich 11,2% ( $p=0,001$ ).

Eine Impella® wurde bei 9,1% aller Patienten implantiert. Hier gab es keine Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

## 4.9 Dauer der unterstützenden Maßnahmen

### 4.9.1 Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation

Im Median verbrachten die Patienten 11,5 (6 - 17) Tage auf der Intensivstation. Überlebende Patienten weisen dabei mit 22 (14 - 34) Tagen eine längere Aufenthaltsdauer auf als verstorbene Patienten mit 8 (4,5 - 14) Tagen ( $P=0,001$ ).

### 4.9.2 Beatmungsdauer

Alle Patienten waren endotracheal intubiert und wurden künstlich beatmet. Die Beatmungsdauer aller Patienten betrug im Median 8,9 (4,6 - 15,7) Tage. Überlebende Patienten wurden mit 15,6 (10,3 - 29,3) Tagen signifikant länger beatmet, als verstorbene Patienten mit 6,7 (2,8 - 12,5) Tagen ( $p=0,001$ ).

Auch die Beatmungsdauer bis zum ECMO Weaning war bei Überlebenden mit 15,3 (10,2 - 23,8) Tagen länger als bei Verstorbenen mit 6 Tagen (1,4 - 10,8 Tage,  $p<0,001$ ).

## 4.10 Reintubation

Insgesamt mussten 26,1% aller Patienten reintubiert werden. Überlebende Patienten wurden in 36,2% der Fälle reintubiert, verstorbene Patienten in 23,2% ( $p=0,088$ ).



## 4.11 Dialyse

Insgesamt wurden 53,4% aller Patienten aufgrund eines akuten oder chronischen Nierenversagens dialysepflichtig. Von den später überlebenden Patienten mussten 27,7% temporär eine Nierenersatztherapie erhalten, von den verstorbenen Patienten 64,8% ( $p < 0,001$ ).

## 4.12 Reanimationspflichtigkeit

Fast die Hälfte aller Patienten wurde zu Beginn der Therapie reanimationspflichtig. In 83 Fällen (47,1%) wurde aufgrund eines Kreislaufstillstandes eine mechanische und/oder medikamentöse Reanimation eingeleitet. Es wurden dabei zwei Zeitpunkte der Reanimation unterschieden: Während der ECMO-Implantation (E-CPR) und intraoperativ.

### 4.12.1 E-CPR

Reanimiert wurde meist notfallbedingt in Form der E-CPR mit gleichzeitiger Kanülierung des Patienten. Der ECMO-Anschluss erfolgte in 31,8% aller Fälle unter Reanimationsbedingungen. Überlebende Patienten erhielten in 27,7% eine E-CPR, verstorbene Patienten in 34,4% ( $p = 0,384$ ).

### 4.12.2 Intraoperativ

In 15,3% der Fälle musste intraoperativ mechanisch reanimiert werden. Später überlebende Patienten betraf dies in 17%, verstorbene Patienten in 15,2% ( $p = 0,786$ ).

	Alle Patienten	Überlebende Patienten	Verstorbene Patienten	p-Wert
ICU – Aufenthalt(d)	11,5 (6,0 – 17,0)	22,0 (14,0 – 34,0)	8,0 (4,5 – 14,0)	<0,001
Dauer ECMO - Therapie (d)	4,7 (1,7 – 7,4)	4,0 (2,0 – 6,0)	4,9 (1,1 – 8,0)	0,522
Dauer Beatmung (d)	8,9 (4,6 – 15,7)	15,6 (10,3 – 29,3)	6,7 (2,8 – 12,5)	<0,001
Reintubation (%)	26,1	36,2	23,2	0,088
Dialyse (%)	53,4	27,7	64,8	<0,001
Dauer Dialyse (d)	3,4 (1,0 – 7,0)	3,0 (1,7 – 12,7)	3,4 (0,9 – 6,9)	0,611

CPR-intraOP (%)	15,3	17	15,2	0,786
CPR während ECMOAnlage(%)	31,8	27,7	34,4	0,384

Tab. 11: Übersicht „Therapiedauer“, „Beatmung“, „Dialyse“ und „Reanimation“

#### 4.13 Multivariate Analyse der Parameter „IABP“ und „Dialyse“

Da der Unterschied zwischen der Gruppe der überlebenden und der der verstorbenen Patienten bezüglich der Implantation einer IABP und eines Anschlusses an die Dialyse, in der univariaten Analyse besonders signifikant war, wurden diese beiden Variablen gesondert einer multivariaten Analyse unterzogen.

Multivariate Analyse				
Variable	OR	95 % CI - lower	96% CI - higher	p Value
IABP	0,351	0,143	0,857	0,022
Dialyse	4,260	1,766	10,277	0,001

Tab. 12: Multivariate Analyse „IABP“ und „Dialyse“

Es konnte gezeigt werden, dass auch die multivariate Analyse dieser beiden Parameter zu signifikanten Ergebnissen führte. Die Insertion einer IABP und eine potentielle Dialysepflichtigkeit sind demnach entscheidende prognostische Faktoren für das Patientenoutcome.

#### 4.14 Komplikationen

##### 4.14.1 Blutung

##### 4.14.1.1 Intrathorakale Blutung

Bei 74 von 172 Patienten (43%) fiel die Entscheidung zur Rethorakotomie aufgrund einer intrathorakalen Blutung. Überlebende Patienten mussten in 42,6% der Fälle blutungsbedingt rethorakotomiert werden, verstorbene Patienten in 43,2% (p=0,939).

#### 4.14.1.2 Blutung aus ECMO-Kanüle

Weitaus seltener kam es zur Blutungskomplikationen an einer Kanüle der ECMO (8,5%). Zwischen Überlebenden und Verstorbenen gab es keinen Unterschied ( $p=0,506$ ).

#### 4.14.2 Sepsis

Die zweithäufigste Komplikation war die Sepsis, die 39,2% der Patienten entwickelten. Überlebende Patienten waren in 34% betroffen, verstorbene Patienten 42,4% ( $p=0,302$ ).

#### 4.14.3 Arterielle Embolie

Eine seltene Komplikation ist die arterielle Embolie, die bei 8 der 172 Patienten auftrat (4,7%). Bei kleiner Fallzahl erfolgte keine Testung.

#### 4.14.4 HIT II

Eine Heparin-induzierte-Thrombozytopenie II konnte in 5 Fällen beobachtet werden (2,9%). Bei kleiner Fallzahl erfolgte keine Testung.

#### 4.14.5 ECMO – Systemwechsel

In der vorliegenden Studie musste bei fast jedem vierten Patienten ein Thrombenbedingter Komponentenaustausch erfolgen:

Aufgrund von Thromben im Oxygenator musste diese Kreislaufkomponente bei 8 Patienten (4,5%) ausgetauscht werden. Bei kleiner Fallzahl erfolgte keine Testung.

Bei 19,3% aller Patienten musste das gesamte System aufgrund von Fibrinbildung und beginnender Thrombosierung gewechselt werden.

Überlebende Patienten mussten sich in 12,8% der Fälle einem solchen Wechsel unterziehen, verstorbene Patienten in 22,4% ( $p<0,001$ ).

#### 4.14.6 Extremitätenischämie

Im Laufe der Behandlung kam es bei 6,8% aller Patienten zu einer Arm- und/oder Beimi-schämie. Es gab keinen Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

#### 4.14.7 Kompartmentsyndrom

Ein Kompartmentsyndrom mit Fasziotomie trat ebenfalls in 6,8% der Patienten auf. Von den Überlebenden wies keiner ein Kompartmentsyndrom auf, bei verstorbenen Patienten erfolgte in 9,6% aller Fälle eine notfallmäßige Faszien-spaltung ( $p=0,028$ ).

#### 4.14.8 Ischämien des Magen-Darm-Traktes

Innerhalb des gesamten Patientengutes kam es in 19 Fällen (13,6%) zu operativen Ein-griffen im Bauchraum, da eine Mesenterialischämie vermutet wurde. In manchen Fällen musste eine Darmresektion erfolgen (7 Fälle), meist blieb es jedoch bei einer explorativen Laparotomie (12 Fälle).

#### 4.14.9 Explorative Laparotomie

Eine explorative Laparotomie erfolgte bei 6,8% aller Patienten. Lediglich ein Überleben-der (2,1%) im Gegensatz zu 11 Verstorbenen (8,8%) wurde laparotomiert ( $p=0,004$ ).

#### 4.14.10 Operative Resektion

Bei 4% aller Patienten wurde eine resektionsbedürftige Mesenterialischämie ausfindig gemacht. Von diesen 7 Patienten überlebte keiner die Therapie ( $p<0,001$ ).

### 4.15 Heparinisierung postoperativ

Der jeweils höchste Plateauwert einer über 24 Stunden anhaltenden Heparin-gabe wurde für jeden Patienten individuell ermittelt. Die Mengenangabe erfolgte in IE/Kg/h und war in dieser Studie annähernd normalverteilt.

Bei Überlebenden betrug der höchste Heparin-Plateauwert 14.90 (SD=5.52) i.E./Kg/h und bei Verstorbenen 11.85 (SD=5.26) i.E./Kg/h (p=0,003).

#### 4.16 Fördermenge der Herzdrainage

Auch die Drainagemenge wurde für jeden Patienten festgehalten. Innerhalb des gesamten Patientenkollektivs wurden im Median 1813 (1025 – 3400) ml Blut drainiert. Bei überlebenden Patienten förderte die Herzdrainage 1563 (906,3 – 2950) ml, bei verstorbenen Patienten dagegen 1838 (1043,8 – 3875) ml (p=0,364).

	Alle Patienten	Überlebende Patienten	Verstorbene Patienten	p-Wert
Sepsis	39,2	34	42,4	0,302
Art. Embolie	4,7	8,5	3,2	0,145
HIT II	2,9	2,1	3,2	0,710
Clot im Oxy → Oxy-Austausch	4,5	2,1	5,6	0,0034
Thrombus Circuit → Systemwechsel	19,3	12,8	22,4	<0,001
Extremitätenischämie	6,8	6,4	7,2	0,852
Kompartmentsyndrom	6,8	0	9,6	0,028
Magen-Darm-Ischämie → expl. Laparotomie	6,8	2,1	8,8	0,004
Magen-Darm-Ischämie → Darmresektion	4	0	5,6	<0,001
Blutung aus Kanüle	8,5	6,4	9,6	0,506
Intrathorakale Blutung → Rethorakotomie	43	42,6	43,2	0,939
Heparin (i.E./Kg/h)	12,5 (8 – 14,8)	14,9 (9,5 – 20,2)	11,85 (6,7 – 15,6)	0,003
Herzdrainage (ml)	1812,5 (1025,0 – 3400,0)	1562,5 (906,3 – 2950,0)	1837,5 (1043,8 – 3875,0)	0,364

Tab. 13: Übersicht „Aufgetretene Komplikationen“



# Diskussion

## 5.1 Patientenkollektiv

Verglichen mit anderen Studien zum Postkardiotomie-ECMO-Einsatz war das Patientenkollektiv mit 172 Fällen relativ groß. In einem Großteil der Fälle ging der ECMO-Implantation ein kardiochirurgischer Hochrisikoeingriff voraus, die Eingangsdiagnose spielte jedoch eine eher untergeordnete Rolle.

Insgesamt verstarben 125 Patienten (72,7%), 47 Patienten (27,3%) überlebten und konnten entlassen werden. Bei 24 weiteren Patienten (14%) konnte zwar ein Weaning vom ECMO-System durchgeführt werden (>24h), sie verstarben jedoch während des anschließenden stationären Aufenthaltes. Hsu et al. veröffentlichten 51 Patienten mit va-ECMO Bedarf nach refraktärem kardiogenem Schock. 17 Patienten überlebten und konnten entlassen werden (33%) [75]. Der Anteil der Überlebenden war vergleichbar mit unseren Ergebnissen.

Auch Aso et al. kamen bei 5263 erwachsenen Patienten zu ähnlichen Ergebnissen: Insgesamt konnten 26,5% der Patienten lebend entlassen werden [76]. 34,8% der Patienten verstarben bereits am System, weitere 37,9% nach Weaning von der ECMO [76].

Der Anteil erfolgreich entwöhnter Patienten war bei Hsu et al. mit 53% [75] und bei Aso et al. mit 64,4% [76] höher als im würzburger Patientenkollektiv. Dies ist vor allem der verschiedenen Länge der Zeitspanne geschuldet, ab der ein Weaning als erfolgreich angesehen werden kann. So wurde in dieser Studie ein Entwöhnen von der ECMO erst als erfolgreich gewertet, wenn der Patient in den 24h nach Explantation weder einer erneuten ECMO-Insertion bedurfte noch innerhalb dieser Zeitspanne verstarb. Da letztlich alle Studien bei der Prozentzahl der lebend entlassenen Patienten weitgehend übereinstimmen, sind die Unterschiede damit erklärbar. Bei den Patienten, die in den ersten 24h nach ECMO-Weaning verstorben sind, handelte es sich in der Regel um Patienten, die im fortgeschrittenen Lebensalter sind, so dass nach ECMO Weaning nach erneuter Verschlechterung der Hämodynamik bei fehlender langfristiger Therapieoption von einer erneuten mechanischen Kreislaufunterstützung Abstand genommen wurde.

Die Geschlechterverteilung männlich/weiblich lag bei 113/59 (65,7% / 34,7%). Ein besseres Outcome in Abhängigkeit vom Geschlecht ist in der Literatur nicht belegt und konnte in der vorliegenden Arbeit auch nicht als prognoserelevant identifiziert werden. Das durchschnittliche Patientenalter betrug 64,8 +/- 11,4 Jahre. Damit befand sich das Patientenkollektiv im Rahmen vergleichbarer Studien wie etwa bei Wilson-Smith et al., die ein durchschnittliches Patientenalter von 58,4 +/- 9,4 Jahren angaben [77]. Das Patientenalter hatte keinen Einfluss auf das spätere Überleben ( $p=0,489$ ), womit erneut der allgemeine Konsens bestätigt wurde, dass ein fortgeschrittenes Patientenalter nicht als absolute Kontraindikation für eine ECMO-Unterstützung anzusehen ist [78]. In der vorliegenden Studie wiesen Überlebende einen deutlich niedrigeren BMI als verstorbene Patienten auf ( $p=0,016$ ). Zu diesem Punkt gibt es konträre Studien in der Literatur. Es ist davon auszugehen, dass innerhalb des herzchirurgischen Patientenkollektives, Adipositas ein Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen darstellt und damit auch mit mehr Risiken im Rahmen der ECMO Therapie verbunden ist [79, 80].

## 5.2 X-Clamp

Die Dauer des intraoperativen Abklemmens der Hauptschlagader schien einen direkten Einfluss auf das Überleben der Patienten mit ECMO-Bedarf zu haben. Es gibt jedoch keine wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die einen solchen direkten Zusammenhang belegen können. Dennoch existieren Studien, die bestätigen, dass eine lange intraoperative „Cross-Clamp-Zeit“ einen Risikofaktor für postoperativen ECMO-Bedarf darstellt [81, 82]. Da postoperativer ECMO-Bedarf stets mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet ist, kann indirekt von einer Korrelation zwischen verlängerter intraoperativer Cross-Clamp und schlechterem Patientenoutcome ausgegangen werden. Dieser Befund könnte zwar die Komplexität der Operation widerspiegeln und sollte nicht isoliert als prognostischer Indikator interpretiert werden, unterstützt aber das Bestreben, die Cross-Clamp-Zeit möglichst kurz zu halten.



### 5.3 Scores

Die Studie inkludiert den Euroscore II und den SOFA-Score. Der Euroscore II beurteilt das Mortalitätsrisiko von Patienten nach Kardiotomie, wohingegen der SOFA-Score die Organfunktion eines Patienten kategorisiert. Beide Scoresysteme ordnen damit das Patientenkollektiv in Risikogruppen aufgrund ihres Ausgangszustandes ein.

Im Rahmen dieser Studie konnte sowohl für den Euroscore II ( $p=0,025$ ), als auch für den SOFA-Score ( $p<0,001$ ) ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Verstorbenen dargestellt werden.

Patienten mit hohen Euroscore II- oder SOFA-Score-Werten starten mit schlechteren Ausgangsbedingungen in die ECMO-Therapie als solche mit niedrigen Score-Werten. Die Hypothese, dass Letztere auch eine höhere Überlebenschancen als stark vorbelastete Patienten haben, konnte somit bestätigt werden.

Dieses Ergebnis wird in der Literatur wiederholt bestätigt. Khorsandi et al. veröffentlichten 2017 eine Meta-Analyse, in der ein Euroscore II  $>20\%$  als einer der häufigsten sich nachteilig auswirkenden Prognosefaktoren für va-ECMO Patienten beschrieben wird [83].

Auch der SOFA Score findet sich als signifikanter Parameter in verschiedenen Studien. So beschrieben Elabbassi et al. einen signifikanten Anstieg der 30-Tages Mortalität bei ECMO-Patienten ab einem SOFA Score von 18 Punkten [84]. Auch Czobor et al. postulierten in einer 2016 veröffentlichten Studie eine Assoziation zwischen geringerem initialen SOFA-Score und verbessertem Outcome von va-ECMO Patienten nach kardiogenem Schock [85].

Der Euroscore II und der SOFA-Score sind jedoch nur zwei von vielen verschiedenen intensivmedizinischen Risiko-Scores, die den Allgemeinzustand des Patienten kategorisieren und somit zur Prognose des Patientenoutcomes herangezogen werden können. Über die letzten Jahrzehnte wurden bereits bestehende und allgemein etablierte Scoresysteme wie die Glasgow Coma Scale, der Euroscore, der SOFA-Score oder auch der APACHE-Score weiterentwickelt und verbessert. Außerdem kamen moderne, spezifisch auf va-ECMO ausgerichtete Scoresysteme, wie der SAVE-Score, der ENCOURAGE-Score oder auch der REMEMBER-Score hinzu. Aufgrund der Fülle an verschiedenen Scoresystemen, kam es in den letzten Jahren zur Diskussion darüber, welcher Risikoscore

der verlässlichste hinsichtlich der Prognose des Patientenoutcomes sei. Nach Schrutka et al. schnitten der SAVE-Score und der physiologische Score SAPS II am besten ab [86]. Vergleicht man die Parameter der beiden Scores in der vorliegenden Studie, so fällt auf, dass der SOFA-Score, der hinsichtlich seiner Prognosestellung besser abschneidet als der Euroscore II, auch Parameter beinhaltet, die das Outcome signifikanter beeinflussen. Obwohl der Euroscore II mehr Parameter erfasst als der SOFA Score, ist letzterer hinsichtlich seiner Prognose nach den vorliegenden Ergebnissen zuverlässiger. Dies könnte daran liegen, dass sowohl die Thrombozytenanzahl als auch der Bilirubinwert in den SOFA-Score eingehen. Beide Laborparameter waren signifikant bezüglich des Patientenoutcomes. Auch in den SAPS II-Score fließt der Bilirubinspiegel des Patienten mit ein [87]. Andererseits weist auch der SAVE-Score eine hohe Reliabilität auf, obwohl er auf viele Laborparameter verzichtet. Es stellt sich daher die Frage, warum dieser Score dennoch so valide ist.

Der „survival after veno-arterial ECMO“ (SAVE) -Score ist ein 2015 veröffentlichter Score, zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit ECMO Bedarf nach refraktärem kardiogenem Schock. Hierfür wurden alle Patienten des ELSO Registers zwischen Januar 2003 und Dezember 2013, die nach refraktärem kardiogenem Schock an eine ECMO angeschlossen wurden, einer multivariaten logistischen Regression unterzogen und die verschiedenen Parameter bezüglich ihrer Signifikanz hinsichtlich des Patientenoutcomes in Relation gestellt. Letztlich wurden 13 verschiedene Parameter inkludiert und der Score intern anhand der ELSO Datenbank (n=3846) und extern durch ein monozentrisches Patientenkollektiv mit 161 Patienten validiert [87]. Damit ist der SAVE-Score ein relativ moderner und speziell auf ECMO zugeschnittener intensivmedizinischer Risikoscore. Obwohl der traditionelle intensivmedizinische APACHE Score, der 1981 erstmals eingesetzt wurde, über die letzten Jahrzehnte mehrfach modifiziert wurde, schneidet der SAVE-Score bezüglich des ECMO Outcomes besser ab als der APACHE III Score. Auch der 1996 entwickelte SOFA-Score konnte das Outcome nicht so präzise vorhersagen wie der SAVE-Score [87].

## 5.4 Laborparameter

Ziel dieser Studie war es für das Outcome bedeutende Parameter zu identifizieren, wobei den Laborparametern ein besonders hoher Stellenwert galt. Eine Besonderheit hierbei war die Darstellung des Verlaufs der Laborparameter der überlebenden im Vergleich zu den verstorbenen Patienten über die ersten 72 Stunden an der ECMO. Somit konnten Parameter, die sich durchgehend voneinander unterschieden, von zufällig verschiedenen Parametern unterschieden werden. Hierdurch gelang es, die für das Outcome des Patienten entscheidendsten Parameter Serum-Laktatspiegel, Bilirubinkonzentration im Serum und Thrombozytenanzahl zu identifizieren.

### 5.4.1 Laktat

Hohe Laktatspiegel im Serum gelten bereits seit vielen Jahren als anerkannter Risikofaktor für Mortalität in der Intensiv- und Notfallmedizin [88]. Auch die Metaanalyse von Khorsandi et al. beschreibt steigende Laktatspiegel während der ECMO-Therapie als einen der relevantesten, sich nachteilig auf das Patientenoutcome auswirkenden, Risikofaktor [83].

Der Laktatspiegel der überlebenden Patienten in der vorliegenden Arbeit, liegt während des gesamten Beobachtungszeitraums unter dem der verstorbenen Patienten, so dass die Bedeutung dieses Parameters bestätigt wird.

### 5.4.2 Albumin

Die ursprüngliche Erwartung, mit Albumin einen weiteren prognostisch relevanten Laborwert ausfindig zu machen, bestätigte sich nicht. Es wurden bereits Studien veröffentlicht, die eine Korrelation zwischen niedrigem Albuminlevel und erhöhter Mortalität nach ECMO postulieren [89]. Jedoch ist die Evidenz diesbezüglich vergleichsweise gering. Lediglich bei der 12h-Marke liegt der Albuminspiegel der überlebenden Patienten signifikant über dem der Verstorbenen. Als Prognose-Parameter hinsichtlich des Patienten-Outcomes spielt die Serumalbuminkonzentration in dieser Studie keine Rolle.

### 5.4.3 Bilirubin

Anders verhält es sich jedoch mit Bilirubin, welches Albumin als Transportprotein nutzt: Ab dem zweiten Messpunkt lag der Bilirubinspiegel der Überlebenden signifikant unter dem der Verstorbenen. Mit zunehmender Unterstützungsdauer wurde dieses Phänomen außerdem immer eindeutiger: Während die Gesamtbilirubinwerte der später überlebenden Patienten tendenziell abnahmen, stiegen die der Verstorbenen kontinuierlich an. So ergab sich von Messpunkt zu Messpunkt ein zunehmender Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Den prognostischen Wert der Gesamtbilirubinkonzentration für erfolgreiches Weaning oder positives Outcome nach ECMO bekräftigen auch andere Studien. Roth et al. publizierten 2016 eine single-center Studie, die das Gesamtbilirubin als sensitiven Prognoseparameter bezüglich des kurzfristigen und langfristigen Outcomes von ECMO-Patienten darstellt [90]. Auch Freundt et al. bestärken die Annahme, dass sich fallende Bilirubinspiegel während ECMO positiv auf Weaning und Überleben auswirken [91].

### 5.4.4 Weitere Parameter

Andere Parameter wie CRP und LDH-Konzentration erwiesen sich letztlich ebenfalls als ungeeignet für eine Prognoseeinschätzung.

Die Blutgerinnungsparameter ließen hingegen teilweise signifikante Tendenzen erkennen. Der Quick-Wert der überlebenden Patienten beispielsweise lag zu Beginn der Aufzeichnungen signifikant über dem der verstorbenen Patienten ( $p=0,018$ ). Ein signifikantes Ergebnis konnte auch zur 12-Stunden-Marke ( $p=0,034$ ) sowie zur 48-Stunden-Marke ( $p=0,034$ ) noch erreicht werden.

Aus prognostischer Sicht hatten die Laborparameter PTT und ATIII keine Bedeutung für das Outcome der Patienten.

Anders verhielt es sich dagegen bei den Fibrinogenleveln: Lediglich die Messung zu Beginn der Therapie ergab kein signifikantes Ergebnis. Anschließend wurde das Signifi-

kanzniveau zu jedem der Messpunkte erreicht. Dabei lag der Fibrinogenspiegel der überlebenden Patienten stets über dem der verstorbenen Patienten. Der größte Unterschied zwischen beiden Gruppen lag zum 24-Stunden Messpunkt vor ( $p=0,009$ ).

Auf dasselbe Ergebnis kam die Arbeitsgruppe von Huang et al. [92]. Obwohl in der genannten Studie der Einsatz von vv-ECMOs bei akutem respiratorischem Syndrom betrachtet wurde, war das Studiendesign dieser Studie sehr ähnlich. Genau wie in dieser Studie konnte hierbei 24 Stunden nach ECMO-Insertion der signifikanteste Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden [92].

Der Vergleich der D-Dimere beider Gruppen ergab in dieser Studie keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Outcomes. Das Monitoring der D-Dimere könnte laut einigen Studien jedoch helfen, einen potentiell nötigen Oxygenator austausch frühzeitig zu diagnostizieren [93, 94].

#### 5.4.5 Thrombozyten

Thrombozytopenien sind im Rahmen der ECMO-Therapie häufig. Aufgrund einer Vielzahl potentieller Komplikationen, wie Blutung, Thrombosierung oder Verbrauchskoagulopathie durch das Extrakorporale System und seine Bestandteile kommt es zu einem Verlust von Thrombozyten. Überlebende Patienten dieser Studie wiesen jedoch von Beginn an eine signifikant höhere Thrombozytenanzahl auf als verstorbene Patienten. Die Thrombozytenanzahl blieb während der gesamten aufgezeichneten 72h stark verschieden ( $p<0,001$ ). Überlebende Patienten starteten demnach mit mehr Thrombozyten in die Therapie und verzeichneten während der Therapie einen niedrigeren Verschleiß an Thrombozyten, beziehungsweise eine bessere Wiederherstellung derselben als verstorbene Patienten. Patienten, die mit stark reduzierter Thrombozytenanzahl, beispielsweise aufgrund von massiver Blutung während der Operation, in die Therapie starteten, hatten demnach von Beginn an ein gesteigertes Mortalitätsrisiko. Während der anschließenden ECMO waren Patienten mit starkem Thrombozytenverschleiß aufgrund von Blutung oder Thrombosierung stärker gefährdet.

Dies korrelierte mit den Ergebnissen der Komplikationsanalyse: Ein durch Thrombosierung erforderlicher Austausch des Oxygenators oder Wechsel des gesamten ECMO-Systems ging mit einer signifikant höheren Mortalitätsrate einher.

Thrombozytopenie schienen demnach ein entscheidender Risikofaktor für schlechtes Outcome an ECMO zu sein. Dies ist auch das Ergebnis der Studie von Opfermann et al., welche Thrombozytopenie als unabhängigen Risikofaktor für ein negatives Outcome von ECMO Patienten nach kardialer Chirurgie darstellt [95].

## 5.5 Substitutionen

Alle Patienten erhielten Blutpräparate in Form von Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentraten, Albumin, Fibrinogen und Antithrombin III. Verstorbenen Patienten wurden signifikant mehr Präparate verabreicht als Überlebenden. Davon ausgenommen war nur die Substitution mit AT III.

Dies ist vor allem durch den schlechteren Allgemeinzustand der verstorbenen Patienten zu erklären. Sie wurden im Durchschnitt länger operiert und waren länger an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Außerdem ist während der Operation die Abklemmzeit signifikant länger gewesen.

## 5.6 Komplikationen

Es ist zu erwarten gewesen, dass Patienten mit höherer Komplikationsrate auch eine erhöhte Mortalität aufweisen. Vor allem Ischämien des Magen-Darm-Traktes, Thrombosierungen im System und ein Kompartmentsyndrom während der Therapie waren mit signifikant schlechterem Outcome vergesellschaftet. Die allgemein häufigsten Komplikationen an ECMO, Blutung und Sepsis, kamen auch in dieser Studie mit Abstand am häufigsten vor (43% bzw. 39% aller Patienten, gefolgt von Thromben im System mit 19%). Blutungen oder Infektionen hatten jedoch kaum bis gar keinen Einfluss auf das Patientenoutcome. Dies mag damit zu erklären sein, dass diese Komplikationen derart häufig vorkamen, dass sich Blutung oder Sepsis nicht als eindeutiger Nachteil diagnostizieren ließ. Sicher stellte eine interventionsbedürftige Blutung während der Therapie keinen Vorteil für den Patienten dar. Da dies jedoch bei fast jedem zweiten Patienten vorkam, war nicht primär der schlechte Zustand des Patienten hierfür verantwortlich, sondern vielmehr die hohe Heparinisierung, die während laufender Therapie notwendig wurde. Weiterhin unterschied man in dieser Studie lediglich zwischen intrathorakaler

Blutung und Blutung aus einer ECMO-Kanüle. Für beide Fälle ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Im Gegensatz dazu sind intrakranielle Hämorrhagien laut aktueller Studienlage mit schlechtem Outcome assoziiert [96], wobei diese Komplikation in unserem Patientengut allerdings zu selten auftrat, um einer statistischen Auswertung zugänglich zu sein.

## 5.7 Multivariate Analyse

Der zur ECMO-Insertion bestimmte SOFA-Score ( $p=0,002$ ) war der signifikanteste Risikoscore dieser Studie. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt ein Großteil der Veröffentlichungen der letzten Jahre mit vergleichbarem Studiendesign. Liamoud et al. beschrieben in ihrer 2020 veröffentlichten Studie „The Validity of SOFA Score to Predict Mortality in Adult Patients with Cardiogenic Shock on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation“ [97] ein  $p<0,001$  bei der multivariaten logistischen Regression des SOFA-Scores. Andere Studien wie die von Schrutka et al. 2019 hingegen, sehen den SAVE-Score oder den SAPS II gegenüber dem SOFA-Score als überlegen an [98].

Bezüglich der multivariaten Analyse der Laborparameter ergab sich für den Laktatspiegel im Serum ( $p=0,025$ ) und die Thrombozytenanzahl ( $p=0,009$ ) eine statistische Signifikanz.

Dieses Ergebnis stimmt mit der aktuellen Studienlage überein. Die Literatur ist sich einig darüber, dass insbesondere der Verlauf des Laktatspiegels während der ersten Stunden bzw. Tage an ECMO von besonderer prognostischer Relevanz für das Patientenoutcome ist [99, 100].

Die Thrombozytenanzahl betreffend, gibt es dagegen bisher keinen allgemeinen Konsens in der kardiochirurgischen Intensivmedizin. Man ist sich einig, dass die Thrombozytenanzahl, einhergehend mit der Thrombozytenfunktion und ihrer Substitution während der Therapie, Auswirkungen auf das Patientenoutcome hat. Dennoch besteht an dieser Stelle weiterer Forschungsbedarf, um eindeutige Aussagen über die Auswirkungen und Zusammenhänge zwischen Thrombozytenanzahl und Patientenoutcome treffen zu können [101].

Die multivariate Analyse, ob der Einsatz einer IABP während ECMO einen Einfluss auf das Outcome hat, führte in dieser Studie zu einem signifikanten Ergebnis ( $p=0,022$ ). Dies bekräftigte den aktuellen Stand der Forschung, dass sich eine Unterstützung der ECMO durch eine IABP positiv auf das Patientenüberleben auswirken kann oder ein leichteres Entwöhnen von der ECMO möglich macht [102-104].

Auch die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie führte in der vorliegenden Studie zu einem signifikant schlechteren Outcome laut multivariater Analyse ( $p=0,001$ ). Patienten, die aufgrund von akutem Nierenversagen dialysepflichtig wurden, hatten demnach eine signifikant schlechtere Prognose. Auf dieses Ergebnis kamen auch zahlreiche Veröffentlichungen der letzten Jahre. Mitra et al. publizierten 2021 in ihrer Metaanalyse „Concurrent Use of Renal Replacement Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: A Systematic Review and Meta-Analysis“ [105] eine höhere Sterberate und einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation bei Nierenersatztherapie während ECMO. Auch Kielstein et al. kamen auf vergleichbare Ergebnisse [106].



## Limitationen der Studie

Die Studie stieß bedingt durch ihren retrospektiven Charakter an verschiedenen Stellen an Grenzen. Zum einen stellten jene Patienten eine Herausforderung dar, die innerhalb ihres stationären Aufenthaltes zweimal an eine ECMO angeschlossen waren (>24h zwischen Explantation und Reimplantation). Da diese sieben Patienten demnach als 14 Fälle gewertet wurden, kam es zu einer leichten Verzerrung der Parameter, die sich bei erneuter Implantation nicht änderten: Geschlecht, Alter, BMI, Vorerkrankungen, etc. Da jedoch die Anzahl dieser Sonderfälle gering war und das Augenmerk der Studie den Laborwerten während der ECMO-Therapie galt, wurde dies akzeptiert.

Zum anderen wurde vor der statistischen Analyse der Datensammlung nicht kategorisch zwischen va-ECMO und vv-ECMO unterschieden. Alle Fälle, darunter 11 reine vv-ECMOs, wurden einheitlich betrachtet. Auch im Zuge des Weanings von der ECMO wurde kein Unterschied zwischen venös-arterieller und rein venöser ECMO gemacht: Bei 30 Patienten kam es während des Entwöhnens vom System zu einer Umstellung von va- über vva- zu vv-ECMO. Hier galt der betrachtete Zeitraum von der Implantation der va-ECMO bis zur Explantation der vv-ECMO. Es wurde demnach die ECMO als solche nicht weiter differenziert.

Eine weitere Schwierigkeit stellten die Zeitpunkte dar, zu denen die jeweiligen Parameter gemessen wurden. Da die Blutentnahme der Patienten zur großen Laborwertanalyse meist dreimal täglich erfolgte (ca. 6 Uhr, 12 Uhr und 18 Uhr), die Patienten jedoch verständlicherweise zu jeder Tages- und Nachtzeit an ECMO angeschlossen wurden, konnte in den seltensten Fällen jeder einzelne Parameter exakt zu den Zeitpunkten Beginn, 12h, 24h, 48h und 72h bestimmt werden. Da einige der Parameter auch stündlich erfasst wurden, konnte hier präziser vorgegangen werden. Bei den übrigen Parametern wurde der jeweils dem Zeitpunkt am nächsten liegende Wert ausgewählt.

Desweiteren wurde während der Datensammlung der Albuminsubstitutionen nicht unterschieden, ob es sich um fünfprozentiges oder zwanzigprozentiges Albumin handelt, sondern lediglich das Gesamtsubstituierte Volumen in Millilitern festgehalten. Deshalb können hier keine exakten Werte an Albuminsubstitutionen erwartet werden.



## Zusammenfassung

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist ein seit Jahrzehnten etabliertes Verfahren, Patienten trotz kardialen und/oder pulmonalem Versagen ein zeitbegrenztes Überleben zu ermöglichen. Obgleich sich an den Grundzügen der Herangehensweise bis heute wenig verändert hat, konnte diese Hochrisikotherapie mithilfe der Entwicklung blutschonenderer Materialien und der Verwendung verbesserter Pumpen und Oxygenatoren zunehmend effizienter gestaltet werden.

Durch eine Überlebensanalyse aller ECMO-Patienten der Datenbank der Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Würzburg zwischen 2015 und 2018 (172 Fälle) sollten unabhängige Risikofaktoren für ein negatives Outcome der Therapie identifiziert werden. Insbesondere den Laborparametern während der ersten 72 Stunden am System galt hierbei ein besonderes Augenmerk, aber auch Vorerkrankungen, Komplikationen, Substitutionen während der Therapie und weitere Parameter wurden für jeden Patienten individuell ermittelt und tabellarisch festgehalten.

Insgesamt verstarben davon 125 Patienten (72,7%), 47 Patienten (27,3%) überlebten und konnten entlassen werden. Bei 24 der 125 verstorbenen Patienten (14%) konnte zwar ein Weaning vom System erfolgreich durchgeführt werden (>24h), sie verstarben jedoch während des anschließenden stationären Aufenthaltes.

Bei den präinsertionell erhobenen Parametern waren der BMI und der Euroscore II bei verstorbenen Patienten signifikant höher, ebenso wie die Cross-Clamp-Zeit und der SOFA-Score.

Für die Laborwerte an ECMO ergaben sich für den Serumlaktatspiegel und die Thrombozytenanzahl der Patienten die signifikantesten Unterschiede. Auch andere Laborparameter erwiesen sich in beiden Gruppen als signifikant unterschiedlich: Insbesondere der Quick Wert der überlebenden Patienten war zu Beginn signifikant höher. Auch der Fibrinogenspiegel der Gruppe der überlebenden Patienten lag ab der 12 Stunden Marke signifikant höher.

Verstorbene Patienten erhielten mehr Blutpräparate als Überlebende. Außerdem führte ein dialysepflichtiges Nierenversagen im Laufe der Therapie zu signifikant schlechterem Outcome.

Wider Erwarten waren während der Therapie auftretende Blutungskomplikationen nicht mit schlechterem Outcome assoziiert. Jedoch konnte bei Auftritt von Thromben im System, die einen Austausch des Oxygenators/ECMO-Systems nötig machten, sowie Magen-Darm-Ischämien und Kompartmentsyndrom ein klarer Überlebensnachteil erfasst werden.

Abschließend ließ sich mittels multivariater logistischer Regression zeigen, dass der SOFA-Score, der Serumlaktatspiegel und die Thrombozytenanzahl sowie eine adjuvante IABP Implantation und der Bedarf einer Nierenersatztherapie den größten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten.

## Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Aorto-coronarer Venenbypass
ACT	Activated Clotting Time
AKE	Aortenklappenersatz
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
ATIII	Antithrombin III
av	arterio-venös
BMI	Body Mass Index
BVAD	Biventricular Assist Device
CESAR	Conventional Ventilatory Support vs. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure
COPD	Chronic Obstructiv Pulmonary Disease
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
CRP	C-reaktives Protein
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierug
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
ENCOURAGE	prEdictionN of Cardiogenic shock OUtcome foR AMI patients salvaGed by vaECMO
EOLIA	ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffraktion
HIT	Heprin induzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine

HTX	Herztransplantation
H1N1	Influenza-A-Virus
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensivstation
LDH	Laktatdehydrogenase
LCOS	Low Cardiac Output Syndrom
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction
MKE/R	Mitralklappenersatz/-rekonstruktion
NI	Niereninsuffizienz
NO	Sickstoffmonoxid
NYHA	New York Heart Association
PaO2	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
REMEMBER	veno-arterial Extracorporeal MEMBrane oxygenation after coronary artEry bypass gRafting
RVAD	Right ventricular Assist Device
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SAVE	survival after veno-arterial ECMO
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
SvO2	gemischt venöse Sauerstoffsättigung
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TKE/R	Trikuspidalklappenersatz/-rekonstruktion
VAD	Ventricular Assist Device
vv	veno-venös

## Literaturverzeichnis

1. Jayaraman, A.L., et al., *Cannulation strategies in adult veno-arterial and venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Techniques, limitations, and special considerations*. *Ann Card Anaesth*, 2017. **20**(Supplement): p. S11-S18.
2. Bartlett, R.H., *Extracorporeal life support: history and new directions*. *Asaio j*, 2005. **51**(5): p. 487-9.
3. Gilotra, N.A. and G.R. Stevens, *Temporary mechanical circulatory support: a review of the options, indications, and outcomes*. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014. **8**(Suppl 1): p. 75-85.
4. Kulkarni, T., N.S. Sharma, and E. Diaz-Guzman, *Extracorporeal membrane oxygenation in adults: A practical guide for internists*. *Cleve Clin J Med*, 2016. **83**(5): p. 373-84.
5. Camboni, D., et al., *Double, triple and quadruple cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: is there a limit?* *Ann Cardiothorac Surg*, 2019. **8**(1): p. 151-159.
6. Mielck, F. and M. Quintel, *Extracorporeal membrane oxygenation*. *Curr Opin Crit Care*, 2005. **11**(1): p. 87-93.
7. Squiers, J.J., B. Lima, and J.M. DiMaio, *Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2016. **152**(1): p. 20-32.
8. Crow, S., A.C. Fischer, and R.M. Schears, *Extracorporeal life support: utilization, cost, controversy, and ethics of trying to save lives*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. **13**(3): p. 183-91.
9. Vuylsteke, A., et al., *ECMO in the Adult Patient*. 2017: Cambridge University Press.
10. Thalanany, M.M., et al., *Methods of data collection and analysis for the economic evaluation alongside a national, multi-centre trial in the UK: conventional ventilation or ECMO for Severe Adult Respiratory Failure (CESAR)*. *BMC Health Serv Res*, 2008. **8**: p. 94.
11. 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.
12. Sidebotham, D., *Extracorporeal membrane oxygenation--understanding the evidence: CESAR and beyond*. *J Extra Corpor Technol*, 2011. **43**(1): p. P23-6.

13. Davies, A., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Jama*, 2009. **302**(17): p. 1888-95.
14. Combes, A., A. Pesenti, and V.M. Ranieri, *Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management?* *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. **195**(9): p. 1161-1170.
15. Romano, T.G., et al., *Extracorporeal respiratory support in adult patients*. *J Bras Pneumol*, 2017. **43**(1): p. 60-70.
16. Ventetuolo, C.E. and C.S. Muratore, *Extracorporeal life support in critically ill adults*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014. **190**(5): p. 497-508.
17. Karagiannidis, C., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality*. *Intensive Care Med*, 2016. **42**(5): p. 889-896.
18. Karagiannidis, C., T. Bein, and S. Weber-Carstens, *[Indications and limitations of ECMO therapy : Considerations on evidence, treatment decisions and ethical challenges]*. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2019. **114**(3): p. 207-213.
19. Pillai, A.K., et al., *Management of vascular complications of extra-corporeal membrane oxygenation*. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2018. **8**(3): p. 372-377.
20. Fayssoil, A., et al., *Percutaneous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to acute fulminant myocarditis*. *Ann Thorac Surg*, 2010. **89**(2): p. 614-6.
21. Meuwese, C.L., et al., *Extracorporeal life support in cardiogenic shock: indications and management in current practice*. *Neth Heart J*, 2018. **26**(2): p. 58-66.
22. Ostadal, P., et al., *Extra corporeal membrane oxygenation in the therapy of cardiogenic shock (ECMO-CS): rationale and design of the multicenter randomized trial*. *Eur J Heart Fail*, 2017. **19 Suppl 2**: p. 124-127.
23. Napp, L.C., C. Kuhn, and J. Bauersachs, *ECMO in cardiac arrest and cardiogenic shock*. *Herz*, 2017. **42**(1): p. 27-44.
24. Camboni, D. and C. Schmid, *To vent or not on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, does it improve myocardial recovery and outcome?* *J Thorac Dis*, 2017. **9**(12): p. 4915-4918.
25. Messai, E., et al., *Low Blood Arterial Oxygenation During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: Proposal for a Rational Algorithm-Based Management*. *J Intensive Care Med*, 2016. **31**(8): p. 553-60.
26. Raffini, L., *Anticoagulation with VADs and ECMO: walking the tightrope*. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017. **2017**(1): p. 674-680.



27. Butt, W. and G. Maclaren, *Extracorporeal membrane oxygenation*. F1000Prime Rep, 2013. **5**: p. 55.
28. Ratnani, I., et al., *The Role and Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Critical Care*. Methodist DeBakey Cardiovasc J, 2018. **14**(2): p. 110-119.
29. Mandawat, A. and S.V. Rao, *Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock*. Circ Cardiovasc Interv, 2017. **10**(5).
30. Braile-Sternieri, M., et al., *Main Considerations of Cardiogenic Shock and Its Predictors: Systematic Review*. Cardiol Res, 2018. **9**(2): p. 75-82.
31. Thiele, H., et al., *Management of cardiogenic shock*. Eur Heart J, 2015. **36**(20): p. 1223-30.
32. Lamba, T.S., et al., *Pathophysiology and Classification of Respiratory Failure*. Crit Care Nurs Q, 2016. **39**(2): p. 85-93.
33. Romero-Dapueto, C., et al., *Pathophysiological Basis of Acute Respiratory Failure on Non-Invasive Mechanical Ventilation*. Open Respir Med J, 2015. **9**: p. 97-103.
34. ELSO, *General Guidelines for all ECLS Cases*. 2017.
35. Kilic, A., et al., *Initiation and management of adult veno-arterial extracorporeal life support*. Ann Transl Med, 2017. **5**(4): p. 67.
36. Sa, M.P., et al., *Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery*. Rev Bras Cir Cardiovasc, 2012. **27**(2): p. 217-23.
37. ELSO, *Guidelines for Adult Respiratory Failure*. 2017.
38. Khoshbin, E., et al., *Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation*. Asaio j, 2005. **51**(3): p. 281-7.
39. Lequier, L., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation circuitry*. Pediatr Crit Care Med, 2013. **14**(5 Suppl 1): p. S7-12.
40. Estafanous, F.G., P.G. Barash, and J.G. Reves, *Cardiac Anesthesia: Principles and Clinical Practice*. 2001: Lippincott Williams & Wilkins.
41. Baran, D.A., *Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) and the Critical Cardiac Patient*. Curr Transplant Rep, 2017. **4**(3): p. 218-225.
42. Chung, M., A.L. Shiloh, and A. Carlese, *Monitoring of the adult patient on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*. ScientificWorldJournal, 2014. **2014**: p. 393258.

43. Ontaneda, A. and G.M. Annich, *Novel Surfaces in Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 321.
44. Pavlushkov, E., M. Berman, and K. Valchanov, *Cannulation techniques for extracorporeal life support*. Ann Transl Med, 2017. **5**(4): p. 70.
45. Cho, H.J., et al., *Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients*. Chonnam Med J, 2017. **53**(2): p. 110-117.
46. Atallah, S., et al., *Evaluation of the activated clotting time and activated partial thromboplastin time for the monitoring of heparin in adult extracorporeal membrane oxygenation patients*. Perfusion, 2014. **29**(5): p. 456-61.
47. Ranucci, M., et al., *Coagulation monitoring in postcardiotomy ECMO: conventional tests, point-of-care, or both?* Minerva Anestesiol, 2016. **82**(8): p. 858-66.
48. Papadopoulos, N., et al., *Risk factors associated with adverse outcome following extracorporeal life support: analysis from 360 consecutive patients*. Perfusion, 2015. **30**(4): p. 284-90.
49. Lo Coco, V., et al., *Clinical complications during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in post-cardiotomy and non post-cardiotomy shock: still the achille's heel*. J Thorac Dis, 2018. **10**(12): p. 6993-7004.
50. Villa, G., N. Katz, and C. Ronco, *Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Kidney*. Cardiorenal Med, 2015. **6**(1): p. 50-60.
51. Chen, Y.C., et al., *Acute kidney injury in adults receiving extracorporeal membrane oxygenation*. J Formos Med Assoc, 2014. **113**(11): p. 778-85.
52. Martucci, G., V. Lo Re, and A. Arcadipane, *Neurological injuries and extracorporeal membrane oxygenation: the challenge of the new ECMO era*. Neurol Sci, 2016. **37**(7): p. 1133-6.
53. Rupperecht, L., et al., *Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation*. Heart Lung Vessel, 2015. **7**(4): p. 320-6.
54. Lubnow, M., et al., *Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange--retrospective analysis of 265 cases*. PLoS One, 2014. **9**(12): p. e112316.
55. Makdisi, G. and I.W. Wang, *Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology*. J Thorac Dis, 2015. **7**(7): p. E166-76.
56. Ortuno, S., et al., *Weaning from veno-arterial extra-corporeal membrane oxygenation: which strategy to use?* Ann Cardiothorac Surg, 2019. **8**(1): p. E1-e8.

57. Ad, N., et al., *Comparison of EuroSCORE II, Original EuroSCORE, and The Society of Thoracic Surgeons Risk Score in Cardiac Surgery Patients*. *Ann Thorac Surg*, 2016. **102**(2): p. 573-9.
58. Yeboah, J., et al., *Prognosis of Low Normal Left Ventricular Ejection Fraction in an Asymptomatic Population-Based Adult Cohort: The Multiethnic Study of Atherosclerosis*. *J Card Fail*, 2016. **22**(10): p. 763-8.
59. Kossaify, A., *Echocardiographic Assessment of the Right Ventricle, from the Conventional Approach to Speckle Tracking and Three-Dimensional Imaging, and Insights into the "Right Way" to Explore the Forgotten Chamber*. *Clin Med Insights Cardiol*, 2015. **9**: p. 65-75.
60. Zhang, H., et al., *Tricuspid annular plane systolic excursion and central venous pressure in mechanically ventilated critically ill patients*. *Cardiovasc Ultrasound*, 2018. **16**(1): p. 11.
61. Jain, A., et al., *Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital*. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2016. **32**(3): p. 364-8.
62. Jones, A.E., S. Trzeciak, and J.A. Kline, *The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. *Crit Care Med*, 2009. **37**(5): p. 1649-54.
63. Andersen, L.W., et al., *Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels*. *Mayo Clin Proc*, 2013. **88**(10): p. 1127-40.
64. Caraceni, P., M. Tufoni, and M.E. Bonavita, *Clinical use of albumin*. *Blood transfusion = Trasfusione del sangue*, 2013. **11 Suppl 4**(Suppl 4): p. s18-s25.
65. Sticova, E. and M. Jirsa, *New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications*. *World journal of gastroenterology*, 2013. **19**(38): p. 6398-6407.
66. Sproston, N. and J. Ashworth, *Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection*. *Frontiers in Immunology*, 2018. **9**: p. 754.
67. Faruqi, S., et al., *Serum LDH in chronic cough: a potential marker of airway inflammation*. *Clin Respir J*, 2012. **6**(2): p. 81-7.
68. Valvona, C.J., et al., *The Regulation and Function of Lactate Dehydrogenase A: Therapeutic Potential in Brain Tumor*. *Brain Pathol*, 2016. **26**(1): p. 3-17.
69. Yang R, M.L., *Prothrombin Time*. 2019 Jan, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
70. Rountree KM, L.P., *Partial Thromboplastin Time*. . Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Vol. In: StatPearls [Internet]. [Updated 2018 Oct 27]. .

71. Favaloro, E.J., et al., *How to Optimize Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Testing: Solutions to Establishing and Verifying Normal Reference Intervals and Assessing APTT Reagents for Sensitivity to Heparin, Lupus Anticoagulant, and Clotting Factors*. *Semin Thromb Hemost*, 2019. **45**(1): p. 22-35.
72. Bounds EJ, K.S., *D Dimer*. StatPearls [Internet], 2019 Jan. **Treasure Island (FL): StatPearls Publishing**.
73. Ghoshal, K. and M. Bhattacharyya, *Overview of platelet physiology: its hemostatic and nonhemostatic role in disease pathogenesis*. *ScientificWorldJournal*, 2014. **2014**: p. 781857.
74. Daly, M.E., *Determinants of platelet count in humans*. *Haematologica*, 2011. **96**(1): p. 10-3.
75. Hsu, P.-S., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients*. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2010. **37**(2): p. 328-333.
76. Aso, S., et al., *In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan*. *Critical Care*, 2016. **20**(1): p. 80.
77. Wilson-Smith, A.R., et al., *Outcomes of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock: systematic review and meta-analysis*. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019. **8**(1): p. 1-8.
78. Lee, W., et al., *Advanced Age as a Predictor of Survival and Weaning in Venoarterial Extracorporeal Oxygenation: A Retrospective Observational Study*. *Biomed Res Int*, 2017. **2017**: p. 3505784.
79. Gil, E., et al., *Association of body mass index with clinical outcomes for in-hospital cardiac arrest adult patients following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*. *PloS one*, 2017. **12**(4): p. e0176143-e0176143.
80. Cho, W.H., et al., *Obesity survival paradox in pneumonia supported with extracorporeal membrane oxygenation: Analysis of the national registry*. *J Crit Care*, 2018. **48**: p. 453-457.
81. Lin, T.W., et al., *Postoperative Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Acute Type A Aortic Dissection*. *Ann Thorac Surg*, 2017. **104**(3): p. 827-833.
82. Capoccia, M. and M.O. Maybauer, *Extra-corporeal membrane oxygenation in aortic surgery and dissection: A systematic review*. *World journal of critical care medicine*, 2019. **8**(8): p. 135-147.

83. Khorsandi, M., et al., *Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis*. Journal of cardiothoracic surgery, 2017. **12**(1): p. 55-55.
84. Elabbassi, W., et al., *The impact of severity of initial illness, determined by SOFA score, and presence of anemia on outcomes among patients requiring Extra Corporal Membrane Oxygenation (ECMO) support: A single center experience*. Indian heart journal, 2017. **69**(6): p. 762-766.
85. Czobor, P., et al., *Sequential Organ Failure Assessment Score at Presentation Predicts Survival in Patients Treated With Percutaneous Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*. J Invasive Cardiol, 2016. **28**(4): p. 133-8.
86. 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.
87. Schmidt, M., et al., *Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score*. European Heart Journal, 2015. **36**(33): p. 2246-2256.
88. Shapiro, N.I., et al., *Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection*. Ann Emerg Med, 2005. **45**(5): p. 524-8.
89. Jenq, C.C., et al., *Effect of Anemia on Prognosis in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Artif Organs, 2018. **42**(7): p. 705-713.
90. Roth, C., et al., *Liver function predicts survival in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery*. Crit Care, 2016. **20**: p. 57.
91. Freundt, M., et al., *Impact of dynamic changes of elevated bilirubin on survival in patients on veno-arterial extracorporeal life support for acute circulatory failure*. PloS one, 2017. **12**(10): p. e0184995-e0184995.
92. Huang, L., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation Outcomes in Acute Respiratory Distress Treatment: Case Study in a Chinese Referral Center*. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2017. **23**: p. 741-750.
93. Lubnow, M., et al., *D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation*. J Crit Care, 2014. **29**(3): p. 473.e1-5.
94. Basken, R., et al., *Predictors of Oxygenator Exchange in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation*. The journal of extra-corporeal technology, 2019. **51**(2): p. 61-66.
95. Opfermann, P., et al., *Prognostic Impact of Persistent Thrombocytopenia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Analysis of*

- Prospectively Collected Data From a Cohort of Patients With Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery*. Crit Care Med, 2016. **44**(12): p. e1208-e1218.
96. Fletcher-Sandersjö, A., et al., *Incidence, Outcome, and Predictors of Intracranial Hemorrhage in Adult Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic and Narrative Review*. Frontiers in neurology, 2018. **9**: p. 548-548.
  97. Laimoud, M. and M. Alanazi, *The Validity of SOFA Score to Predict Mortality in Adult Patients with Cardiogenic Shock on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Critical care research and practice, 2020. **2020**: p. 3129864-3129864.
  98. Schrutka, L., et al., *Discriminatory power of scoring systems for outcome prediction in patients with extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery†*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **56**(3): p. 534-540.
  99. Mungan, İ., et al., *Does lactate clearance prognosticates outcomes in ECMO therapy: a retrospective observational study*. BMC Anesthesiol, 2018. **18**(1): p. 152.
  100. Laimoud, M. and M. Alanazi, *The clinical significance of blood lactate levels in evaluation of adult patients with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*. Egypt Heart J, 2020. **72**(1): p. 74.
  101. Jiritano, F., et al., *Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1154-1169.
  102. Wang, L. and Z. Xing, *Short-term outcomes of intra-aortic balloon pump combined with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis*. Artif Organs, 2019. **43**(6): p. 561-568.
  103. van den Brink, F.S., et al., *VA-ECMO With IABP is Associated With Better Outcome Than VA-ECMO Alone in the Treatment of Cardiogenic Shock in ST-Elevation Myocardial Infarction*. J Invasive Cardiol, 2021. **33**(5): p. E387-e392.
  104. Li, Y., et al., *Effect of an intra-aortic balloon pump with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation on mortality of patients with cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis†*. Eur J Cardiothorac Surg, 2019. **55**(3): p. 395-404.
  105. Mitra, S., et al., *Concurrent Use of Renal Replacement Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Med, 2021. **10**(2).
  106. Kielstein, J.T., et al., *Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy*. Nephrol Dial Transplant, 2013. **28**(1): p. 86-90.

## Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1:</i>	<i>Übersicht der verschiedenen Unterstützungssysteme von Herz und Lunge</i>	<i>8</i>
<i>Abb. 2:</i>	<i>Ecmo - Fallzahlen der Klinik für Thorax- Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie des Uniklinikums Würzburg von 2009 bis 2018</i>	<i>11</i>
<i>Abb. 3:</i>	<i>Outcome der ECMO-Patienten</i>	<i>37</i>
<i>Abb. 4:</i>	<i>Häufigkeiten der unterschiedlichen vor ECMO-Insertion stattgefundenen Operationen</i>	<i>41</i>
<i>Abb. 5:</i>	<i>Entwicklung des medianen Laktatwertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mmol/l</i>	<i>47</i>
<i>Abb. 6:</i>	<i>Entwicklung des mittleren Albuminwertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in g/dl</i>	<i>48</i>
<i>Abb. 7:</i>	<i>Entwicklung des medianen Bilirubinwertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mg/dl</i>	<i>49</i>
<i>Abb. 8:</i>	<i>Entwicklung des medianen Quick-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in %</i>	<i>51</i>
<i>Abb. 9:</i>	<i>Entwicklung des medianen Fibrinogen-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in g/l</i>	<i>53</i>
<i>Abb. 10:</i>	<i>Entwicklung des medianen D-Dimer-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mg/l</i>	<i>54</i>
<i>Abb. 11:</i>	<i>Entwicklung der medianen Thrombozytenanzahl überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in *1000/<math>\mu</math>l</i>	<i>55</i>
<i>Abb. 12:</i>	<i>Häufigkeiten des arteriellen Kanülierungszugangs in Prozent</i>	<i>58</i>





## Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Häufigkeiten der Vorerkrankungen aufgeteilt nach Outcome</i>	40
<i>Tab. 2: Übersicht der präinsertionell erhobenen Parameter</i>	45
<i>Tab. 3: Multivariate Analyse präinsertionell erhobener Parameter</i>	46
<i>Tab. 4: Entwicklung des medianen CRP-Spiegels überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in mg/dl</i>	49
<i>Tab. 5: Entwicklung des medianen LDH-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in U/l</i>	50
<i>Tab. 6: Entwicklung des medianen PTT-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in s</i>	52
<i>Tab. 7: Entwicklung des mittleren ATIII-Wertes überlebender und verstorbener Patienten innerhalb der ersten 72h am System; alle Angaben in %</i>	52
<i>Tab. 8: Univariate Analyse der Laborparameter</i>	56
<i>Tab. 9: Multivariate Analyse der Laborparameter</i>	57
<i>Tab. 10: Übersichtstabelle der post-ECMO-Parameter „Kanülierung“ und „Substitutionen“</i>	61
<i>Tab. 11: Übersicht „Therapiedauer“, „Beatmung“, „Dialyse“ und „Reanimation“</i>	64
<i>Tab. 12: Multivariate Analyse „IABP“ und „Dialyse“</i>	64
<i>Tab. 13: Übersicht „Aufgetretene Komplikationen“</i>	67



# Lebenslauf

## **Persönliche Daten**

Geburtsdatum/-ort: 06.02.1994 in Würzburg  
Staatsangehörigkeit: Deutsch  
Familienstand: ledig

## **Ausbildung und Assistenzzeit**

10.2021 - jetzt                    Angestellter Zahnarzt bei Dr. von Bosse in Veitshöchheim  
10.2019 - 10.2021                Assistenzzeit als zahnmedizinischer Vorbereitungsassistent  
    In der Zahnarztpraxis Z24 in Hamburg  
11.2018 - 10.2019                Promotionsstudium an der Universität Würzburg  
10.2013 - 11.2018                Studium der Zahnmedizin an der Universität Würzburg  
    Abschluss: Staatsexamen Zahnmedizin  
09.2012 - 07.2013                Licences mathématiques appliquées et sciences sociales  
    Sowie diverse Sprachkurse an der Université Sophia  
    Antipolis Nice  
    Abschluss: DALF C1  
09.2004 - 06.2012                Gymnasium Veitshöchheim  
    Abschluss: Allgemeine Hochschulreife  
09.2000 - 06.2004                Eichendorff-Grundschule Veitshöchheim