

**Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Patrick Meybohm

**Überwachung der zerebralen Gewebeoxygenierung mittels
Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) während extrakorporaler
Membranoxygenierung (ECMO) bei Patienten mit Herz- und/oder
Lungenversagen – Erfassung kritischer Abfälle der Gewebeoxygenierung**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Viktoria Engert

aus Grünsfeld

Würzburg, Juni 2019

Referent: Prof. Dr. med. Ralf Michael Muellenbach

Koreferentin: Prof. Dr. med. Claudia Sommer

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 21.01.2020

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einführung.....	1
1.2	Extrakorporale Membranoxygenierung - historische Entwicklung und ECMO-Technik heute.....	1
1.3	Systeme, Aufbau und Kanülierungstechnik	3
1.4	Extrakorporale Lungenunterstützung bei akutem Lungenversagen - Hauptindikation der vvECMO	8
1.5	Indikationen für eine vaECMO	9
1.6	Kontraindikationen für eine vaECMO	12
1.7	Funktion und Komplikationen der vaECMO	12
1.8	Überlebensraten und allgemeine Komplikationen unter ECMO-Therapie	13
1.9	Aktuelle Situation und Studienlage	15
1.10	Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)	16
1.10.1	Technische Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie	17
1.11	Studienziele	18
2	Material und Methoden	19
2.1	Patienten	19
2.2	Datenerhebung	19
2.3	Geräte	20
2.4	Hard- und Software.....	20
2.5	Studienbeschreibung	20
2.5.1	Allgemeine Patientendaten	23
2.5.2	Erhobene Parameter zu den festgelegten Zeitpunkten 0, A, B, C 24	
2.6	Scoring Systeme und Messwerte	24
2.6.1	Neuronenspezifische Enolase (NSE)	24
2.6.2	Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories (CP-CPC) 25	
2.6.3	Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)	26
2.6.4	Acute Physiology And Chronic Health Score (APACHE II)	26

2.7	Statistische Verfahren	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Deskriptive Datenanalyse	28
3.1.1	Patientenkollektiv	28
3.1.2	ECMO-Verfahren	30
3.1.3	Aufnahmediagnosen	30
3.1.4	Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 unter vaECMO und vvECMO ..	31
3.1.5	Häufigkeit von zerebralen Ereignissen unter NIRS Messung	33
3.2	Ergebnisse der Einflussparameter auf die zerebrale Gewebeoxygenierung	34
3.2.1	Häufigkeitsverteilung von Parametern bei Grenzwertunter-/überschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich.....	34
3.2.2	Korrelation von Parametern mit der zerebralen Sauerstoffsättigung	39
3.3	Allgemeine Komplikationen unter ECMO-Therapie zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse	42
3.4	Neurologisches Outcome unter ECMO-Therapie	44
3.5	Explorative Analyse bei ECPR Patienten	50
3.6	Mortalität in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und BMI	52
4	Diskussion	56
4.1	Zusammenhänge und Korrelationen von Parametern mit der zerebralen Sauerstoffsättigung im Rahmen von zerebralen Ereignissen	56
4.1.1	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO ₂)	56
4.1.2	Arterieller Mitteldruck (MAP)	57
4.1.3	Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO ₂) und arterielle Sauerstoffsättigung (SaO ₂)	59
4.1.4	Hämoglobin.....	60
4.1.5	Parameter welche im Zusammenhang mit dem Säure-Basen-Haushalt stehen (HCO ₃ aktuell, SBE, Laktat, pH, paCO ₂)	61
4.1.6	Limitationen	65
4.2	Allgemeine Komplikationen unter ECMO-Therapie zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse	66
4.3	Neurologisches Outcome unter ECMO-Therapie	67

4.4	Explorative Analyse bei ECPR Patienten	71
4.5	Mortalität in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und BMI	74
4.6	Repräsentativität der Studienpopulation in Bezug auf das mediane Alter und das Überleben	75
5	Zusammenfassung	79
6	Abkürzungsverzeichnis	82
7	Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Grafiken	84
8	Literaturverzeichnis	86

1 Einleitung

1.1 Einführung

Bis heute stellt das akute Lungenversagen (ARDS) eine therapeutische Herausforderung auf der Intensivstation dar. Für Patienten mit schwerem ARDS wird nach den S3-Leitlinien zunächst eine invasive, lungenprotektive Beatmung und eine Bauchlagerung empfohlen. Liegt nach Ausschöpfung dieser Therapieoptionen immer noch eine therapierefraktäre Gasaustauschstörung vor, kommt die Anwendung einer venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung (vvECMO) als Rescue-Maßnahme in Frage [1]. Durch diese Methode kann der Gasaustausch schnell und effektiv gesichert werden. Voraussetzung ist jedoch eine adäquate kardiale Pumpfunktion. Bei gleichzeitig vorliegender schwerer kardialer Insuffizienz oder Schock, oder bei alleinigem Vorliegen eines Herzversagens ist eine venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (vaECMO) notwendig [2, 3]. In diesen zwei Hauptindikationen entwickelt sich die ECMO-Therapie in einigen deutschen Kliniken zunehmend zu einem etablierten Verfahren. Laut den Daten des Statistischen Bundesamtes verdreifachte sich die Häufigkeit der vvECMO-Anwendungen im Zeitraum von 2007-2012 von 1:100 000 Einwohner/Jahr auf 3:100.000. Der Einsatz der vaECMO nahm im gleichen Zeitraum von 0,1 /100.000 Einwohner auf 0,7/100.000 zu [4].

1.2 Extrakorporale Membranoxygenierung - historische Entwicklung und ECMO-Technik heute

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist eine Weiterentwicklung der Herz-Lungen-Maschine (HLM). Hauptfunktion dieses Systems ist die vorübergehende Unterstützung von Respiration und/oder Perfusion bei Patienten im lebensbedrohlichen respiratorischen, kardialen oder kombiniert kardiorespiratorischen Versagen [5]. Die erste vaECMO wurde 1966 bei einem Patienten im schweren Lungenversagen angewandt und im Jahr 1972 von Hill et al. beschrieben [6]. Die nachfolgend erste randomisierte Studie über die

1 Einleitung

Behandlung des akuten Lungenversagens mittels vaECMO gegenüber konventioneller Beatmungstherapie zeigte jedoch ein ernüchterndes Ergebnis mit einer Mortalität von 90% in beiden Gruppen [7]. In den folgenden Jahren kam deswegen die ECMO-Therapie in vielen Zentren über lange Zeit nicht mehr zum Einsatz. Die Ergebnisse von damals lassen sich jedoch nicht auf heute übertragen, da durch technologische Weiterentwicklung der ECMO-Systeme, die Effektivität und Sicherheit in den letzten Jahren deutlich gesteigert werden konnte. Zum einen handelt es sich bei den verwendeten Oxygenatoren nicht mehr um Silikon-Membranoxygenatoren sondern um Hohlfaseroxygenatoren (Polymethylpenten), welche mitunter einen besseren Gasaustausch ermöglichen, einen geringeren Widerstand gegen den Blutfluss und einen geringeren Verbrauch von Plasmaproteinen und Thrombozyten aufweisen. Ebenfalls besitzen die Oxygenatoren eine anti-thrombogene Beschichtung [8]. Daneben werden heutzutage Zentrifugalpumpen anstelle von Rollerpumpen eingesetzt, sodass die zellulären Blutbestandteile weniger geschädigt werden [9]. Einen weiteren großen Fortschritt stellen Kanülen mit bioaktiver Heparinbeschichtung dar, welche eine Reduktion der systemischen Antikoagulation ermöglichen und somit das Blutungsrisiko senken [8]. Neben den Fortschritten in der Technik der ECMO-Geräte, haben sich zudem die Behandlungsprotokolle des akuten Lungenversagens geändert. Zum einen gilt die lungenprotektive Beatmung heute als Standardtherapie, welche niedrigere Tidalvolumina einsetzt und die Beatmungsspitzen drücke weiter begrenzt [10]. Des Weiteren konnte Guerin et al. zeigen, dass die Durchführung einer Bauchlagerung bei schwerem ARDS zu einem signifikanten Überlebensvorteil führt [11]. Auch eine aktuelle Cochrane-Analyse bestätigte den positiven Effekt einer frühzeitigen und konsequenten Bauchlagerung [12]. Erst wenn diese beiden Möglichkeiten ausgeschöpft sind, stellt die vvECMO als absolute Rescue-Therapie eine weitere Option zur Behandlung des schweren, therapierefraktären Lungenversagens dar [1, 8]. Neben dem intrahospitalen Einsatz ermöglichte die Miniaturisierung der ECMO-Systeme, welche heutzutage kompakt genug sind, um sie ohne Probleme im Hubschrauber oder Fahrzeug zu transportieren (siehe Abbildung 1), die Etablierung mobiler ECMO-

1 Einleitung

Teams. Diese versorgen Patienten mit schwerem Herz- und/oder Lungenversagen in einem externen Krankenhaus mit einem ECMO-System und transportieren sie zur weiteren Therapie in ein ECMO-Zentrum [13].



Abbildung 1: Miniaturisierte Herz-Lungen-Maschine

Bildnachweis: ECMO-Team Anästhesie Würzburg

1.3 Systeme, Aufbau und Kanülierungstechnik

Haupteinsatzgebiet der vvECMO ist die Therapie des schweren, therapierefraktären hypoxischen Lungenversagens. Bei dieser Form der pulmonalen Unterstützung wird über das venöse Blut eine Oxygenierung und CO₂-Elimination erreicht. Um zusätzlich das Herzzeitvolumen (HZV) übernehmen bzw. unterstützen zu können, ist eine venoarterielle Kanülierung erforderlich.

Die ECMO besteht im Wesentlichen aus den folgenden fünf Komponenten: einer Zentrifugalpumpe, einem Oxygenator, einer zuführenden und

1 Einleitung

abführenden Kanüle, einem Schlauchsystem und einem Wärmetauscher mit Normo-/Hypothermiegerät (siehe Abbildung 2). Grundsätzlich wird das Blut über eine Kanüle in einer zentralen Vene nach Extrakorporal gesaugt. Über den Membranoxygenator findet der Gasaustausch statt [14]. Die CO₂-Eliminierung wird über den Frischgasfluss gesteuert. Ein Frischgasfluss von 1 L O₂/min bis maximal 10 L O₂/min ist dafür erforderlich. Die Einstellung eines adäquaten arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (paO₂) erfolgt über den Blutfluss im System. Eine effektive CO₂-Elimination kann bereits mit einem Blutfluss von 10-15 ml/kg/min erreicht werden, während eine effektive Oxygenierung mindestens einen Blutfluss von 50-60 ml/kg/min benötigt. Dies entspricht über 60% des HZV [8, 14].

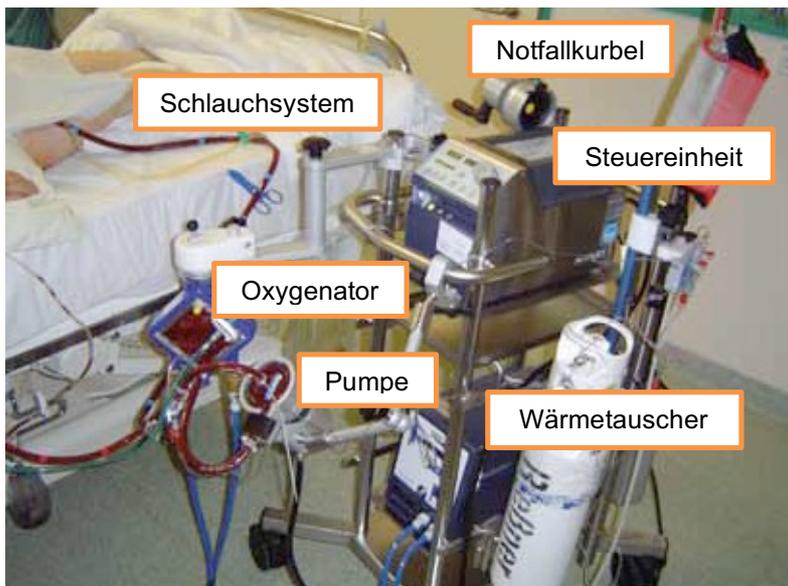


Abbildung 2: Extrakorporaler Blutkreislauf

Bildnachweis: Intensivstation Anästhesie Uniklinikum Würzburg

Für die vvECMO gibt es verschiedene Kanülierungsoptionen:

1. Die ziehende Kanüle (21-25 French) wird über die Vena femoralis eingebracht und in die Vena cava inferior platziert und saugt venöses Blut in den extrakorporalen Kreislauf. Die Rückgabe des Blutes erfolgt

1 Einleitung

über eine Kanüle (17-23 French) in die Vena jugularis interna, möglichst zentral in Reichweite des rechten Vorhofes (siehe Abbildung 3). Es kann jedoch auch eine zweite lange Rückgabekanüle (21 French/55cm) über die Vena femoralis in das Atrium oder in die Vena cava superior eingeführt werden. Wegen einer geringeren Rezirkulation scheint die Rückgabe über die Vena cava superior im Vergleich zur Vena cava inferior besser zu sein [14, 15].

2. Das Blut wird gleichzeitig aus der Vena cava inferior et superior über eine Doppellumenkanüle, welche über die Vena jugularis interna dextra eingeführt wird entnommen, als auch wieder über eine Öffnung auf Höhe des rechten Vorhofes zurückgeführt (siehe Abbildung 4). Aufgrund der nur singulären Punktionsstelle und der fehlenden Einschränkung der Beinbeweglichkeit sind die Patienten mobiler, es kommt zu weniger katheter-assoziierten Infektionen als auch zu einer geringeren Rezirkulation [16].

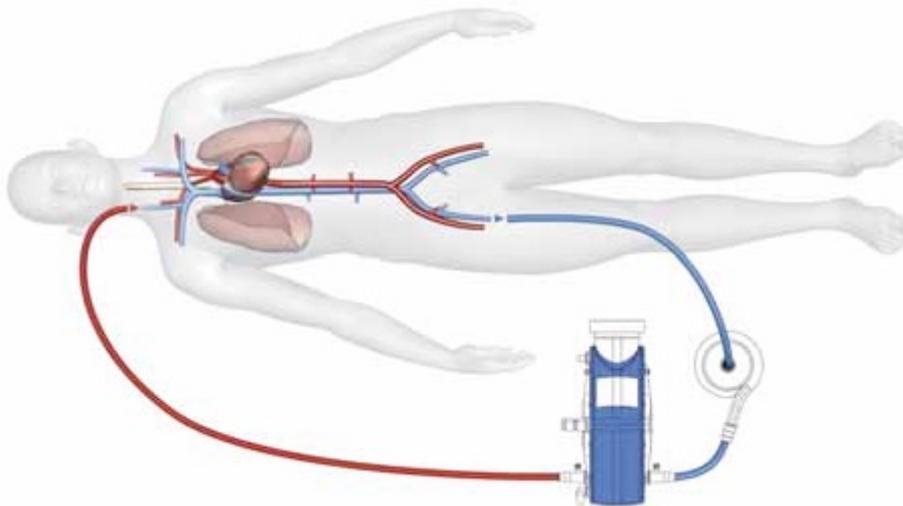


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer venovenösen ECMO mit zwei Kanülen

Blaue Kanüle: Abführender venöser Schenkel (Kanüle in der Vena cava inferior); Rote Kanüle: Zuführender Schenkel (Kanüle in der Vena cava superior); ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; aus Klüß [17] (Mit freundlicher Genehmigung der Fa.Maquet)

1 Einleitung



Abbildung 4: Schematische Abbildung einer Doppellumenkanüle unter vvECMO

Die Kanüle wurde über die rechte Vena jugularis interna eingebracht. Das Blut wird über die untere und obere Hohlvene abgeführt; die Rückführung des Blutes erfolgt über ein zweites Lumen, welches im Bereich des rechten Vorhofes eine Öffnung besitzt; vvECMO, venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (Mit freundlicher Genehmigung der Fa.Maquet)

Die periphere vaECMO wird unter Ultraschall- und Echokardiographischer Kontrolle angelegt. In der Regel, insbesondere unter Reanimation, wird eine venöse Kanüle über die Femoralvene eingebracht und so weit vorgeschoben, bis sie im rechten Vorhof bzw. in der Vena cava superior zum Liegen kommt. Die Rückführung des Blutes in das arterielle System erfolgt über die Arteria femoralis (siehe Abbildung 5). Zur Sicherung der Durchblutung der arteriell-kanülierten Extremität, wird in der Regel eine zusätzliche Beinperfusionskanüle nach distal in die Arteria femoralis superficialis implantiert und an den rückgebenden Schenkel der ECMO angeschlossen [18, 19]. Alternativ gibt es auch Möglichkeiten zur offenen chirurgischen Anlage einer vaECMO (peripher oder als zentrale ECMO), auf die hier jedoch nicht eingegangen wird.

1 Einleitung

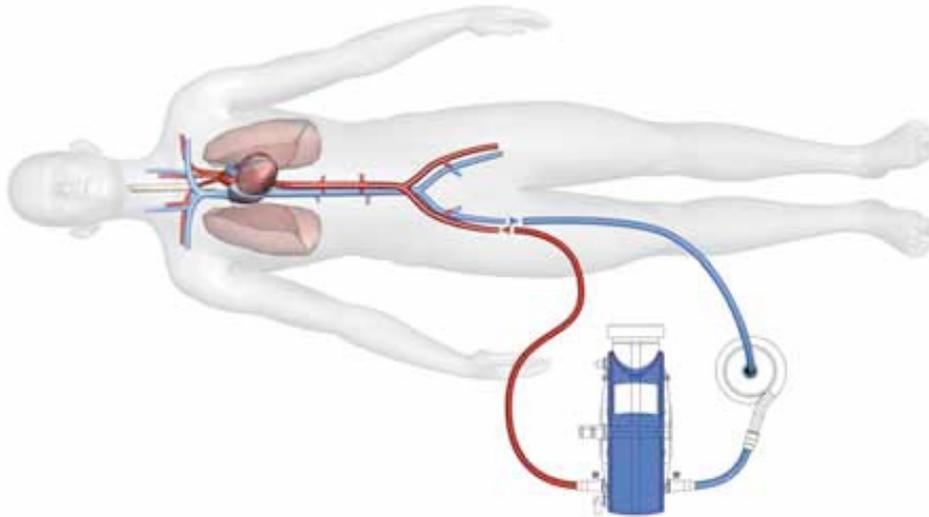


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer venoarteriellen ECMO

Blaue Kanüle: Abführender venöser Schenkel (Kanüle in der Vena cava inferior); Rote Kanüle: Zuführender Schenkel über die Arteria femoralis; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; aus Klüß [17] (Mit freundlicher Genehmigung der Fa.Maquet)

Mit den beschriebenen klassischen Konfigurationen vvECMO und vaECMO werden 95% der ECMO-Anwendungen durchgeführt. Eine dritte Form ist die veno-arteriell-venöse ECMO (vavECMO) [20]. Diese wird hauptsächlich im Einzelfall als letzter Rettungsversuch eingesetzt, wenn es unter vaECMO zu einer Sauerstoffminderversorgung vor allem der oberen Körperhälfte, dem sogenannten „Harlekin Phänomen“ kommt, welches im Folgenden noch näher beschrieben wird, oder unter vvECMO zusätzlich eine kardiale Dysfunktion auftritt. Bei der vavECMO gibt es prinzipiell eine einzige ziehende Kanüle. Die Rückführung des oxygenierten Blutes erfolgt hingegen sowohl venös als auch arteriell. Die Form der Kanülierung kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. In der Regel wird die ziehende venöse Kanüle über die Femoralvene eingeführt. Die arteriell rückführende Kanüle liegt meist in der unteren Körperhälfte (Arteria femoralis), während die venöse Rückführung meist über die obere Körperhälfte (Vena jugularis interna) erfolgt [20, 21]. Bisher handelt es sich um ein selten eingesetztes Verfahren und die Studienlage dazu ist sehr begrenzt.

1.4 Extrakorporale Lungenunterstützung bei akutem Lungenversagen - Hauptindikation der vvECMO

Trotz des Fortschritts ist die Evidenz bezogen auf eine Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion durch ECMO bei schwerem Lungenversagen sehr begrenzt. Lange Zeit galt der 2009 publizierte CESAR-Trial als führende Studie. Dies ist eine multizentrisch, randomisierte Studie die belegte, dass Patienten, die zur ECMO-Therapie in ein ARDS-Zentrum gebracht wurden, verglichen mit der Kontrollgruppe nach 6 Monaten ein signifikant verbessertes Überleben ohne schwere Behinderung aufzeigten [22]. Im Mai 2018 erschienen die Ergebnisse der Nachfolgestudie. Diese sogenannte EOLIA-Studie verglich die 60-Tage-Mortalität bei Patienten mit schwerem Lungenversagen zwischen der Kontrollgruppe und der ECMO-Gruppe. Dabei ließ sich eine Mortalitätsreduktion von absolut 11% unter ECMO-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisen, welche sich jedoch als statistisch nicht signifikant erwies. Dieses statistisch negative Ergebnis lässt sich durch die niedrige Fallzahl und dem hohen Cross-over (Wechsel von der Kontrollgruppe in die Studiengruppe bei lebensbedrohlicher Hypoxämie) erklären. Auch wenn die aktuell vorliegende Studie kein statistisch signifikantes Ergebnis erzielen konnte, zeigte sich dennoch die Tendenz, dass Patienten mit schwerem ARDS von einer vvECMO-Therapie profitieren können [23]. Basierend darauf, dass es bis heute keine prospektiven, randomisiert kontrollierten Studiendaten gibt, welche zweifelsfrei den Nutzen der vvECMO-Therapie bei ARDS-Patienten belegen, wird in den aktuellen S3-Leitlinien der Einsatz der vvECMO bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$, ggf. sogar $< 60 \text{ mmHg}$, trotz lungenprotektiver Beatmung, Durchführung eines PEEP-Optimierungstrial, Bauchlagerung, Ausschluss einer schwerwiegenden Überwässerung und potentiell behebbarer Gründe) nur als Rescue-Maßnahme empfohlen (starke Empfehlung). Eine schwache Empfehlung gilt bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und therapierefraktärer Hyperkapnie mit deutlicher respiratorischer Azidose [1].

1 Einleitung

Ähnliche Indikationen für eine vvECMO-Therapie gelten nach den Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO):

1. Hypoxisches Lungenversagen bei einem Mortalitätsrisiko von mindestens 80% ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mmHg und $\text{FiO}_2 > 90$, Murray Score 3-4, trotz Ausschöpfung optimaler Behandlung für 6 Stunden oder weniger)
2. CO_2 -Retention unter mechanischer Ventilation trotz hohem Plateaudruck (> 30 mmHg)
3. Schwere Air-Leak-Syndrome
4. Notwendigkeit einer Intubation bei Patienten, welche für eine Lungentransplantation gelistet sind
5. Sofortiger kardialer oder respiratorischer Kollaps [24]

Absolute Kontraindikationen sind in den Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) nicht festgelegt. Lediglich folgende relative Kontraindikationen werden genannt:

1. Invasive, aggressive Beatmung ($\text{FiO}_2 > 0,9$; $\text{Pplat} > 30$ mmHg) länger als 7 Tage
2. Akute intrakranielle Blutung
3. Schwerste oder terminale Komorbiditäten
4. Fortgeschrittenes Alter
5. Immunsuppression mit Neutropenie [24]

1.5 Indikationen für eine vaECMO

Nach den ELSO Leitlinien besteht eine Indikation bei Patienten im kardiogenen Schock oder bei Patienten im therapierefraktären Herz-Kreislauf-Versagen bei Versagen der konventionellen Therapie (Volumengabe, Inotropika, Vasopressoren) beziehungsweise der intraaortalen Ballonpumpe (IABP).

Typische klinische Szenarien in denen der Einsatz einer vaECMO in Erwägung gezogen werden sollte sind:

1. Akutes auf chronisches Herzversagen

1 Einleitung

2. Akutes Herzversagen bei Myokardinfarkt
3. Akutes Herzversagen aufgrund von Medikamententoxizität
4. Akut dekompensiertes Klappenvitium
5. Akutes Herzversagen bei fulminanter Myokarditis
6. Kreislaufversagen bei anhaltenden, therapierefraktären Arrhythmien
7. Postkardiotomieversagen [5, 25]

Neben diesen kardialen Ursachen können auch extrakardiale Prozesse ursächlich oder begleitend zu einem Herzversagen führen. Dazu gehören Lungenembolie, Pneumonie, ARDS, Ertrinkungsunfall, akzidentelle Hypothermie, pulmonaler Hypertonus und Trauma [26].

Grundsätzlich muss beachtet werden, dass es sich bei der Anwendung einer ECMO um ein zeitlich begrenztes „Bridging“ Verfahren handelt. Deshalb lauten mögliche Therapieziele für vaECMO [27]:

- „Bridge to recovery“: ECMO bis zur Erholung der Herz-Kreislauffunktion
- „Bridge to decision“: ECMO zur temporären Stabilisierung von Kreislauf und Organfunktion bis zur definitiven Therapieentscheidung
- „Bridge to bridge“: ECMO zur temporären Stabilisierung von Kreislauf und Organfunktion bis zur Implantation eines längerfristigen Unterstützungssystems (ventricular assist device, VAD)
- „Bridge to transplant“: ECMO zur Überbrückung bis zur Herztransplantation oder Lungentransplantation

Die gleichen Therapieziele gelten auch für vvECMO, mit Ausnahme von „Bridge to bridge“.

Ein weiteres Einsatzgebiet der vaECMO liegt im Rahmen der Reanimation, der sogenannten extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (ECPR). Durch die ECPR soll eine suffiziente Perfusion der lebenswichtigen Organe zum Beispiel des Gehirns, möglichst schnell wiederhergestellt werden. Es konnte bereits gezeigt werden, dass Patienten beim innerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand mit ECPR ein besseres Ergebnis im Vergleich zu Patienten unter konventioneller kardiopulmonaler Reanimation (CPR) aufzeigten. Entscheidend

1 Einleitung

für das Überleben ist hierbei die Zeitdauer vom Kreislaufstillstand bis zum Beginn der extrakorporalen Zirkulation [28, 29]. Auch bei Patienten mit präklinischem Herz-Kreislauf-Stillstand kann die ECPR eingesetzt werden [30]. In einigen Studien konnte auch hierfür eine Verbesserung des Überlebens mit guter neurologischer Funktion dargestellt werden [31-33]. Eine neueste Metaanalyse, welche die Ergebnisse aus mehreren Kohortenstudien zusammenfasste, bestätigte ebenfalls die Überlegenheit der ECPR gegenüber der konventionellen CPR, sowohl beim innerklinischen als auch beim außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand, in Bezug auf das Überleben und das neurologische Outcome [34].

Da bisher randomisierte kontrollierte Studien zur ECPR fehlen, gibt es auch noch keine standardisierten Indikationskriterien für den Einsatz einer ECPR. In Deutschland richtet man sich aktuell nach dem Konsensuspapier der beteiligten Fachgesellschaften. Hierbei gilt allgemein, dass die Entscheidung zur ECPR im multiprofessionellen ECPR-Team getroffen und dabei alle zur Verfügung stehenden Parameter miteinbezogen werden sollten. Zu den möglichen Entscheidungskriterien, welche für eine ECPR sprechen zählen: beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand, vermutete kardiale Genese, insbesondere mit defibrillierbarem initialen Herzrhythmus, Zeit vom Kollapsereignis bis zur Initiierung der CPR ≤ 5 min, Zeit vom Beginn der CPR bis zur ECPR ≤ 60 min, effektive Laienreanimation und das Vorhandensein einer reversiblen Ursache des Kreislaufstillstands. Kriterien gegen eine ECPR lauten: Lebensalter > 75 Jahre und Gebrechlichkeit, unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand, Zeit vom Kollapsereignis bis zur Initiierung der CPR ≥ 10 min, klinische Zeichen der schweren irreversiblen Hirnschädigung, inadäquate Reanimation, Komorbiditäten mit stark reduzierter Lebenserwartung, prolongierte CPR von > 20 min bei Asystolie bzw. von > 120 min bei persistierendem Kammerflimmern/ventrikulärer Tachykardie, niedriger pH-Wert ($< 6,8$) und hohes Laktat (> 20 mmol/l), Ablehnung durch den Patienten und Kontraindikationen zur Vollantikoagulation [35].

1.6 Kontraindikationen für eine vaECMO

Zu den absoluten Kontraindikationen zählen: irreversibles Herzversagen bei Patienten für welche definitive Therapieoptionen nicht in Frage kommen (VAD, HTx), Ausschluss dieser Verfahren in der Patientenverfügung, prolongierte CPR ohne ausreichende Gewebeoxygenierung, fortgeschrittenes Lebensalter, chronisches Organversagen (Nierenversagen, Leberzirrhose, Lungenemphysem).

Zu den relativen Kontraindikationen gehören: fortgeschrittenes Lebensalter, hohes Körpergewicht, Kontraindikationen für die Antikoagulation [5, 25].

1.7 Funktion und Komplikationen der vaECMO

Durch die ziehende Kanüle, welche vor dem Herzen liegt, wird die Vorlast des Herzens und der enddiastolische Druck vermindert. Die arterielle Rückführung des Blutes erhöht jedoch abhängig vom Blutfluss der ECMO die linksventrikuläre Nachlast. Liegt eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion vor, kann dies zu einer fehlenden Öffnung der Aortenklappe führen und letztendlich einen Rückstau bis in die Lunge bewirken. Ein weiteres Problem ergibt sich, wenn es zu einer zunehmenden Erholung des Herzens bei gleichzeitig bestehender schlechter Lungenfunktion kommt. In solch einer Situation gelangt desoxygeniertes Blut in die obere Körperhälfte mit der Folge einer kardialen und zerebralen Hypoxie („Harlekin Phänomen“). Ursächlich dafür ist das Aufeinandertreffen des aufgrund der eingeschränkten Lungenfunktion schlecht oxygenierten Blutstroms aus dem Herzen mit dem gut oxygenierten Blut aus der arteriellen ECMO-Kanüle. Der Ort des Aufeinandertreffens ist von der kardialen Pumpfunktion und den ECMO-Blutflüssen abhängig. Ist die Oxygenierung, welche an der rechten Arteria radialis mittels BGA gemessen wird nicht ausreichend, muss der Blutfluss der ECMO gegebenenfalls erhöht oder die Beatmungstherapie zur Verbesserung der Oxygenierung über die native Lunge angepasst werden. Eine Blutflusssteigerung über die ECMO ist aufgrund der Steigerung der Nachlast wie oben beschrieben jedoch nur begrenzt möglich [21].

1.8 Überlebensraten und allgemeine Komplikationen unter ECMO-Therapie

Die internationalen Daten der Extracorporeal Life Support Organization von Juli 2016, welche die dokumentierten Daten ihrer Mitglieder von 1989 bis einschließlich 2015 auswerteten, zeigten ein Überleben bis zum Verlassen des Krankenhauses der behandelten Erwachsenen Patienten von 58% bei Lungenversagen, 41% bei kardialem Versagen und 29% nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation [36]. Die aktuellsten Daten aus dem Jahr 2018 lieferten bei Lungenversagen und kardialem Versagen jeweils einen Anstieg um 1%, während das Resultat nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation unverändert blieb [37]. In Bezug auf die Mortalität zeigten Daten des Statistischen Bundesamtes zudem, dass sowohl unter vaECMO als auch unter vvECMO ältere Patienten eine höhere Mortalitätsrate haben und die Sterblichkeit besonders in den ersten 48h nach ECMO-Anlage sehr hoch ist [4].

Somit handelt es sich bei der extrakorporalen Membranoxygenierung auch heute noch, um ein sehr invasives und komplikationsreiches Verfahren [38]. Im Allgemeinen muss zwischen technischen und medizinischen Störungen differiert werden. Zu den häufigsten technischen Komplikationen bei Erwachsenen zählten in den ELSO Daten aus dem Jahr 2016 das Versagen des Membranoxygenators (9,1% bei ECMO-Patienten mit Lungenversagen; 6,6% bei ECMO-Patienten mit kardialem Versagen) und die Gerinnselbildung im extrakorporalen System (23,2% bei ECMO-Patienten mit Lungenversagen; 16,6 % bei ECMO-Patienten mit kardialem Versagen) [36].

Eine folgenreiche Komplikation ist die Störung der Hämostase unter ECMO-Therapie, da es durch den Kontakt des Blutes mit der großen Fremdoberfläche des extrakorporalen Systems zu einer Aktivierung der endogenen Gerinnung kommt. Klinisch zeigt sich dies sowohl in Form von Thrombosen als auch in einer gesteigerten Blutungsneigung [39, 40]. Intrakranielle Blutungen stellen hierbei die gefürchtetste und schwerwiegendste Komplikation dar [41]. Nicht nur die ECMO-Systeme an sich führen zu Problemen. Wichtig ist zu bedenken, dass grundsätzlich schwer kranke Patienten behandelt werden, bei denen

1 Einleitung

bereits ein Ungleichgewicht zwischen Koagulation und Fibrinolyse vorliegt. Verstärkt wird diese Problematik durch die notwendige systemische Antikoagulation unter ECMO-Therapie, um Thrombosen im extrakorporalen System zu verhindern [39].

Systemische Entzündungsreaktionen [42] sowie eine Schädigung der zellulären Blutbestandteile mit Hämolyse stellen weitere Komplikationen dar [43, 44].

Mit einer Rate von 52% stellt das dialysepflichtige Nierenversagen eine ernstzunehmende Komplikation dar. Das Risiko für eine bakterielle Pneumonie liegt bei 33% und für eine Sepsis bei 26% [38].

Nicht selten kommt es unter vaECMO zu einer Ischämie der arteriell kanülierten Extremität. Junge Patienten scheinen hierbei ein größeres Risiko zu haben. Gefäßkomplikationen stehen jedoch nicht im Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität [45-47].

Ein Hauptproblem stellen vor allem neurologische Komplikationen dar, welche auch mit einer gesteigerten Letalität einhergehen [41, 48]. Bisher ist jedoch die Datenlage zu neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie bei Erwachsenen sehr begrenzt. Somit variieren die Angaben zur Häufigkeit von neurologischen Schäden von 8% [38] bis 50% [49] stark. Dazu gehören vor allem intrazerebrale Blutungen, intrazerebrale Infarkte und hypoxische Hirnschäden [42]. Nach dem Extracorporeal Life Support Organization Registry Report von Juli 2016 erlitten von den Erwachsenen, welche eine ECMO aufgrund respiratorischen Versagens erhielten, 3,9% eine intrazerebrale Blutung und 2% einen intrazerebralen Infarkt. Bei den Erwachsenen, welche aufgrund kardialen Versagens ein ECMO-System benötigten, trat bei 2,2% eine intrazerebrale Blutung und bei 3,8% ein intrazerebraler Infarkt auf [36]. Die erhöhte Rate an intrazerebralen Blutungen und Hirninfarkten, ausgelöst durch ein thrombotisches Ereignis, lassen sich vor allem auf die Hämostasestörungen unter ECMO-Therapie, welche weiter oben im Text beschrieben wurden, zurückführen. Dies konnte auch in einer der ersten Studien zu neurologischen Schäden unter ECMO-Therapie gezeigt werden, in der 18,9% der Patienten

1 Einleitung

unter vaECMO eine intrakranielle Blutung erlitten. Thrombozytopenie und weibliches Geschlecht stellten sich als größte Risikofaktoren heraus. Prädisponierende Faktoren waren zudem, der Einsatz von Heparin zur Antikoagulation und eine schlechte Nierenfunktion mit der Notwendigkeit zur Dialyse [50]. In einer weiteren Studie unter vvECMO-Patienten, traten bei 13% zerebrale Komplikationen, davon vor allem intrakranielle Blutungen auf. Risikofaktoren, welche mit dem Blutungsereignis in Verbindung standen, waren ein Nierenversagen bei Aufnahme auf Intensivstation und eine akute Veränderung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (PaCO_2) zu Beginn der ECMO [41].

Ein ischämisch bedingter Hirnschaden kann zum einen aus einer schlechten Auswurfleistung des Herzens selbst oder durch das bereits beschriebene „Harlekin-Phänomen“ unter vaECMO resultieren.

1.9 Aktuelle Situation und Studienlage

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die exakten Mechanismen, welche zu den aufgeführten Hirnschäden führen, aktuell noch nicht vollständig geklärt sind. Wahrscheinlich handelt es sich um eine Kombination verschiedener Risikofaktoren, welche wiederum zwischen vvECMO oder vaECMO differieren können.

Einflussfaktoren unter vaECMO könnten klinische Faktoren (niedriger Blutdruck, geringer zerebraler Blutfluss, Hypoxie, Azidose, Elektrolytstörungen, Hämostasestörungen aufgrund eines Leberversagens), Reperfusionsschäden nach ECMO-Implantation oder durch das ECMO-System hervorgerufene Prozesse (Antikoagulation, Hämostasestörungen aufgrund des Kontaktes mit einer Fremdoberfläche, embolischer Infarkt ausgehend von der arteriellen Kanüle) sein. Die durch das ECMO-System verursachten Störungen sind unter vvECMO ähnlich. Daneben müssen unter vvECMO Faktoren wie Hypoxie, Hyperkapnie, respiratorische Azidose und Parameter, welche mit einem akuten Lungenversagen assoziiert sind, vor ECMO-Implantation berücksichtigt werden. Insbesondere die schnelle Veränderung der beiden Blutgase O_2 und CO_2 während dem Beginn der vvECMO ist ein entscheidender Vorgang [41]. Dies

1 Einleitung

lässt sich dadurch erklären, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Veränderung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (PaCO_2) und des zerebralen Blutflusses besteht [51-53]. Wird der PaCO_2 durch die ECMO gesenkt, bewirkt dies ein Anstieg des pH-Wertes im Blut und zeitversetzt im Liquor. Dies führt zu einer zerebralen Vasokonstriktion, zu einem reduzierten zerebralen Blutfluss und schließlich zu einer Abnahme der zerebralen Oxygenierung [54]. Die zerebrale Gewebeoxygenierung unter ECMO-Therapie ist auch ein Schwerpunktthema der Arbeitsgemeinschaft ARDS am Universitätsklinikum Würzburg. Muellenbach et al. berichtete, dass ein Absinken des PaCO_2 zu Beginn der vvECMO-Therapie zu einem Abfall der zerebralen, regionalen Sauerstoffsättigung führt [55]. Kredel et al. konnte in einer späteren retrospektiven Studie die Bedeutung einer vorsichtigen Senkung des PaCO_2 nach Beginn einer vvECMO, insbesondere bei chronisch hyperkapnischen Patienten, darlegen [56]. Um Veränderungen der zerebralen Oxygenierung schnell feststellen zu können, werden unsere ECMO-Patienten auf der Intensivstation der Anästhesiologie mittels transkutaner Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) überwacht.

1.10 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) als Anwendung in der Medizin wurde in vivo erstmals 1977 beschrieben [57]. Seitdem steigt der Einsatz dieses Verfahrens Jahr für Jahr [58]. Speziell in der Herzchirurgie hat sich die nichtinvasive zerebrale Oxymetrie zur intraoperativen Überwachung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung etabliert. Zwei führende Studien haben in diesem Zusammenhang den Vorteil der Überwachung der zerebralen Sauerstoffsättigung (SO_2) während Koronararterienbypassoperation nachgewiesen. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die überwacht und bei kritischer Abnahme behandelt wurden, im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikant geringere allgemeine Morbidität, Mortalität und eine kürzere Dauer auf der Intensivstation hatten. Ebenfalls hatten Patienten mit einem längeren intraoperativen Abfall der zerebralen Sättigung ein höheres Risiko für eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach der Bypassoperation. Die Vermeidung einer zerebralen Entsättigung durch zielgerichtete

Therapiemaßnahmen verbessert somit das neurologische und das allgemeine klinische Outcome [59, 60].

1.10.1 Technische Grundlagen der Nahinfrarotspektroskopie

Bei dieser Messmethode wird Licht im nahinfraroten Wellenlängenbereich von 700-900 nm ausgesendet. Diese durchdringen das Gewebe und werden je nach Gewebe unterschiedlich stark absorbiert und gestreut. Hauptsubstanz, welche die eindringenden Photonen absorbiert ist das Hämoglobin. Die von uns verwendeten NIRS Sensoren, welche auf der rechten und linken Seite der frontalen Schädelkalotte angebracht werden (siehe Abbildung 6), enthalten eine Leuchtdiode, die zwei kontinuierliche Wellenlängen, 730 und 810 nm, erzeugt. Die Wellenlänge von 730 nm misst das Verhältnis zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin. Dies ist möglich, da sich Oxy- und Desoxyhämoglobin in ihren Absorptionseigenschaften unterscheiden. Innerhalb des Gewebes kommt es jedoch neben der Absorption auch zur Streuung des Lichts. Diese wieder austretenden Photonen werden über Detektoren, die sich in unterschiedlicher Entfernung zum Lichtsensor befinden wahrgenommen. Bei oberflächlichem Gewebe erfolgt die Detektion aufgrund des kürzeren Abstandes zwischen Lichtquelle und Detektor schneller als bei tieferen Schichten. Um schließlich den Oxygenierungsgrad des Hirngewebes in ca. 25 mm Tiefe zu ermitteln, muss durch ein Subtraktionsverfahren die Lichtabsorption der oberflächlichen Gewebeschichten entfernt werden. Bei der so ermittelten zerebralen Sauerstoffsättigung, welche das Verhältnis von zerebralem Sauerstoffangebot und -bedarf angibt, handelt es sich um eine gemischte Gewebssättigung, da das Blut im frontalen Hirngewebe zu ca. 75% venös und nur zu ca. 25% arteriell ist [61]. Neben dem zerebralen Oxymeter verwendeten wir für unsere Studie ebenfalls ein somatisches Oxymeter, welches nach dem gleichen Prinzip funktioniert. Hierbei werden bei vaECMO-Patienten die Sensoren auf der Haut über dem Musculus gastrocnemius angebracht, um eine potentielle Ischämie der arteriell kanülierten Extremität zu überwachen.

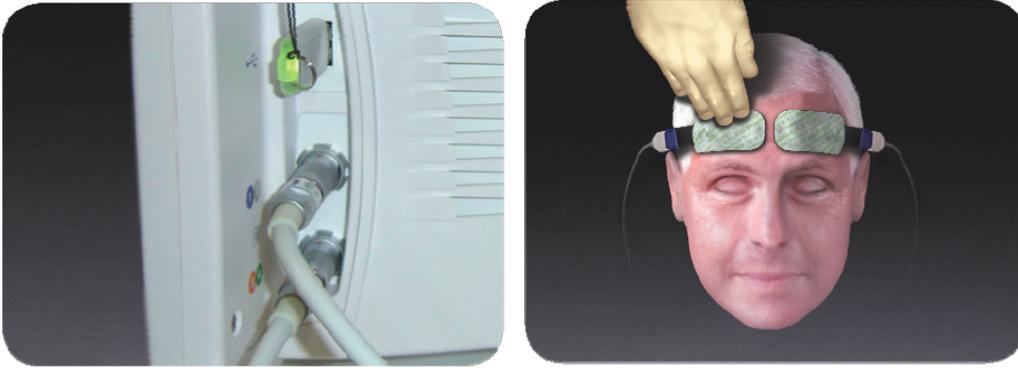


Abbildung 6: Sensoren der zerebralen Oxymetrie und Anschluss am NIRS Monitor

Aus Das INVOS zerebrale/somatische Oxymeter - System Bedienungsanleitung (Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic)

1.11 Studienziele

Hauptziel der retrospektiven Studie war zunächst, kritische Werte der zerebralen Gewebeoxygenierung (rSO_2) mittels kontinuierlicher NIRS Messung unter ECMO-Therapie zu erfassen. Außerdem wurden Einflussparameter, welche im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Gewebeoxygenierung stehen, ermittelt und deren Einfluss gezielt untersucht. Die Hypothese lautete, dass es multiple Faktoren gibt, welche Einfluss auf die zerebrale Gewebeoxygenierung unter ECMO-Therapie nehmen. Die 2. Hypothese lautete, dass eine frühzeitige Detektion von neurologischen Komplikationen durch das Erkennen von kritischen Abfällen der zerebralen Gewebeoxygenierung zuverlässig möglich ist. Hierfür wurden die zerebrale Gewebeoxygenierung und neurologische Komplikationen parallel erfasst und das allgemeine neurologische Outcome unter ECMO-Therapie festgehalten. In einer separaten explorativen Analyse wurden Patienten mit extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (ECPR), die als spezielles Risikokollektiv für neurologische Schäden angesehen werden, näher betrachtet.

Durch diese neuen Erkenntnisse soll erstens, eine möglichst standardisierte Anwendung der zerebralen NIRS unter ECMO-Therapie und zweitens, eine Optimierung der Behandlungsstrategie durch Veränderung von beeinflussbaren Parametern etabliert werden. Hiermit soll das neurologische und das

2 Material und Methoden

allgemeine klinische Outcome für Patienten unter ECMO-Therapie verbessert werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die Patientendaten, die zur retrospektiven Auswertung verwendet wurden, wurden von März 2015 bis Mai 2016 an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Würzburg erhoben. In die Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die 16 Jahre oder älter waren und auf der anästhesiologischen Intensivstation mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelt und über die transkutane Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) überwacht wurden. Unter Berücksichtigung dieser Einschlusskriterien konnten somit die Daten von 43 Patienten analysiert werden.

2.2 Datenerhebung

Die für die Auswertung erforderlichen Daten wurden jeweils nach Behandlungsabschluss dem EDV Patientendatenmanagementsystem (PDMS) COPRA (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) des Klinikums und der Intensivstation entnommen. Die Daten der NIRS Messung wurden in Echtzeit auf das PDMS übertragen und gleichzeitig auf einen sich im Monitor befindlichen USB-Stick gespeichert. Zur Auslesung der NIRS Daten wurden diese vom USB-Stick in Microsoft Excel mit Makro-Funktion importiert. Die für die Studie relevanten Daten wurden schließlich in tabellarischer Form in Microsoft Excel und als Datenbank in Microsoft Access anonymisiert gespeichert und verarbeitet. Personenbezogene Daten wurden nicht übertragen, sodass eine Rückbeziehbarkeit auf die Person ausgeschlossen wurde.

Das Studienprotokoll wurde vor Beginn der wissenschaftlichen Auswertung von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg überprüft und genehmigt. Da die verwendeten Parameter ohnehin im Rahmen des Monitorings auf der Intensivstation erhoben werden und somit die Patienten

2 Material und Methoden

bereits mit dem Aufnahmeantrag darüber aufgeklärt wurden, war eine zusätzliche Einwilligung der Patienten für die Verwendung der anonymisierten Daten nicht erforderlich.

2.3 Geräte

Die zerebrale und periphere Gewebeoxygenierung wurde von dem Somanetics INVOS 5100 C zerebrales/somatisches Oxymeter (Covidien Deutschland GmbH/A Medtronic company, Minneapolis, Minnesota) gemessen.

Für die ECMO wurden Kanülen mit bioaktiver Heparinbeschichtung eingesetzt (HLS Kanüle BIOLINE beschichtet, Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland).

Unter vvECMO wurden für die abführenden und zuführenden Kanülen Kanülengrößen von 19-23 Fr/38-55 cm (femoral) und 15-19 Fr/23 cm (jugular) oder eine juguläre Doppellumenkanüle verwendet. Für die arterielle Kanülierung (va/vavECMO) wurden Kanülengrößen von 13-25 Fr/15-23 cm (femoral) eingesetzt. Zwei verschiedene Heparin beschichtete ECMO-Systeme wurden verwendet: das 7.0 HLS Set Advanced BIOLINE beschichtet (Maquet GmbH), angetrieben von einer CARDIOHELP Konsole, und das PLS System BIOLINE beschichtet (Maquet GmbH), angetrieben von einer ROTAFLOW Zentrifugalpumpe.

2.4 Hard- und Software

Zur Auswertung der NIRS Daten wurde Microsoft Excel mit Makro-Funktion, das von der Firma Covidien erstellt wurde, genutzt. Dabei handelt es sich um Excel Tabellen, welche mit Makro-Funktionen aufgewertet wurden, um die NIRS Daten für wissenschaftliche Zwecke besser auswerten zu können. Excel Makro generiert sowohl eine tabellarische als auch graphische Darstellung der Daten der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2).

2.5 Studienbeschreibung

Patienten mit Herz-und/oder Lungenversagen erhielten je nach Indikationsstellung eine veno-venöse (vv), eine veno-arterielle (va) oder eine veno-arteriell-venöse (vav) ECMO. Die Kanülierung erfolgte entweder direkt im Universitätsklinikum Würzburg oder außerhalb der Klinik durch das mobile

2 Material und Methoden

ECMO-Team. Zur Überwachung der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2) wurden bei allen Patienten NIRS Sensoren auf der rechten und linken Seite der frontalen Schädelkalotte angebracht (siehe Abbildung 7). Patienten mit va oder vavECMO erhielten zusätzlich, zur Überwachung einer potentiellen Ischämie der arteriell kanülierten Extremität, an beiden Beinen NIRS Sensoren über dem Musculus gastrocnemius. Alle Optoden wurden über jeweils ein Kabel mit dem INVOS Monitor verbunden (siehe Abbildung 8).

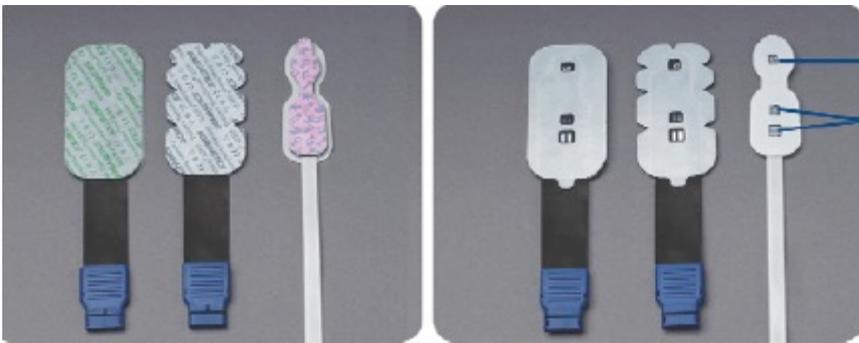


Abbildung 7: Nicht invasive Sensoren

Aus Das INVOS zerebrale/somatische Oxymeter - System Bedienungsanleitung (Mit freundlicher Genehmigung der Fa.Medtronic)



Abbildung 8: INVOS Monitor mit Anschlusssystem über vier Kanäle

Aus Das INVOS zerebrale/somatische Oxymeter - System Bedienungsanleitung (Mit freundlicher Genehmigung der Fa. Medtronic)

Die so generierten Daten der zerebralen und peripheren Gewebeoxygenierung wurden mit Hilfe von Excel Makro auf kritische Abfälle überprüft. Dies definierten wir als einen absoluten zerebralen rSO_2 -Abfall unter 50% beziehungsweise einen relativen zerebralen rSO_2 -Abfall von $< 20\%$ des Ausgangswertes. Der Wert, welche den relativen Abfall von 20% des Ausgangswertes darstellte, wurde als Schwellenwert bezeichnet und von Excel Makro berechnet.

Insgesamt wurden vier Zeitpunkte erfasst. Dazu zählt ein Ausgangswert (Zeitpunkt 0), Zeitpunkt A, B und C, welche im Folgenden näher definiert werden. Als Ausgangswert wurde einer der ersten stabilen Messwerte auf Intensivstation nach Kanülierung ausgewählt. Dieser Zeitpunkt wurde als Zeitpunkt 0 festgehalten. Fand ein absolutes und/oder relatives zerebrales Ereignis statt, wurde dieser Zeitpunkt als B definiert. Ein Zeitpunkt kurz vor dem Ereignis wurde als A festgelegt. Zu diesem Zeitpunkt lagen noch stabile rSO_2 -Werte vor. Ein Zeitpunkt kurz nach dem Ereignis wurde als Zeitpunkt C bestimmt. Dieser Zeitpunkt wurde festgelegt, sobald sich wieder normale rSO_2 -Werte, oberhalb der von uns definierten Grenzwerte, eingestellt hatten. Zu allen

2 Material und Methoden

vier Zeitpunkten 0, A, B, C wurden parallel aus dem PDMS relevante Parameter (siehe unten), die möglicherweise einen Einfluss auf die zerebrale Oxygenierung haben könnten, erfasst.

Neben den spezifischen Parametern, die zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Ereignisse erfasst wurden, wurden zusätzlich allgemeine Patienteneigenschaften (siehe unten) festgehalten.

2.5.1 Allgemeine Patientendaten

Aus dem PDMS wurden allgemeine Daten wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (Tage), Beatmungsdauer (Tage), Art der ECMO (va/vv/vav), Kanülierungsort (Entnahme/Rückgabe), Kanülentyp, ECMO Dauer (Stunden), Ort ECMO Einbau (im Krankenhaus/außerhalb des Krankenhauses), Tod auf Intensivstation (Ja/Nein), Kardiopulmonale Reanimation (CPR) bzw. Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (ECPR) (Ja/Nein), Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) (erster Wert auf Intensivstation) und Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II) (erster Wert auf Intensivstation) entnommen. Mittels Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories (CP-CPC) wurde das neurologische Outcome von Patienten nach CPR kategorisiert. Die Einordnung der Patienten in eine Kategorie des CPC Scale erfolgte anhand des dokumentierten neurologischen Status im PDMS bei Entlassung von der Intensivstation.

Als Vorerkrankungen wurden Herzinsuffizienz, KHK, arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie, COPD/Asthma, Niereninsuffizienz, Apoplex, Diabetes und maligne Erkrankung/disseminierte Tumorleiden erfasst.

Als Ursachen für ein Herz- und/oder Lungenversagen wurden Aspiration (ARDS Ursache direkt), Ertrinkungsunfall (ARDS Ursache direkt), Thoraxtrauma (ARDS Ursache direkt), Pneumonie (ARDS Ursache direkt), SIRS/Sepsis (ARDS Ursache indirekt), andere respiratorische Insuffizienzen, Myokardinfarkt, Septische Kardiomyopathie, Lungenembolie und sonstiger kardiogener Schock erhoben. Ebenfalls wurden sonstige Diagnosen auf Intensivstation erfasst.

2 Material und Methoden

2.5.2 Erhobene Parameter zu den festgelegten Zeitpunkten 0, A, B, C

Folgende Parameter wurden zu den festgelegten Zeitpunkten 0, A, B, C erfasst:

- zerebrale und periphere rSO₂-Werte links und rechts
- ECMO-Parameter: Blutfluss (L/min), Sweepfluss (L/min), Ansaugdruck, Drehzahl, Druckdifferenz über der Oxygenatormembran (Delta p), Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂ (%))
- Beatmungsparameter: Inspiratorischer Spitzendruck (PIP) (mbar), Inspiratorischer Plateaudruck (mbar), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP (mbar)), inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO₂), Atemfrequenz (AF (L/min)), Inspirationszeit im Verhältnis zur Expirationszeit (I:E (/min)), Tidalvolumen (V_t (ml)), Atemminutenvolumen (AMV (L/min))
- arterielle BGA: Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO₂ (mmHg)), Arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂ (%)), Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO₂ (mmHg)), pH, Aktuelles Bikarbonat (aHCO₃ (mmol/L)), Standard base excess (SBE (mmol/L)), Hämoglobin (Hb (g/dl)), Laktat (mmol/L)
- hämodynamische Parameter: arterieller Mitteldruck (MAP (mmHg)), Herzfrequenz (HF (1/min)), Herzzeitvolumen (HZV (L/min)), Temperatur (°C)
- neurologische Parameter: Neuronenspezifische Enolase (NSE (ng/ml))
- Komplikationen: mechanisch (Gerinnselformung (Clots), Gerätefehler), hämorrhagisch (disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), Blutung neben Kanüle, Sonstige Blutungen), neurologisch (Hirnblutung, Hirnschwellung, Infarkt, Krämpfe, hypoxischer Hirnschaden), kardiovaskulär (CPR, Arrhythmie, Perikardtamponade), Sonstige (Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT))

2.6 Scoring Systeme und Messwerte

2.6.1 Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Der Erfolg einer kardiopulmonalen Reanimation lässt sich besonders am neurologischen Outcome der Patienten festmachen, da ein Herzstillstand eine vorübergehende zerebrale Ischämie verursacht. Die Folgen dieser Ischämie

2 Material und Methoden

können stark variieren [62]. Deshalb ist eine frühzeitige Beurteilung des neurologischen Outcomes von großer Bedeutung, um den Nutzen und Erfolg weiterer intensivmedizinischer Behandlungsmaßnahmen besser abschätzen zu können.

Ein guter Vorhersageparameter für neuronale Schäden ist das Enzym Neuronenspezifische Enolase, das bei Schäden aus dem Zytoplasma von Neuronen freigegeben wird. Dies wurde bereits von Royds et al. im Jahr 1982 beschrieben [63]. Dass der NSE-Wert auch ein verlässlicher Prognoseparameter zur Beurteilung des neurologischen Outcomes nach kardiopulmonaler Reanimation ist, konnte in einigen Studien belegt werden [64-66].

Bei unseren Untersuchungen wurde ein NSE-Wert von > 50 ng/ml als kritisch angesehen. Neben dem absoluten Wert ist auch der Verlauf entscheidend. Ein Absinken des NSE-Wertes scheint mit einem besseren neurologischen Outcome einherzugehen [67]. Ein Anstieg mit einem schlechteren neurologischen Outcome [68].

2.6.2 Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories (CP-CPC)

Der CPC Scale ist eine von der Utstein Consensus Conference im Jahr 1990 empfohlene Skala, um Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation bezüglich ihres neurologischen Outcomes zu kategorisieren [69].

Ein CPC Scale von 1+2 wurde in der vorliegenden Studie als gutes neurologisches Outcome, ein CPC Scale von 3-5 als schlechtes neurologisches Outcome definiert. Die Bestimmung des CPC Scale erfolgte über die Auswertung von Arztnotizen in COPRA und von Arztbriefen über den Zustand am Entlassungstag.

2 Material und Methoden

Tabelle 1: Einteilung und Definition der Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories nach [69]

CPC Score	Definition
CPC 1	Gute zerebrale Leistungsfähigkeit
CPC 2	Mäßig zerebrale Behinderung
CPC 3	Schwere zerebrale Behinderung
CPC 4	Koma, vegetative Zustandsbilder
CPC 5	Tod

2.6.3 Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)

Der SAPS II wurde das erste Mal 1993 innerhalb einer multizentrischen Studie entwickelt, um das Sterberisiko von Intensivpatienten einschätzen zu können [70]. Erfasst wurde der erste SAPS II Wert nach 24 Stunden. Dabei wurden die schlechtesten Werte innerhalb des 24h Intervalls einbezogen. In die Berechnung gingen folgende Parameter mit ein: Alter, Aufnahmezustand (geplanter chirurgischer Eingriff, medizinische Ursache, chirurgischer Notfall), chronische Leiden (metastasierende Krebserkrankung, maligne hämatologische Erkrankung, AIDS), HF, systolischer Blutdruck, Körperkerntemperatur, PaO₂/FiO₂ bei beatmeten Patienten, 24h-Urinausscheidung, Harnstoff im Serum, Leukozyten, Kalium im Serum, Natrium im Serum, Bikarbonat im Serum, Bilirubin im Serum, Glasgow Coma Scale. In der Summe konnten Werte von 0-163 erreicht werden.

2.6.4 Acute Physiology And Chronic Health Score (APACHE II)

Der APACHE II Score von Knaus et al. ermöglicht Aussagen über die Erkrankungsschwere von Intensivpatienten [71]. Erfasst wurde der erste APACHE II Wert nach 24 Stunden. Dabei wurden die schlechtesten Werte innerhalb des 24h Intervalls einbezogen. Der APACHE II setzt sich aus drei Gruppen zusammen. Dem Acute Physiology Score, den Age Points und den Chronic Health Points. In die Berechnung des Acute Physiology Score gingen folgende Parameter mit ein: HF, AF, MAP, Körperkerntemperatur,

2 Material und Methoden

Oxygenierung, arterieller pH, Leukozyten, Kalium, Natrium, Kreatinin, Hämatokrit, Glasgow Coma Scale.

Mit den Chronic Health Points wurde der operative Zustand und mögliche vorhandene Organinsuffizienzen und/oder Immunschwächen erfasst. Nach Addition aller drei Gruppen konnten Werte von 0-71 erreicht werden.

2.7 Statistische Verfahren

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS Statistics (IBM Version 23). Mittels Shapiro-Wilk Test wurden alle Daten auf Normalverteilung getestet. Da keine einheitliche Normalverteilung der Daten gegeben war und die Fallzahl gering war, wurde bei der Auswertung keine Normalverteilung angenommen. Somit wurden die Ergebnisse als Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt. Für alle statistischen Analysen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,05$ für den α -Fehler als signifikant angesehen. Der Log-rank-Test wurde eingesetzt, um die Überlebenswahrscheinlichkeit zweier Gruppen miteinander zu vergleichen. Zur Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den rSO₂-Werten und den ausgewählten unabhängigen Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman verwendet.

3 Ergebnisse

Zur besseren Übersicht ist der Ergebnisteil in sechs Abschnitte gegliedert. Zunächst folgt die allgemeine deskriptive Datenanalyse. Danach werden die Ergebnisse der Einflussparameter auf die zerebrale Gewebeoxygenierung (siehe Abschnitt 3.2) dargestellt. Nachfolgend sind die allgemeinen Komplikationen zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse (siehe Abschnitt 3.3) und das allgemeine neurologische Outcome unter ECMO-Therapie (siehe Abschnitt 3.4) aufgeführt. In den letzten beiden Abschnitten sind die Ergebnisse der explorativen Analyse bei ECPR Patienten (siehe Abschnitt 3.5) und der Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf die Mortalität (siehe Abschnitt 3.6) beschrieben.

3.1 Deskriptive Datenanalyse

Zur besseren Charakterisierung und Vergleichbarkeit der Studienpopulation werden zunächst die wichtigsten allgemeinen Daten und Ausgangswerte gezeigt. Dies umfasst die Beschreibung des Patientenkollektivs, die Aufteilung der ECMO-Verfahren, die häufigsten Aufnahmediagnosen, die Ausgangswerte verschiedener Parameter zum Zeitpunkt 0, sowie die Häufigkeit von zerebralen Ereignissen unter NIRS Messung.

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden die Daten von 43 Patienten ausgewertet. Davon waren 21 Frauen und 22 Männer. Die Grunddaten des Patientenkollektivs sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

3 Ergebnisse

Tabelle 2: Patienteneigenschaften des Gesamtkollektivs

Patienteneigenschaften	
Alter (n=42)	53 (45-57)
BMI (n=32)	25,9 (23,7-30,3)
SAPS II (n=36)	76 (60-85)
APACHE II (n=33)	37 (29-41)
CPC Scale (n=14)	
CPC 1	9 Patienten
CPC 2	2 Patienten
CPC 3	3 Patienten
Dauer ECMO (Stunden) (n=43)	91 (38-220)
Dauer Intensiv (Tage) (n=42)	12 (2-23)
Interner ECMO Einbau	33 Patienten
Externer ECMO Einbau	10 Patienten
Überlebende	24 Patienten (55,8%)
Verstorbene	19 Patienten (44,2%)

Median und Quartilen werden gezeigt, außer bei CPC Scale, ECMO Einbau und Überlebende/Verstorbene (Patientenanzahl); BMI, Body-Mass-Index; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score, angegeben ist der erste gemessene Wert auf Intensivstation; APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, angegeben ist der erste gemessene Wert auf Intensivstation; CPC Scale, Cerebral Performance Categories; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung

Da sich die Überlebensraten zwischen den jeweiligen ECMO-Verfahren häufig unterscheiden, wurde die Anzahl an Überlebenden und Verstorbenen nochmals getrennt für jedes ECMO-Verfahren betrachtet (siehe Tabelle 3). Bezüglich des medianen Alters konnten keine Unterschiede zwischen vaECMO (53 (40-55)) und vvECMO (53 (49-60)) festgestellt werden.

3 Ergebnisse

Tabelle 3: Anzahl der Überlebenden und Verstorbenen in Bezug auf das jeweilige ECMO-Verfahren

	vaECMO	vvECMO	vavECMO
Überlebende	11 Patienten (50%)	11 Patienten (64,7%)	
Verstorbene	11 Patienten (50%)	6 Patienten (35,3%)	1 Patient (100%)

Patientenanzahl der Überlebenden und Verstorbenen in Bezug auf das jeweilige ECMO-Verfahren; es werden nur die Patienten mit einem einheitlichen ECMO-Verfahren erfasst

3.1.2 ECMO-Verfahren

23 Patienten wurden mit einer vaECMO versorgt, 18 Patienten erhielten eine vvECMO und ein Patient eine vavECMO. Neben diesen Patienten mit nur einer ECMO, wurde bei drei Patienten das ECMO-Verfahren im Verlauf gewechselt. Zwei Patienten wurden von einer vaECMO auf eine vvECMO umkanüliert. Ein Patient erhielt initial eine vaECMO, wurde dann auf eine vavECMO und schließlich auf eine vvECMO umgestellt. Bei einem Patienten wurde nicht direkt umkanüliert, sondern zeitversetzt während des Aufenthaltes auf Intensivstation zweimalig eine vvECMO und einmalig eine vaECMO eingebaut. Dieser Patient wurde zu den reinen ECMOs hinzugezählt und führt deshalb zu einer Abweichung zwischen der Patientenanzahl und der Anzahl der ECMO-Verfahren.

3.1.3 Aufnahmediagnosen

Die am häufigsten auftretenden Diagnosen, welche eine Behandlung mittels ECMO, zur Unterstützung der pulmonalen und/oder kardialen Funktion, notwendig machen wurden erfasst. Sonstige Diagnosen, welche ebenfalls zu einem pulmonalen oder kardialen Versagen geführt hatten, jedoch nicht den Hauptdiagnosen zugeordnet werden konnten, wurden unter andere respiratorische Insuffizienz oder sonstiger kardiogener Schock zusammengefasst. In Tabelle 4 sind die Behandlungsdiagnosen aufgelistet. Pneumonie und Sepsis waren die beiden häufigsten Diagnosen, welche eine Behandlung mittels vvECMO notwendig machten. Von den 13 Patienten mit

3 Ergebnisse

Pneumonie hatten drei Patienten eine H1N1-Viruspneumonie, ein Patient eine Legionellen-Pneumonie und zwei Patienten eine Aspirationspneumonie. Myokardinfarkt und Lungenarterienembolie waren hingegen die häufigsten Ursachen für die Implantation einer vaECMO. Bei 13 Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand wurde eine extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (ECPR) durchgeführt.

Tabelle 4: Übersicht Behandlungsdiagnosen

Behandlungsdiagnose	Patientenanzahl	Va	Vv	Vav
Aspiration	2		2	
Ertrinkungsunfall	1	1		
Pneumonie	13	1	12	1
Sepsis	11	3	8	1
Thoraxtrauma	2	1	1	
Lungenarterienembolie	8	7	1	
Myokardinfarkt	9	8		1
Septische Kardiomyopathie	4	4		1
Andere respiratorische Insuffizienz	9	3	6	
Sonstiger kardiogener Schock	7	7		

Angegeben ist die Häufigkeit im gesamten Patientenkollektiv und die Häufigkeit aufgeteilt nach dem angewandten ECMO-Verfahren; aufgrund der Patienten, welche im Verlauf verschiedene ECMO-Verfahren erhielten, finden sich zum Teil abweichende Häufigkeiten zwischen der Patientenanzahl und der Summe der Häufigkeiten der einzelnen ECMO-Verfahren

3.1.4 Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 unter vaECMO und vvECMO

Unter beiden ECMO-Verfahren zeigten sich zum Zeitpunkt 0 akzeptable Werte der regionalen Sauerstoffsättigung. Gleiches galt für die Werte paO_2 , SaO_2 und Hämoglobin (siehe Tabellen 5, 6). Die Parameter $paCO_2$, pH, HCO_3 aktuell, SBE und Laktat, welche im Zusammenhang mit dem Säure-Basen-Haushalt stehen,

3 Ergebnisse

wiesen unter vaECMO auf eine respiratorische und metabolische Azidose hin. Die starke Laktatazidose stand dabei im Vordergrund (siehe Tabelle 5). Unter vvECMO zeigte sich eine leichte respiratorische Azidose (siehe Tabelle 6). Sowohl die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung als auch der arterielle Mitteldruck waren unter vaECMO schlechter.

Tabelle 5: Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 unter vaECMO

Parameter vaECMO	
rSO₂links (%) (n=26)	63 (54,8-69,5)
rSO₂rechts (%) (n=26)	62 (54,8,7-69,8)
rSO₂Mittelwert (%) (n=26)	64,5 (54,6-69,3)
PaCO₂ (mmHg) (n=24)	46,4 (34,6-61,5)
pH (n=24)	7,2 (7,1-7,4)
HCO₃aktuell (mmol/L) (n=24)	18,3 (15,7-20,7)
SBE (mmol/L) (n=20)	-6,9 (-11,1- -3,8)
Laktat (mmol/L) (n=24)	8,7 (2,9-13,9)
PaO₂ (mmHg) (n=24)	148 (79,4-385,5)
SaO₂ (%) (n=25)	98,4 (94-99,4)
SvO₂ (%) (n=14)	67,9 (62,5-81,3)
MAP (mmHg) (n=25)	66 (57-80)
Hb (g/dl) (n=24)	9,8 (8,4-11)

Median und Quartilen werden gezeigt; Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; rSO₂, regionale Sauerstoffsättigung; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; paO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; SvO₂, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; MAP, arterieller Mitteldruck; Hb, Hämoglobin

3 Ergebnisse

Tabelle 6: Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 unter vvECMO

Parameter vvECMO	
rSO₂links (%) (n=17)	66 (56,5-73,5)
rSO₂rechts (%) (n=17)	67 (60,5-76)
rSO₂Mittelwert (%) (n=17)	64,5 (60,5-75,5)
PaCO₂ (mmHg) (n=17)	49,3 (41,6-58,8)
pH (n=17)	7,3 (7,3-7,4)
HCO₃aktuell (mmol/L) (n=17)	22,9 (19,2-29,9)
SBE (mmol/L) (n=16)	-1,9 (-5,8-3,8)
Laktat (mmol/L) (n=17)	1,3 (1-4,3)
PaO₂ (mmHg) (n=17)	84,6 (69,5-117)
SaO₂ (%) (n=17)	97,5 (95,2-98,4)
SvO₂ (%) (n=13)	75,7 (66,6-78,9)
MAP (mmHg) (n=17)	76 (68-81,5)
Hb (g/dl) (n=17)	9,7 (8,8-11,9)

Median und Quartilen werden gezeigt; Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; rSO₂, regionale Sauerstoffsättigung; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; paO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; SvO₂, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; MAP, arterieller Mitteldruck; Hb, Hämoglobin

3.1.5 Häufigkeit von zerebralen Ereignissen unter NIRS Messung

Von den 43 Patienten verstarben zwei Patienten unmittelbar nach Aufnahme, sodass diese zur Auswertung von Ereignissen bezüglich Feststellung von Korrelationen zwischen zerebralen rSO₂-Werten und ausgewählten Parametern wegfielen. Bei vier weiteren Patienten fanden keine zerebralen Ereignisse statt. Somit wiesen 37 Patienten mindestens ein zerebrales Ereignis auf. Insgesamt wurden 305 Ereignisse erfasst (siehe Tabelle 7). Bei 44 Ereignissen wurde die absolute Grenze der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung (rSO₂ < 50%) unterschritten. 88 Mal nahm der rSO₂-Wert um mehr als 20% des Basiswertes ab, sodass das Kriterium für ein relatives Ereignis erfüllt wurde. Bei 173

3 Ergebnisse

Ereignissen und somit am häufigsten, kam es zu einer absoluten und relativen Grenzwertunterschreitung.

Tabelle 7: Gesamtzahl der zerebralen Ereignisse und Anzahl pro ECMO-Verfahren

	Anzahl zerebrale Ereignisse
vaECMO	116
vvECMO	178
vavECMO	11
Summe	305

ECMO, extrakorporale Membranoxygenierung

Da die zerebralen rSO₂-Werte der linken und rechten Seite zu den Zeitpunkten 0 (r = 0,874; p < 0,001; Median der absoluten Differenz 2 (1-5)), A (r = 0,627; p < 0,001; Median der absoluten Differenz 3 (2-6)), B (r = 0,451; p < 0,001; Median der absoluten Differenz 4 (2-7)) und C (r = 0,561; p < 0,001; Median der absoluten Differenz 3 (2-6)) stark korrelierten, wurde zur Darstellung und Berechnung neben dem linken und rechten rSO₂-Wert auch der Mittelwert beider Seiten verwendet.

3.2 Ergebnisse der Einflussparameter auf die zerebrale Gewebeoxygenierung

Um die Parameter, welche im Zusammenhang mit einem Abfall der zerebralen Gewebeoxygenierung stehen zu ermitteln, wurden zwei verschiedene Methoden angewandt deren Ergebnisse im Folgenden dargestellt werden.

3.2.1 Häufigkeitsverteilung von Parametern bei Grenzwertunter-/überschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich

Um herauszufinden, ob bestimmte Parameter einen Einfluss auf den Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung hatten, wurden von uns für zehn Parameter Grenzwerte beziehungsweise Zielbereiche festgelegt, deren Unter- bzw. Überschreitung im Zusammenhang mit dem zur gleichen Zeit gemessenen zerebralen rSO₂-Abfall (Zeitpunkt B) stehen könnten. Die Häufigkeiten der

3 Ergebnisse

Abweichungen vom Grenzwert bzw. Normbereich wurden für jedes ECMO-Verfahren separat in absteigender Reihenfolge erfasst (siehe Tabellen 8, 9, 10). Dabei zeigte sich, dass unter allen drei ECMO-Verfahren die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO_2) am häufigsten unterhalb ihres festgelegten Grenzwertes von 70% lag und somit in Korrelation mit einem zerebralen rSO_2 -Abfall stehen könnte. Ebenfalls konnte festgestellt werden, dass die Parameter wie aktuelles Bikarbonat, Standard base excess und Laktat, welche auf Störungen des Säure-Basen-Haushaltes hinweisen, häufig außerhalb ihrer Zielbereiche und Grenzwerte lagen. Unter vaECMO zeigten die beiden Werte aktuelles Bikarbonat und Standard base excess keine klare Tendenz in Richtung einer azidotischen oder basischen Stoffwechsellage. Unter vvECMO sprachen diese beiden Werte eher für eine basische Stoffwechsellage. Der pH-Wert lag im Verhältnis dazu jedoch weitaus weniger über 7,45 d.h. im basischen Bereich. Eine Erhöhung des Laktats und/oder eine Laktatazidose konnten unter vaECMO häufiger festgestellt werden.

Der $paCO_2$ lag unter vaECMO bei 15% der Ereignisse unter 35 mmHg, unter vvECMO nur bei 3% der Ereignisse. Eindeutige Veränderungen zwischen den Zeitpunkten A und B konnten bei keiner der Parameter $paCO_2$, pH, SBE oder HCO_3 aktuell abgeleitet werden. Ein arterieller Mitteldruck von kleiner 60 mmHg präsentierte sich unter vaECMO in 17% der Fälle. Unter vvECMO spielte ein erniedrigter MAP fast keine Rolle. Die arterielle Sauerstoffsättigung lag in den meisten Fällen über 90% und stellte somit keinen bedeutenden Einflussparameter auf die zerebrale Sauerstoffsättigung dar. Ähnliches galt für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Ein Hb-Wert < 7 g/dl wurde so gut wie nie erreicht.

3 Ergebnisse

Tabelle 8: Häufigkeitstabelle von Parametern bei Grenzwertüber-/unterschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich zum Zeitpunkt B unter vaECMO

Parameter mit Grenzwerten	Anzahl (n _{gesamt} =116)	Häufigkeit in %
SvO ₂ < 70%	56	48,3
HCO ₃ aktuell < 22 mmol/L oder HCO ₃ aktuell > 26 mmol/L	38	32,8
SBE < -2 mmol/L oder SBE > 2 mmol/L	34	29,3
HCO ₃ aktuell < 22 mmol/L	21	18,1
Laktat > 2 mmol/L	21	18,1
MAP < 60 mmHg	20	17,2
pH > 7,45	19	16,4
SBE < -2 mmol/L	19	16,4
paCO ₂ < 35 mmHg	18	15,5
HCO ₃ aktuell > 26 mmol/L	17	14,7
SBE > 2 mmol/L	15	12,9
Laktatazidose (pH < 7,25; Laktat > 5 mmol/L)	12	10,3
paO ₂ < 60 mmHg	7	6
SaO ₂ < 90%	3	2,6
DiffpaCO ₂ B-A <= -20 mmHg	2	1,7
DiffpH B-A >= 0,2	2	1,7
Hb < 7 g/dl	1	0,9
DiffHCO ₃ aktuell B-A <= -6 mmol/L oder DiffHCO ₃ aktuell B-A >= 6 mmol/L	0	0
DiffSBE B-A <= -6 mmol/L oder DiffSBE B-A >= 6 mmol/L	0	0

Zeitpunkt B, Zeitpunkt an dem ein absolutes und/oder relatives Ereignis der regionalen Sauerstoffsättigung stattfand; Zeitpunkt A, Zeitpunkt kurz vor dem Ereignis; SvO₂, Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; MAP, arterieller Mitteldruck; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; paO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; DiffpaCO₂ B-A, Differenz des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffpH B-A, Differenz des pH zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffHCO₃aktuell B-A, Differenz des aktuellen Bikarbonates zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffSBE B-A, Differenz des Standard base excess zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A

3 Ergebnisse

Tabelle 9: Häufigkeitstabelle von Parametern bei Grenzwertüber-/unterschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich zum Zeitpunkt B unter vvECMO

Parameter mit Grenzwerten	Anzahl (n _{gesamt} =178)	Häufigkeit in %
SvO ₂ < 70%	120	67,4
HCO ₃ aktuell < 22 mmol/L oder HCO ₃ aktuell > 26 mmol/L	75	42,1
HCO ₃ aktuell > 26 mmol/L	71	39,9
SBE < -2 mmol/L oder SBE > 2 mmol/L	67	37,6
SBE > 2 mmol/L	62	34,8
Laktat > 2 mmol/L	15	8,4
paO ₂ < 60 mmHg	11	6,2
pH > 7,45	11	6,2
MAP < 60 mmHg	8	4,5
SaO ₂ < 90%	7	3,9
paCO ₂ < 35 mmHg	6	3,4
SBE < -2 mmol/L	5	2,8
HCO ₃ aktuell < 22 mmol/L	4	2,2
Hb < 7 g/dl	1	0,6
DiffpaCO ₂ B-A <= -20 mmHg	1	0,6
DiffSBE B-A <= -6 mmol/L oder DiffSBE B-A >= 6 mmol/L	1	0,6
Laktatazidose (pH < 7,25; Laktat > 5 mmol/L)	1	0,6
DiffpH B-A >= 0,2	0	0
DiffHCO ₃ aktuell B-A <= -6 mmol/L oder DiffHCO ₃ aktuell B-A >= 6 mmol/L	0	0

Zeitpunkt B, Zeitpunkt an dem ein absolutes und/oder relatives Ereignis der regionalen Sauerstoffsättigung stattfand; Zeitpunkt A, Zeitpunkt kurz vor dem Ereignis; SvO₂, Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; MAP, arterieller Mitteldruck; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; paO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; DiffpaCO₂ B-A, Differenz des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffpH B-A, Differenz des pH zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffHCO₃aktuell B-A, Differenz des aktuellen Bikarbonates zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffSBE B-A, Differenz des Standard base excess zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A

3 Ergebnisse

Tabelle 10: Häufigkeitstabelle von Parametern bei Grenzwertüber-/unterschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich zum Zeitpunkt B unter vavECMO

Parameter mit Grenzwerten	Anzahl (n _{gesamt} =11)	Häufigkeit in %
SvO ₂ < 70%	6	54,5
MAP < 60 mmHg	6	54,5
HCO ₃ aktuell < 22 mmol/L oder HCO ₃ aktuell > 26 mmol/L	5	45,5
SBE < -2 mmol/L oder SBE > 2mmol/L	5	45,5
Laktat > 2 mmol/L	5	45,5
HCO ₃ aktuell < 22 mmol/L	4	36,4
SBE < -2 mmol/L	4	36,4
Laktatazidose (pH < 7,25; Laktat > 5 mmol/L)	4	36,4
HCO ₃ aktuell > 26 mmol/L	1	9,1
SBE > 2 mmol/L	1	9,1
paO ₂ < 60 mmHg	0	0
SaO ₂ < 90%	0	0
Hb < 7 g/dl	0	0
paCO ₂ < 35 mmHg	0	0
DiffpaCO ₂ B-A <= -20 mmHg	0	0
pH > 7,45	0	0
DiffpH B-A >= 0,2	0	0
DiffHCO ₃ aktuell B-A <= -6 mmol/L oder DiffHCO ₃ aktuell B-A >= 6 mmol/L	0	0
DiffSBE B-A <= -6 mmol/L oder DiffSBE B-A >= 6 mmol/L	0	0

Zeitpunkt B, Zeitpunkt an dem ein absolutes und/oder relatives Ereignis der regionalen Sauerstoffsättigung stattfand; Zeitpunkt A, Zeitpunkt kurz vor dem Ereignis; SvO₂, Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; MAP, arterieller Mitteldruck; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; paO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; DiffpaCO₂ B-A, Differenz des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffpH B-A, Differenz des pH zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffHCO₃aktuell B-A, Differenz des aktuellen Bikarbonates zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A; DiffSBE B-A, Differenz des Standard base excess zum Zeitpunkt B minus Zeitpunkt A

3.2.2 Korrelation von Parametern mit der zerebralen Sauerstoffsättigung

Für zehn Parameter wurde der Einfluss auf die zerebralen rSO_2 -Werte mittels Rangkorrelationsanalyse nach Spearman zu den Zeitpunkten A, B und C, getrennt für jedes ECMO-Verfahren, getestet. Unter vaECMO kam es vor allem zu einer schwachen positiven Korrelation zwischen dem rechten rSO_2 -Wert und dem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck ($R = 0,232$; $p = 0,001$) sowie dem aktuellen Bikarbonat ($R = 0,199$; $p = 0,005$). Ein schwacher negativer Zusammenhang konnte zum einen zwischen dem rechten rSO_2 -Wert und dem Laktat ($R = -0,224$; $p = 0,001$), und dem linken rSO_2 -Wert und dem pH-Wert ($R = -0,141$; $p = 0,047$) gezeigt werden. PaO_2 und MAP korrelierten mit allen drei rSO_2 -Werten schwach positiv (siehe Tabelle 11). Die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung korrelierte schwach positiv mit dem Mittelwert der regionalen Sauerstoffsättigung ($R = 0,182$; $p = 0,01$). Eine weitere schwache positive Korrelation zeigte sich zwischen dem Hb-Wert und dem linken rSO_2 -Wert ($R = 0,216$; $p = 0,002$). Unter vvECMO zeigte sich besonders eine schwache negative Korrelation zwischen dem linken rSO_2 -Wert und den Parametern $PaCO_2$ ($R = -0,15$; $p = 0,008$), aktuelles Bikarbonat ($R = -0,156$; $p = 0,006$) und Standard base excess ($R = -0,153$; $p = 0,007$). Während das Laktat schwach bis mittelstark mit den drei rSO_2 -Werten negativ korrelierte, korrelierten die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und der arterielle Mitteldruck schwach positiv mit der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung (siehe Tabelle 12). Ein schwach positiver Zusammenhang bestand zudem zwischen dem Hb-Wert und dem rSO_2 -Wert der rechten Seite ($R = 0,147$; $p = 0,009$) sowie mit dem Mittelwert der regionalen Sauerstoffsättigung ($R = 0,126$; $p = 0,026$).

3 Ergebnisse

Tabelle 11: Darstellung der Korrelationen zwischen zerebralen rSO₂-Werten und Einflussparametern unter vaECMO

Parameter	rSO ₂ links %	rSO ₂ rechts %	rSO ₂ Mittelwert %
PaCO₂ (mmHg) (n=200)			
R	0,11	0,232	0,192
<i>p</i>	0,121	0,001	0,006
pH (n=200)			
R	-0,141	-0,12	-0,137
<i>p</i>	0,047	0,089	0,052
HCO₃aktuell (mmol/L) (n=200)			
R	-0,104	0,199	0,07
<i>p</i>	0,144	0,005	0,325
SBE (mmol/L) (n=189)			
R	-0,14	0,087	-0,019
<i>p</i>	0,055	0,231	0,793
Laktat (mmol/L) (n=200)			
R	-0,054	-0,224	-0,164
<i>p</i>	0,448	0,001	0,02
PaO₂ (mmHg) (n=199)			
R	0,147	0,17	0,168
<i>p</i>	0,039	0,016	0,018
SaO₂ (%) (n=200)			
R	0,09	0,138	0,123
<i>p</i>	0,206	0,051	0,083
SvO₂ (%) (n=200)			
R	0,124	0,136	0,182
<i>p</i>	0,08	0,055	0,01
MAP (mmHg) (n=331)			
R	0,247	0,119	0,204
<i>p</i>	0,000	0,031	0,000
Hb (g/dl) (n=200)			
R	0,216	0,074	0,137
<i>p</i>	0,002	0,3	0,052

rSO₂, regionale Sauerstoffsättigung; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck;

HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; paO₂, arterieller

Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; SvO₂, gemischtvenöse

Sauerstoffsättigung; MAP, arterieller Mitteldruck; Hb, Hämoglobin; mittels

Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde jeder Parameter zu den Zeitpunkten A,B,C

gegen den rSO₂links, rSO₂rechts, rSO₂Mittelwert getestet; R, Korrelationskoeffizient; *p* < 0,05

3 Ergebnisse

Tabelle 12: Darstellung der Korrelationen zwischen zerebralen rSO₂-Werten und Einflussparametern unter vvECMO

Parameter	rSO ₂ links %	rSO ₂ rechts %	rSO ₂ Mittelwert %
PaCO₂ (mmHg) (n=312)			
R	-0,15	-0,023	-0,093
p	0,008	0,685	0,103
pH (n=312)			
R	0,034	0,013	0,032
p	0,552	0,817	0,57
HCO₃aktuell (mmol/L) (n=312)			
R	-0,156	0,035	-0,058
p	0,006	0,543	0,313
SBE (mmol/L) (n=312)			
R	-0,153	0,031	-0,058
p	0,007	0,589	0,311
Laktat (mmol/L) (n=312)			
R	-0,218	-0,369	-0,305
p	0,000	0,000	0,000
PaO₂ (mmHg) (n=312)			
R	0,111	0,039	0,093
p	0,051	0,493	0,104
SaO₂ (%) (n=312)			
R	0,078	0,036	0,077
p	0,168	0,526	0,180
SvO₂ (%) (n=480)			
R	0,177	0,216	0,234
p	0,000	0,000	0,000
MAP (mmHg) (n=522)			
R	0,049	0,105	0,106
p	0,032	0,018	0,016
Hb (g/dl) (n=312)			
R	0,088	0,147	0,126
p	0,121	0,009	0,026

rSO₂, regionale Sauerstoffsättigung; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck;

HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; paO₂, arterieller

Sauerstoffpartialdruck; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; SvO₂, gemischtvenöse

Sauerstoffsättigung; MAP, arterieller Mitteldruck; Hb, Hämoglobin; mittels

Rangkorrelationsanalyse nach Spearman wurde jeder Parameter zu den Zeitpunkten A,B,C gegen den rSO₂links, rSO₂rechts, rSO₂Mittelwert getestet; R, Korrelationskoeffizient; p < 0,05

3.3 Allgemeine Komplikationen unter ECMO-Therapie zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse

Komplikationen, welche im zeitlichen Zusammenhang mit zerebralen Ereignissen innerhalb des Patientenkollektivs auftraten, sind in Tabelle 13 nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Durch das ECMO-System hervorgerufene technische Probleme standen weniger im Vordergrund. Lediglich bei zwei Patienten konnte eine Gerinnselbildung im extrakorporalen Kreislauf (Clots) nachgewiesen werden. Bei den hämorrhagischen Komplikationen kam es nur bei drei Patienten zu Blutungen neben der Kanüle. Stattdessen überwogen medizinische Schwierigkeiten im kardiovaskulären und neurologischen Bereich. Kardiovaskulär überwogen Arrhythmien, welche in einigen Fällen eine elektrische Kardioversion notwendig machten. Im Rahmen der neurologischen Komplikationen entwickelten 6 Patienten eine Hirnblutung, 7 Patienten eine Hirnschwellung und 5 Patienten einen hypoxischen Hirnschaden. Patienten unter vaECMO waren davon häufiger betroffen, als Patienten unter vvECMO.

3 Ergebnisse

Tabelle 13: Häufigkeitstabelle der aufgetretenen Komplikationen während zerebralen Ereignissen je nach ECMO-Verfahren

	vaECMO (Patientenanzahl)	vvECMO (Patientenanzahl)	vavECMO (Patientenanzahl)
Hämorrhagische Komplikationen			
DIC			
Blutung neben der Kanüle	1	2	
Sonstige Blutungen	2		
Mechanische Komplikationen			
Gerinnselbildung	2		
Gerätekomplikationen	1	1	
Kardiovaskuläre Komplikationen			
Arrhythmien			
Tachykardie	9	11	
Bradykardie	2	3	
Asystolie		1	1
Elektrische Kardioversion	4	4	
Perikardtamponade	2		
CPR		1	
Neurologische Komplikationen			
Hirnblutung	3	3	
Hirnschwellung	5	1	1
Infarkt	1		
Krämpfe		2	
Hypoxischer Hirnschaden	3	1	1
Sonstige Komplikationen			
HIT	1		

DIC, Disseminierte intravasale Koagulopathie; bei den Gerätekomplikationen handelt es sich um einen Oxygenatorwechsel und einen Austausch der ECMO-Konsole; CPR, Kardiopulmonale Reanimation; HIT, Heparin-induzierte Thrombozytopenie

3.4 Neurologisches Outcome unter ECMO-Therapie

Zur Bestätigung der Relevanz und Problematik von neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie und zur Beantwortung der 2. Hypothese welche lautete, dass eine frühzeitige Detektion von neurologischen Komplikationen durch das Erkennen von kritischen Abfällen der zerebralen Gewebeoxygenierung zuverlässig möglich ist, werden im Folgenden das allgemeine neurologische Outcome unter ECMO-Therapie aufgeführt.

Unter den 43 Patienten entwickelten insgesamt 15 (34,9%) neurologische Komplikationen. Davon verstarben 10 (66,7%) auf der Intensivstation, während unter den Patienten ohne neurologische Defizite lediglich 9 (32,1%) verstarben. Somit waren neurologische Komplikationen mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Neurologischer Schaden und Sterblichkeit

	Neurologischer Schaden	Kein neurologischer Schaden
Tod auf Intensivstation	10 (66,7%)	9 (32,1%)
Kein Tod auf Intensivstation	5 (33,3%)	19 (67,9%)
Summe	Σ 15 (100%)	Σ 28 (100%)

Patientenanzahl und Prozentwerte werden gezeigt

Um welche Arten von neurologischen Schäden es sich handelte, ist in Tabelle 15 aufgelistet. Die Anzahl und Art der neurologischen Komplikationen, welche über den gesamten Beobachtungszeitraum auftraten, spiegelt ein ähnliches Ergebnis, wie bereits zu den Zeitpunkten der zerebralen Ereignisse (siehe

3 Ergebnisse

Tabelle 13) wieder. Hirnblutung, Hirnschwellung und hypoxischer Hirnschaden zählten auch hier zu den häufigsten und schwerwiegendsten Komplikationen.

Da Patienten besonders nach einem Herzstillstand und/oder kardiogenem Schock aufgrund der Hypoperfusion, Hypoxie und/oder nachfolgender Revaskularisationsschäden, ein noch höheres Risiko für neurologische Komplikationen und eine höhere Sterblichkeitsrate haben [48, 72, 73], wurde in der vorliegenden Studie das neurologische Outcome über den gesamten Beobachtungszeitraum zum einen für alle Patienten, zusätzlich aber auch getrennt für Patienten mit extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (ECPR), die als spezielles Risikokollektiv gelten, und ohne ECPR dargestellt.

Tabelle 15: Darstellung der neurologischen Schäden der gesamten Studienpopulation und getrennt in Patienten mit und ohne ECPR

Neurologischer Schaden	Alle	Mit ECPR (n=13)	Ohne ECPR (n=30)
Hirnblutung	9	5 (38,5%)	4 (13,3%)
Hirnschwellung	7	6 (46,2%)	1 (3,3%)
Infarkt	2	1 (7,7%)	1 (3,3%)
Krämpfe	2	0 (0%)	2 (6,7%)
Hypoxischer Hirnschaden	6	5 (38,5%)	1 (3,3%)

Patientenanzahl und Prozentwerte werden gezeigt; ECPR, extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

Von den 13 ECPR Patienten konnten bei neun Patienten (69,2%) neurologische Schäden nachgewiesen werden. Von den neun Patienten mit neurologischen Schäden verstarben sechs Personen (66,7%). Von den vier Personen ohne neurologische Schäden verstarben drei (75%). Insgesamt verstarben neun Patienten (69,2%) nach ECPR. Bei fünf ECPR Patienten wurde während der Behandlung die Neuronenspezifische Enolase (NSE) gemessen (siehe Tabelle 16 und Abbildung 9). Davon hatten vier Patienten schwere neurologische Komplikationen. Bei drei Patienten konnte dies auch durch auffällig hohe NSE-

3 Ergebnisse

Werte bestätigt werden. Bei dem vierten Patienten war nur ein Messwert nach einem Tag, ausgehend vom Zeitpunkt 0 mit 39,7 ng/ml vorhanden. Bei dem Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten zeigten die Werte eine deutlich abfallende Dynamik im Verlauf.

Tabelle 16: NSE-Werte von ECPR Patienten

Zeitpunkt 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Neurologische Schäden	Tod auf Intensivstation
	39,7			Ja	Nein
	78,4	96,6		Ja	Ja
33,1	46,3	77	75,1	Ja	Nein
	233			Ja	Ja
	40,5		28,8	Nein	Ja

Dargestellt ist der Verlauf der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) von ECPR Patienten zum Zeitpunkt 0, nach einem, zwei und drei Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0, das Vorhandensein von neurologischen Schäden und ob die Person auf der Intensivstation verstarb; Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; ECPR, extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

3 Ergebnisse

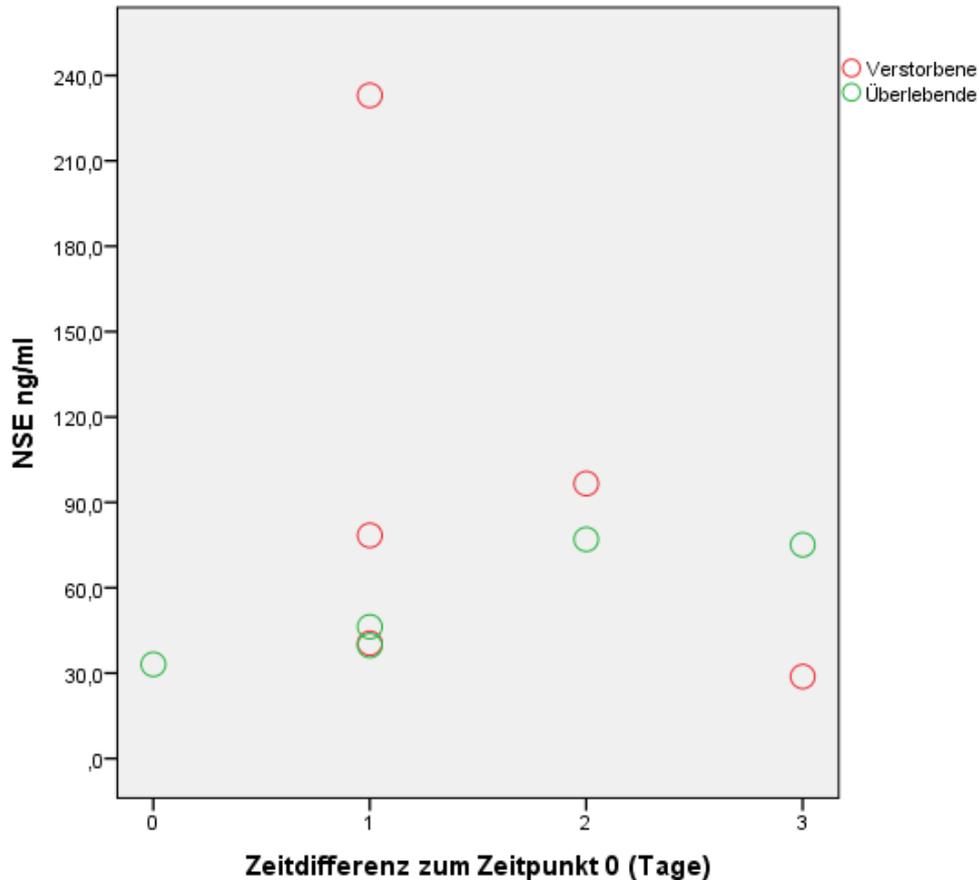


Abbildung 9: Punktdiagramm von NSE-Werten für Verstorbene und Überlebende nach ECPR nach 0,1,2,3 Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0

Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; NSE, Neuronenspezifische Enolase; ECPR, extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

Von den 30 Patienten ohne ECPR konnten bei sechs Patienten (20%) neurologische Schäden nachgewiesen werden. Davon verstarben vier Patienten (66,7%). Von den 24 Patienten ohne neurologische Schäden verstarben sechs Patienten (25%). Insgesamt verstarben von den 30 Patienten ohne ECPR 10 Patienten (33,3%). Von zwei Patienten mit neurologischem Defizit war jeweils ein NSE-Wert vorhanden. Bei einem Patienten bestätigte ein sehr hoher NSE-Wert den neurologischen Schaden, während der Wert des zweiten Patienten unauffällig war. Ebenfalls wurde bei sieben Patienten ohne neurologische Komplikationen eine NSE Messung durchgeführt (siehe Tabelle 17). Drei Patienten hatten NSE-Werte unter 50 ng/ml mit fallender Dynamik. Ein Patient wies ebenfalls sinkende Werte über den Verlauf auf, jedoch lagen diese

3 Ergebnisse

über 50 ng/ml. Bei drei Patienten war jeweils nur ein Messwert vorhanden. Ein Wert war komplett unauffällig, während von den beiden anderen Werten einer 51 ng/ml nach einem Tag und der andere 68,7 ng/ml zum Zeitpunkt 0 betrug.

Tabelle 17: NSE-Werte von Patienten ohne ECPR

Zeitpunkt 0	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Neurologische Schäden	Tod auf Intensivstation
12,1				Ja	Nein
	238,7			Ja	Ja
68,7				Nein	Nein
46,3	43,2	22,8		Nein	Nein
36,9	24,3	22,5		Nein	Nein
	33,8	28,6	39,2	Nein	Nein
88,6	93,7		67,9	Nein	Ja
11,4				Nein	Ja
	51			Nein	Ja

Dargestellt ist der Verlauf der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) von Patienten ohne ECPR zum Zeitpunkt 0, nach einem, zwei und drei Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0, das Vorhandensein von neurologischen Schäden und ob die Person auf der Intensivstation verstarb; Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; ECPR, extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse, dass ECPR Patienten im Vergleich zu nicht ECPR Patienten ein deutlich höheres Risiko hatten, einen neurologischen Schaden zu erleiden (69,2% vs. 20%).

In Bezug auf die vorhandenen NSE-Werte aller Patienten (mit ECPR/ohne ECPR), zeigte sich in den meisten Fällen bei Patienten mit schlechtem neurologischen Outcome auch ein erhöhter NSE-Wert (siehe Abbildung 10). Auch im Vergleich zwischen allen Verstorbenen und Überlebenden waren etwas höhere NSE-Werte in der Gruppe der Verstorbenen nachweisbar (siehe Abbildung 11).

3 Ergebnisse

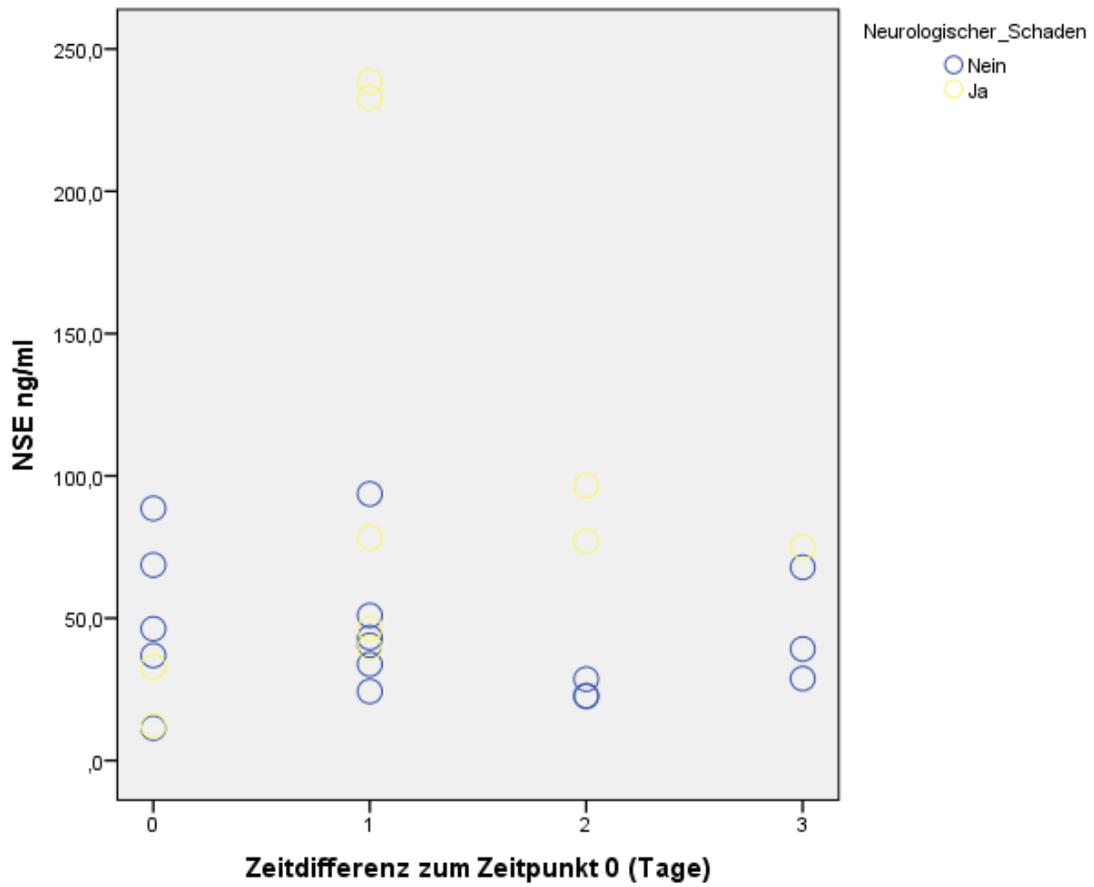


Abbildung 10: Punktdiagramm von NSE-Werten für Patienten mit und ohne neurologischen Schaden nach 0,1,2,3 Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0 (n=14)

Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung NSE, Neuronenspezifische Enolase

3 Ergebnisse

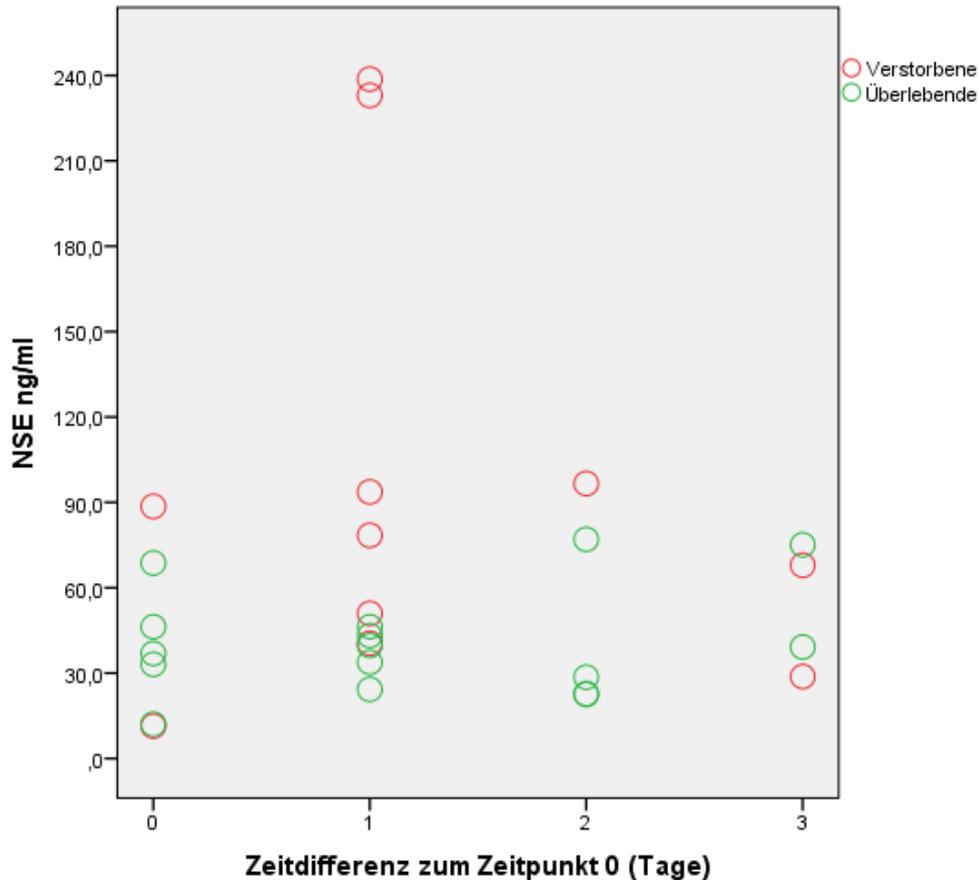


Abbildung 11: Punktdiagramm von NSE-Werten für Verstorbene und Überlebende nach 0,1,2,3 Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0 (n=14)

Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; NSE, Neuronenspezifische Enolase

3.5 Explorative Analyse bei ECPR Patienten

Da Patienten nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (ECPR) ein besonderes Risikokollektiv für neurologische Komplikationen darstellen, wurde bei dieser Subgruppe eine zusätzliche explorative Analyse durchgeführt.

Bei fünf ECPR Patienten wurde bereits vor ECMO-Einbau die zerebrale Sauerstoffsättigung gemessen. Bis auf einen Patienten, welcher auch als einziger überlebte, wiesen alle initiale rSO_2 -Werte unter 20% auf. Nach ECMO-Anlage konnten zum Zeitpunkt 0 stabile Werte von $\geq 60\%$ erreicht werden. Auffällige Parameter zum Zeitpunkt 0 waren erniedrigte pH-Werte bei gleichzeitig stark erhöhten Laktatwerten und erhöhte Werte des arteriellen

3 Ergebnisse

Sauerstoffpartialdruckes. Zudem lag der mittlere arterielle Druck bei drei Patienten unter 60 mmHg. Die vorhandene Laktatazidose bei Patient 1, 3 und 4 bestätigte das Vorliegen eines hypoxischen Geschehens. Drei Patienten erlitten schwere neurologische Schäden. Der Patient mit den besten Werten, war auch derjenige der überlebte (siehe Tabellen 18, 19).

Tabelle 18: Messwerte der zerebralen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Anlage und allgemeine Patienteninformationen von ECPR Patienten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
rSO₂links vor ECMO	15	19	18	16	36
rSO₂rechts vor ECMO	15	15	20	24	36
Tod auf Intensivstation	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Dauer auf Intensivstation (Tage)	2	0	1	2	5
Dauer ECMO (Stunden)	9	2	6	42	180
Behandlungsdiagnose	Myokardinfarkt	Ertrinkungsunfall	Lungenembolie	Sonstiger kardio-gener Schock	Myokardinfarkt
ECPR	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Neurologisches Outcome	Hirnschwellung; hypoxischer Hirnschaden		Hirnblutung; Hirnschwellung	Hirnblutung; Hirnschwellung; hypoxischer Hirnschaden	Infarkt

rSO₂, regionale Sauerstoffsättigung; ECPR, extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

3 Ergebnisse

Tabelle 19: Messwerte zum Zeitpunkt 0 von ECPR Patienten

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
rSO ₂ links	71		80	69	57
rSO ₂ rechts	60		75	67	60
SvO ₂ (%)	59				
PaO ₂ (mmHg)	532		145	414	300
PaCO ₂ (mmHg)	49,4		69,1	100	33,6
pH	7,1		6,8	6,9	7,3
HCO ₃ aktuell (mmol/L)	15,3		12,6	17,7	15,6
SBE (mmol/L)	-12,3				
SaO ₂ (%)	99,5		97	99,2	99,9
Hb (g/dl)	10,5		9,7	11,1	8,5
Laktat (mmol/L)	9,5		24	17	5
MAP (mmHg)	80		52	50	54

Zeitpunkt 0 entspricht den Ausgangswerten auf Intensivstation nach Kanülierung; rSO₂, regionale Sauerstoffsättigung; SvO₂, gemischtvenöse Sauerstoffsättigung; paO₂, arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO₂, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; HCO₃aktuell, aktuelles Bikarbonat; SBE, Standard base excess; SaO₂, arterielle Sauerstoffsättigung; Hb, Hämoglobin; MAP, arterieller Mitteldruck; ECPR, extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

3.6 Mortalität in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und BMI

Um herauszufinden, ob die drei Parameter Alter, Geschlecht und BMI zusätzlich Einfluss auf die Mortalität unter ECMO-Therapie nehmen, wurden diese nochmals gesondert untersucht. Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst. Das Patientenkollektiv wurde nach dem medianen Alter von 53 Jahren in zwei Gruppen aufgeteilt. Mittels Log-rank-Test wurde die Mortalität zwischen beiden Gruppen getestet. Dabei zeigte sich lediglich die Tendenz, dass Patienten ≤ 53 Jahren mit einer Mortalität von 29,2% (7 Patienten) eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit hatten als Patienten > 53 Jahre (Mortalität von 61,1%; 11 Patienten) (siehe Abbildung 12). Zwischen Frauen und Männern war der p-Wert des Log-rank-Test ebenfalls nicht signifikant (p =

3 Ergebnisse

0,341) (siehe Abbildung 13). Da der Median des BMI-Wertes 25,9 betrug, wurden die Patienten in die Gruppe Normal- und Untergewichtige (BMI ≤ 25) und in die Gruppe Übergewichtige (BMI > 25) aufgeteilt. Bezüglich des Überlebens zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,418$) (siehe Abbildung 14).

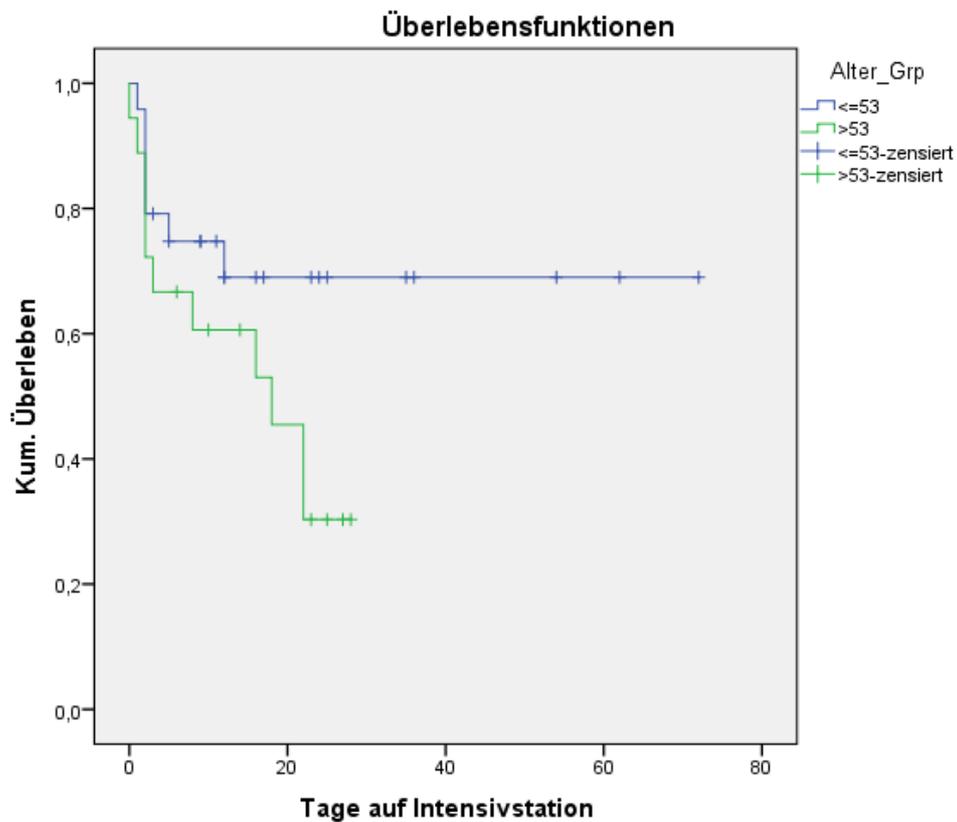


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Alter

Zwischen den Patienten ≤ 53 und > 53 Jahren zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,084$); lediglich ist die Tendenz festzustellen, dass jüngere Patienten eine bessere Überlebenswahrscheinlichkeit haben

3 Ergebnisse

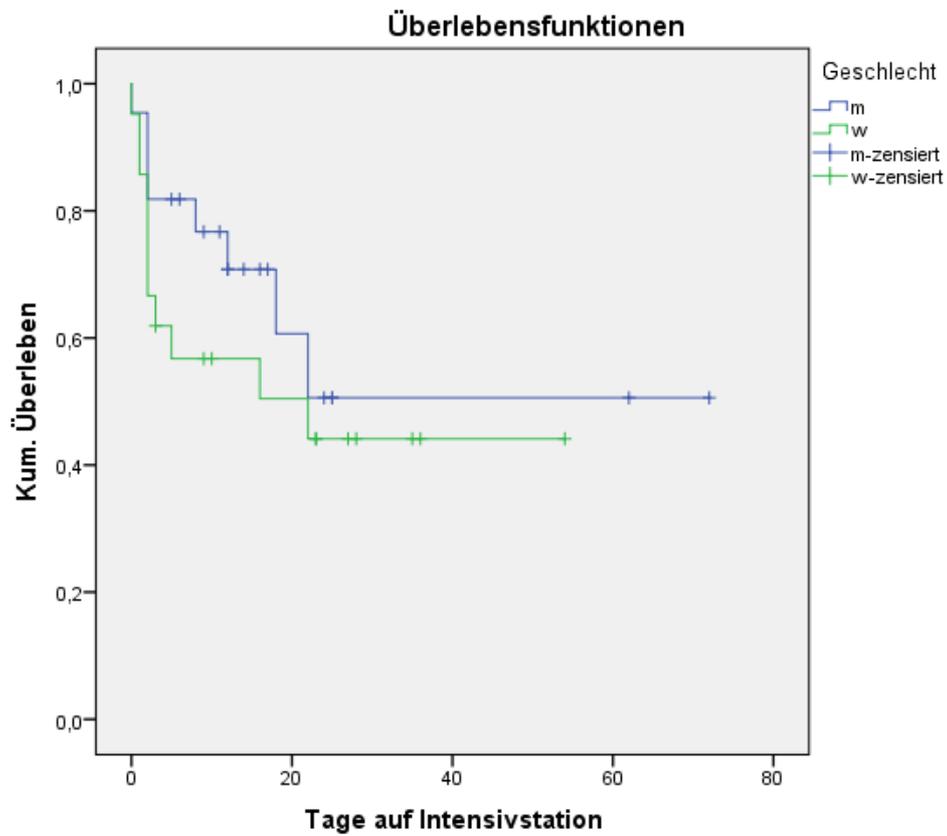


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Geschlecht

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Frauen und Männern ($p = 0,341$)

3 Ergebnisse

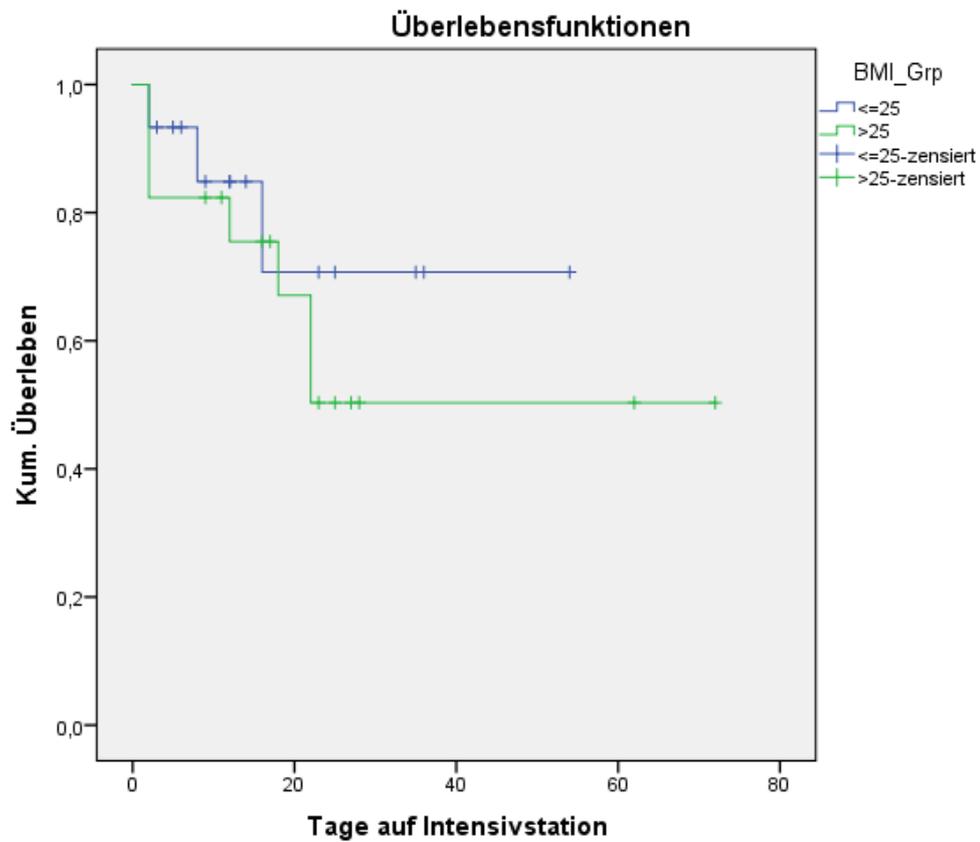


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index

Zwischen den beiden Gruppen zeigt sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,418$)

4 Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels NIRS unter ECMO-Therapie gemessen. Vorrangiges Ziel war es, Einflussparameter, welche im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Gewebeoxygenierung stehen, zu ermitteln und gezielt zu untersuchen. Zudem sollten die erhobenen Daten Aufschluss darüber geben, ob die Nahinfrarotspektroskopie ein zuverlässiges Verfahren zur frühzeitigen Erkennung von neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie darstellt. Die Ergebnisse dieser zwei Hauptziele werden im Folgenden zunächst diskutiert.

4.1 Zusammenhänge und Korrelationen von Parametern mit der zerebralen Sauerstoffsättigung im Rahmen von zerebralen Ereignissen

Nach der aktuellen Studienlage zu erwartende starke Zusammenhänge zwischen einzelnen Parametern und der zerebralen Sauerstoffsättigung konnten mittels der erhobenen Daten leider nicht belegt werden. Dennoch zeigten sich einige Tendenzen, welche den bisherigen Kenntnisstand bestätigen.

4.1.1 Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung (SvO₂)

Bei der SvO₂ handelt es sich um die Ansaugsättigung. Diese ist bei der vaECMO eine venöse Sättigung. Allerdings lässt sie keine genaue Aussage über die Sauerstoffausschöpfung zu, da sie entweder aus der oberen Hohlvene, der unteren Hohlvene oder aus einem Gemisch stammt. Bei der vvECMO geht auch noch das rezirkulierte Blut ein. Dabei handelt es sich um bereits in der ECMO oxygeniertes Blut, welches die ECMO erneut ansaugt. Aus diesen Gründen darf die von der ECMO gemessene venöse Ansaugsättigung nicht mit der gemischtvenösen Sauerstoffsättigung, welche mittels Pulmonalarterienkatheter gemessen wird, gleichgesetzt werden. Dennoch gibt auch die Ansaugsättigung in gewisser Weise Auskunft über die systemische Sauerstoffversorgung [24].

Auch wenn die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung in der vorliegenden Studie unter beiden ECMO-Verfahren zum Teil zwar signifikant, jedoch nach der Einteilung von Cohen [74] nur schwach positiv mit den rSO_2 -Werten korrelierte (siehe Tabellen 11, 12), stellte sie sich bei der Häufigkeitsverteilung als der Parameter dar, welcher zu den zerebralen Ereignissen am häufigsten unterhalb seines Zielwertes von $> 70\%$ lag (siehe Tabellen 8, 9). Das generell ein Zusammenhang zwischen der regionalen Sauerstoffsättigung und der SvO_2 besteht ist naheliegend, da eine schlechte systemische Sauerstoffversorgung bzw. Gewebeoxygenierung letztendlich im zeitlichen Verlauf auch zu einer reduzierten regionalen Gewebeoxygenierung führt. Zur Bedeutung der Ansaugsättigung auf die zerebrale Oxygenierung liegen bisher keine relevanten Vergleichsstudien vor, sodass die Bedeutung dieses Parameters in Zukunft näher untersucht werden sollte.

4.1.2 Arterieller Mitteldruck (MAP)

Sowohl unter vaECMO als auch unter vvECMO korrelierte der arterielle Mitteldruck signifikant mit der zerebralen regionalen Sauerstoffsättigung. Leider handelte es sich nur um einen schwachen positiven Effekt, der allerdings unter vaECMO etwas größer war und öfter unter seinem Zielwert von 60 mmHg lag, als unter vvECMO (siehe Tabellen 8, 9, 11, 12). Auch zum Zeitpunkt 0 hatten Patienten unter vaECMO bereits niedrigere Werte des arteriellen Mitteldrucks als unter vvECMO (siehe Tabellen 5, 6). Dieser Unterschied kommt eventuell dadurch zustande, dass Patienten unter vaECMO aufgrund der vorherrschenden kardialen Problematik hämodynamisch instabiler sind als unter vvECMO. Zum anderen wird jedoch die Aussagekraft des arteriellen Mitteldrucks durch die Beeinflussung von außen d.h. über die Gabe von Medikamenten als auch durch das ECMO-System selbst eingeschränkt. Unter vaECMO sollte der MAP zwischen 55-75 mmHg liegen [18]. Nach Erfahrungswerten in unserem ECMO-Zentrum wird unter vvECMO versucht, den MAP über 65 mmHg zu halten, während unter vaECMO zur Reduktion der linksventrikulären Nachlast und Vorliegen von normaler zerebraler Oxymetrie auch zeitweise niedrigere Werte von etwa 50 mmHg akzeptiert werden. Dass der arterielle Mitteldruck über die Regulation des zerebralen Perfusionsdrucks

4 Diskussion

eine entscheidende Determinante zur regelrechten Sauerstoffversorgung des Gehirns darstellt ist unumstritten [75]. Ein konstanter zerebraler Perfusionsdruck bzw. zerebraler Blutfluss kann im Allgemeinen mittels Autoregulation unter physiologischen Bedingungen nur zwischen Werten des MAP von ca. 50-150 mmHg aufrechterhalten werden. Werte unterhalb dieses Regulationsbereiches führen zu einer Abnahme der zerebralen Sauerstoffsättigung [76]. Bei Patienten mit Hypertonie scheint die zerebrale Perfusion bereits bei höheren Werten beeinträchtigt zu sein, sodass sich der Grenzwert der Autoregulation als sehr variabel darstellt [76, 77]. Der Verlust der Autoregulation kommt zudem nicht nur durch einen Abfall des MAP zustande, sondern auch andere Faktoren, welche gerade bei der vorliegenden Studienpopulation häufig zutrafen, können diesen Mechanismus außer Kraft setzen. Dazu gehören Hyperkapnie und Hypoxie, Inhalationsanästhetika, zerebrale Ischämie und schweres Schädelhirntrauma [75]. Diese Größen könnten durchaus die Korrelation zwischen MAP und zerebraler Sauerstoffsättigung beeinflusst haben. In der Studie von Kredel et al., welche die zerebrale Gewebeoxygenierung zu Beginn der ECMO-Therapie untersuchte [56], konnte keine signifikante Korrelation zwischen rSO_2 -Werten und dem arteriellen Mitteldruck aufgezeigt werden. Auch hier könnten Störfaktoren eine Rolle gespielt haben.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass das Optimum des arteriellen Mitteldrucks sehr individuell ist und sich somit die Festlegung eines allgemein gültigen Grenzbereiches als schwierig gestaltet. Da in der vorliegenden Studie wie auch in anderen Studien unter kardiochirurgischen Patienten gezeigt werden konnte, dass sich ein Abfall des arteriellen Mitteldrucks in einem Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung widerspiegelt [76, 78], wäre in Zukunft die kontinuierliche Bestimmung der rSO_2 mittels NIRS auch unter ECMO-Therapie sinnvoll, um für jeden ECMO-Patienten einen für ihn angemessenen MAP zu ermitteln, um somit eine ausreichende zerebrale Sauerstoffversorgung sicherstellen zu können [79].

4.1.3 Arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) und arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2)

Sowohl anhand der Häufigkeitstabellen (siehe Tabellen 8, 9) als auch anhand der Korrelationen (siehe Tabellen 11, 12) lässt sich der Rückschluss ziehen, dass die arterielle Sauerstoffsättigung in der vorliegenden Studie keine entscheidende Rolle in Bezug auf einen Abfall der $r\text{SO}_2$ spielte. Ähnliches gilt für den arteriellen Sauerstoffpartialdruck. Lediglich unter vaECMO zeigte sich eine schwache positive Korrelation zwischen paO_2 und $r\text{SO}_2$. Diese Ergebnisse weichen von den Ergebnissen der Studie von Kredel et al. ab in der beschrieben wurde, dass, jedoch bezogen auf den Beginn der ECMO-Therapie, eine Erhöhung der arteriellen Oxygenierung bei hypoxischen Patienten zu einem deutlichen Anstieg der $r\text{SO}_2$ führte [56]. Dass die beiden Parameter generell Einfluss auf die zerebrale Perfusion nehmen, wird allein durch die physiologischen Grundlagen eindeutig. Floyd et al. belegte diesbezüglich, dass eine Hyperoxie durchaus auch unabhängig von paCO_2 -Veränderungen zu einer zerebralen Vasokonstriktion führen kann [80]. Dies würde wiederum eine Reduktion der Hirnperfusion, welche ein wichtiger Einflussfaktor auf den $r\text{SO}_2$ -Wert darstellt, zur Folge haben. Umgekehrt verhält sich der zerebrale Gefäßwiderstand bei Hypoxie [81]. Auf die genauen Mechanismen und Folgen einer Hyperoxie unter ECMO-Therapie wird in einem anderen Abschnitt noch näher eingegangen. Dass paO_2 und SaO_2 zu den Ereignissen kaum unter ihren Grenzwerten ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$; $\text{SaO}_2 < 90\%$), was eher für eine Hypoxie sprechen würde lagen, spricht insgesamt für eine allgemein gute Sauerstoffversorgung der Patienten unter ECMO-Therapie und künstlicher Beatmung trotz schwerer Erkrankung. Diese Annahme wird auch durch die bereits zu Beginn vorhandenen guten Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 bestätigt (siehe Tabellen 5, 6). Dies könnte auch eine Erklärung für den geringen nachweisbaren Zusammenhang sein, denn eine stabile systemische Oxygenierung kann auch nicht zu massiven Veränderungen der zerebralen Oxygenierung führen. Neben diesem positiven Aspekt lässt sich jedoch auch anhand der Daten ableiten, dass die alleinige Interpretation der beiden Parameter keine Aussage über die zerebrale Gewebeoxygenierung zulässt.

Dies könnte unter anderem daran liegen, dass das Sauerstoffangebot ebenso von der Perfusion (HZV) und dem Hb-Wert abhängig ist [82].

4.1.4 Hämoglobin

Ein Hb-Wert unter 7 g/dl kam lediglich einmal unter vvECMO und einmal unter vaECMO vor (siehe Tabellen 8, 9). Ebenso war die Korrelation nur schwach positiv ausgeprägt (siehe Tabellen 11, 12). Auch zum Zeitpunkt 0 lagen bereits stabile Werte vor (siehe Tabellen 5, 6). An Patienten, welche in einer anderen Studie an einer Herz-Lungen-Maschine angeschlossen wurden, ging ein akuter Hämoglobinabfall aufgrund der Hämodilution und ein gleichzeitiger Abfall des MAP durch die Viskositätsabnahme mit einer sinkenden rSO_2 einher [83]. Auch Yoshitani et al. belegte an kardio- und neurochirurgischen Patienten diesen Zusammenhang [84]. Dass Hämoglobin, als wichtigster Sauerstoffträger, durchaus einen Einfluss auf die zerebrale Sauerstoffversorgung hat, kann dadurch erklärt werden, dass eine Anämie automatisch zu Regulationsmechanismen führt, um dennoch eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gehirns gewährleisten zu können. Dazu gehört mitunter eine gesteigerte Stickstoffmonoxid-Produktion, welche zu einer Vasodilatation führt, sowie die Freisetzung von einigen Mediatoren wie zum Beispiel Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Erythropoetin und Hypoxie-induzierter Faktor 1α (HIF- 1α) [85, 86]. In tierexperimentellen Studien konnte zudem gezeigt werden, dass die Penumbra und somit hypoxisches Gewebe, wesentlich empfindlicher auf niedrige Hämoglobinwerte reagiert als normales Hirngewebe [87, 88].

Auch wenn sich in der vorliegenden Studie kein starker Zusammenhang zwischen Hb-Wert und rSO_2 zeigte, sollte unter ECMO-Therapie grundsätzlich und insbesondere im Hinblick auf das neurologische Outcome auf einen akzeptablen Hb-Wert geachtet werden. Welche Werte hier als optimal gelten ist noch nicht geklärt und muss in Zukunft näher untersucht werden.

4.1.5 Parameter welche im Zusammenhang mit dem Säure-Basen-Haushalt stehen (HCO_3 aktuell, SBE, Laktat, pH, paCO_2)

Dass der paCO_2 der wichtigste Parameter in der Regulation des zerebralen Gefäßwiderstandes und somit des zerebralen Blutflusses (CBF) darstellt, ist seit langem bekannt. Ein akuter Anstieg des paCO_2 führt zu einer Vasodilatation und einem Anstieg des zerebralen Blutflusses, ein Abfall bewirkt das Gegenteil. Dieser lineare Zusammenhang besteht bei paCO_2 -Werten zwischen 20-80 mmHg. Einige Störfaktoren minimieren beziehungsweise heben diese Beziehung jedoch auf [51, 89]. Dazu zählt zum einen ein reduzierter arterieller Mitteldruck [51]. Auch die Rate des CBF hat Einfluss auf die Reaktion einer akuten paCO_2 -Veränderung [90]. Die Reaktion des CBF ist wiederum abhängig vom Hirnstoffwechsel und der damit verbundenen zerebralen Sauerstoffausschöpfung. Ein reduzierter Hirnstoffwechsel, ausgelöst zum Beispiel durch Anästhetika, Hypothermie oder Schädelhirntrauma, vermindert die Reaktion des CBF auf eine paCO_2 -Veränderung [91]. Wichtigster Regulator des Zusammenhangs zwischen paCO_2 und zerebraler Durchblutung scheint hingegen der pH-Wert im Liquor zu sein [92]. Der pH-Wert hängt vor allem von dem Verhältnis CO_2 zu HCO_3 ab. Hierbei muss klar sein, dass sich das aktuelle Bikarbonat im Blut unmittelbar mit dem CO_2 ändert (Kohlensäure-Bikarbonat-Puffersystem) [93]. Als Anpassungsmechanismus passt sich die Bikarbonatkonzentration im Liquor allerdings erst über Stunden/Tage an [94]. Das Bikarbonat regelt hauptsächlich die Pufferkapazität des Liquors. Steigt die Bikarbonatkonzentration im Liquor zum Beispiel im Rahmen einer respiratorischen Azidose oder metabolischen Alkalose, wird ein steigender paCO_2 abgepuffert, sodass der pH-Wert steigt und die Reaktion des zerebralen Blutflusses auf den paCO_2 sinkt. Bei vorliegender respiratorischer Alkalose oder metabolischen Azidose sinkt die Bikarbonatkonzentration im Liquor und der pH-Wert sinkt mit gegenteiligem Effekt auf die zerebrale Oxygenierung [95]. Neben pH-Wert Veränderungen aufgrund eines akuten paCO_2 -Anstiegs, wie es zum Beispiel beim akuten Lungenversagen der Fall ist, gibt es natürlich auch Patienten mit chronischer Hyperkapnie. Bei dauerhaft erhöhten paCO_2 -Werten kommt es nach ungefähr drei Stunden zu einer Adaptation, indem die

4 Diskussion

Bikarbonatkonzentration im Liquor zunimmt. Dies führt zunächst zu einer Abnahme des CBF welcher sich nach einigen Stunden wieder normalisiert [94]. Durch die Zunahme des Bikarbonats im Liquor, zeigt sich trotz Hyperkapnie ein normaler zerebraler Blutfluss. Die Reaktion des Gefäßwiderstandes auf paCO_2 -Veränderungen ist bei chronisch hyperkapnischen Patienten hingegen reduziert [95].

Dass die zerebrovaskuläre Reaktivität auf Veränderungen des paCO_2 auch unter ECMO-Therapie funktioniert und eine entscheidende Rolle spielt, konnte bereits Liem et al. an einer tierexperimentellen Studie bestätigen [96]. Unsere Arbeitsgruppe legte in der Studie von Kredel et al. dar, dass vor allem zu Beginn der ECMO-Therapie eine Abnahme des paCO_2 starke Auswirkungen auf die zerebrale Oxygenierung hat [56]. Ein direkt erniedrigter paCO_2 zum Zeitpunkt des Ereignisses konnte unter vaECMO nur in 15% der Fälle (siehe Tabelle 8) und unter vvECMO lediglich in 3% der Fälle (siehe Tabelle 9) nachgewiesen werden. Unter Betrachtung der Korrelationen konnte unter vaECMO der Zusammenhang zwischen steigendem paCO_2 und steigender $r\text{SO}_2$ geringfügig bestätigt werden (siehe Tabelle 11). Unter vvECMO zeigte sich kein verwertbares Ergebnis. Bei der einzigen signifikanten, jedoch schwachen Korrelation bei $r\text{SO}_2$ links unter vvECMO (siehe Tabelle 12) handelt es sich eher um eine Störung mit einem konfundierenden Faktor als um einen Zusammenhang. Ein erhöhter pH-Wert trat nur in 16% der Ereignisse unter vaECMO (siehe Tabelle 8) und in 6% der Ereignisse unter vvECMO auf (siehe Tabelle 9). Eine schwache negative Korrelation ließ sich unter vaECMO nachweisen (siehe Tabelle 11). Auch die Differenzwerte der beiden Parameter paCO_2 und pH-Wert zwischen Zeitpunkt A und B waren unter beiden ECMO-Verfahren nahezu unauffällig, sodass ein signifikanter Abfall des paCO_2 oder ein Anstieg des pH-Wertes nicht ursächlich für die sinkenden $r\text{SO}_2$ -Werte sein konnten (siehe Tabellen 8, 9). Für einen Teil der minimalen Aussagekraft der Differenzwerte könnte auch die Art der Auswertung verantwortlich sein. Eine mögliche Fehlerquelle könnte hierbei die eventuell zu gering gewählte Zeitspanne zwischen Zeitpunkt A und B gewesen sein. Daneben waren zu den Zeitpunkten nicht immer Daten zu den Parametern im PDMS erfasst worden,

4 Diskussion

sodass die Anzahl der ausgewerteten Daten zu gering war, um eine eindeutige Aussage treffen zu können. Dennoch könnten auch andere Faktoren Einfluss auf die Reaktivität der zerebralen Gefäße auf paCO_2 -Veränderungen genommen haben. Unter vvECMO überwiegte in der Häufigkeitstabelle eine Erhöhung des HCO_3 aktuell und des Standard base excess (siehe Tabelle 9), sodass eher von einer basischen Stoffwechsellage ausgegangen werden kann. Auch wenn sich dies nicht in gleichem Maße im pH-Wert widerspiegelte, könnte dennoch eine Erhöhung des HCO_3 aktuell im arteriellen Blut und somit konsekutiv im Liquor zu einer Abschwächung der Empfindlichkeit der Hirngefäße auf paCO_2 -Veränderungen und dadurch auf die rSO_2 geführt haben. Dieser Rückschluss wird auch unter Betrachtung der Ausgangswerte unterstützt. Zum Zeitpunkt 0 lag der SBE und das HCO_3 aktuell noch im Normbereich. Bei gleichzeitig gering erhöhtem paCO_2 und erniedrigtem pH-Wert könnte zu Beginn der ECMO-Therapie eine leichte respiratorische Azidose vorgelegen haben (siehe Tabelle 6). Diese initiale respiratorische Azidose unter vvECMO aufgrund des pulmonalen Versagens vor ECMO-Therapie, könnte ursächlich für die im Verlauf stärkere Basenerhöhung unter vvECMO im Vergleich zu vaECMO gewesen sein. Denn während erhöhte paCO_2 -Werte mittels ECMO schnell normalisiert werden können, bleiben kompensatorisch erhöhtes Bikarbonat und SBE weiter erhöht. Dieser Zusammenhang könnte auch mitunter dafür verantwortlich gewesen sein, dass unter vvECMO keine eindeutige Korrelation zwischen sinkendem HCO_3 aktuell und SBE und steigender rSO_2 belegt werden konnte (siehe Tabelle 12). Dass für diese beiden Parameter auch unter vaECMO keine eindeutigen Korrelationen gezeigt werden konnten, könnte unter anderem daran liegen, dass unter vaECMO häufig eine Laktatazidose vorliegt und folglich HCO_3 aktuell und SBE sowieso eher erniedrigt sind. Unter Betrachtung der Laktatwerte gingen sowohl unter vaECMO als auch unter vvECMO steigende Laktatwerte mit sinkenden Werten der zerebralen Sauerstoffsättigung einher. Unter vvECMO handelte es sich hierbei sogar um eine mittelstarke Korrelation (siehe Tabellen 11, 12). Eine Laktaterhöhung im arteriellen Blut und/oder eine Laktatazidose konnte hingegen öfter unter vaECMO nachgewiesen werden (siehe Tabellen 8, 9).

4 Diskussion

Dasselbe galt bereits schon zum Zeitpunkt 0 (siehe Tabellen 5, 6). Dies ist naheliegend, da es aufgrund der kardialen Insuffizienz häufig zu einer Sauerstoffunterversorgung des Körpers kommt und sich eine anaerobe Stoffwechsellage mit steigenden Laktatwerten einstellt. Dies führt wiederum zu einer Reduktion des Hirnstoffwechsels, zu einem sinkenden Sauerstoffverbrauch und möglicherweise wie oben aufgeführt zu einer negativen Beeinflussung der Reaktion zwischen paCO_2 und zerebralem Blutfluss. Glenn et al. untersuchte die Auswirkungen eines veränderten Energiestoffwechsels nach Hirntraumata auf das neurologische Outcome und kam zu dem Ergebnis, dass die zerebrale Sauerstoffausschöpfung und die arterielle Laktatkonzentration die entscheidenden Prädiktoren für das neurologische Outcome darstellen. Während stark erhöhte arterielle Laktatkonzentrationen ein negatives Outcome bedeuten, sind gleichzeitig abnormal erhöhte Laktatwerte im Liquor bei Patienten mit gering ausgeprägten Hirnverletzungen ein Prädiktor für ein positives Outcome. Dies unterstützt die These, dass Laktat unter speziellen Voraussetzungen eine wichtige Energiequelle nach Hirnverletzungen darstellt [97]. Ein Review Artikel zu diesem Thema bestätigte ebenso die zentrale Rolle von Laktat nach Hirntrauma und zeigte sogar anhand einiger Studien auf, dass die externe Zufuhr von hypertonen Laktatinfusionen einen positiven Effekt auf das neurologische Outcome hat [98]. Da in der vorliegenden Studie keine Liquoruntersuchungen durchgeführt wurden, und somit keine Aussage über den Laktatspiegel im Liquor getroffen werden kann, gibt dies Anlass dazu, in weiteren Studien die Bedeutung des Laktats sowohl im arteriellen Blut als auch im Liquor unter ECMO-Therapie näher zu untersuchen. Eventuell könnte sich daraus eine neue Therapiestrategie aufzeigen, wie mithilfe von Laktat die hohe Rate an neurologischen Schäden reduziert werden könnte.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Parameter, welche im Zusammenhang mit dem Säure-Basen-Haushalt stehen, einen schwachen Einfluss auf die zerebrale Gewebeoxygenierung zeigten. Abnormale Laktatwerte zeigten unter beiden ECMO-Verfahren einen Einfluss auf die rSO_2 . Besonders unter vaECMO konnte ein Zusammenhang zwischen den

entscheidenden Größen paCO_2 und pH auf den rSO_2 bestätigt werden. Dass dies nicht so stark ausfiel wie erwartet, könnte mitunter an einem gleichzeitig erniedrigten MAP und erhöhten Laktatwerten unter vaECMO gelegen haben. Dass unter vvECMO keine aussagekräftigen Korrelationen gezeigt werden konnten, lag möglicherweise vor allem an der gleichzeitigen Erhöhung des HCO_3 aktuell im arteriellen Blut und somit konsekutiv im Liquor. Dies könnte zu einer Abschwächung der Empfindlichkeit der Hirngefäße auf paCO_2 -Veränderungen und dadurch auf die rSO_2 geführt haben.

4.1.6 Limitationen

Weshalb unter Betrachtung aller Parameter keine starken Korrelationen nachgewiesen werden konnten, könnte daran liegen, dass aufgrund der geringen Studienpopulation keine multivariate Analyse verwendet wurde. Somit konnten die Zusammenhangs- bzw. Abhängigkeitsstrukturen der vielen verschiedenen Parameter, welche Einfluss auf die zerebrale Sauerstoffsättigung nehmen, nicht in ausreichendem Maße abgebildet werden. Der Effekt eines einzelnen Parameters war deshalb, aufgrund der vielen Interaktionen untereinander, eventuell zu gering. Andererseits könnte es zum Teil aufgrund der hohen Anzahl von Messpunkten aus einer sehr kleinen, diversifizierten Studienpopulation zu signifikanten Ergebnissen gekommen sein, obwohl diese eigentlich nur eine geringe Bedeutung haben.

In Bezug auf den Parameter aktuelles Bikarbonat, wurde dessen Einfluss auf mögliche Veränderungen der rSO_2 allein dadurch verzerrt, indem viele Patienten unter ECMO -Therapie gleichzeitig dialysepflichtig waren und somit dieser Wert innerhalb des Zielbereiches von außen eingestellt wurde. Ebenso haben Patienten im Schock aufgrund der metabolischen Azidose und der damit einhergehenden respiratorischen Kompensation von Grund auf ein erniedrigtes aktuelles Bikarbonat, was zusätzlich die Aussagekraft dieses Parameters einschränkt.

Weshalb die rSO_2 -Werte zwischen rechter und linker Seite zum Teil so stark variierten ist nicht ganz nachzuvollziehen. Zum einen könnten die Optoden nicht gleichmäßig geklebt worden sein, zum anderen könnten auch intrazerebrale

Mechanismen wie lokale neurologische Schäden oder selektive Durchblutungsstörungen ursächlich dafür gewesen sein. Dies müsste in nachfolgenden Studien näher untersucht werden. Zudem müssten wie bereits angedeutet noch weitere Messgrößen wie zum Beispiel das Herzzeitvolumen, zerebraler Blutfluss, zerebrale Bildgebungen und Liquoruntersuchungen miteingeschlossen werden, um sämtliche Mechanismen, welche zu einer Reduktion der zerebralen Oxygenierung führen, noch besser verstehen zu können.

4.2 Allgemeine Komplikationen unter ECMO-Therapie zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, muss unter ECMO-Therapie zwischen technischen und medizinischen Störungen unterschieden werden. Unter Betrachtung der mechanischen Komplikationen konnte in der aktuellen Studie lediglich bei zwei Patienten eine Gerinnselbildung im extrakorporalen Kreislauf (Clots) im zeitlichen Zusammenhang mit zerebralen Ereignissen nachgewiesen werden. In beiden Fällen handelte es sich um vaECMO-Patienten. Bei den hämorrhagischen Komplikationen kam es nur bei drei Patienten zu Blutungen neben der Kanüle (siehe Tabelle 13). Auch wenn die Studienpopulation sehr gering war, bestätigen diese Ergebnisse dennoch die Tendenz, dass aufgrund der technischen Verbesserungen der ECMO-Systeme in den letzten Jahren mechanische Komplikationen und Blutungen außerhalb des Gehirns abgenommen haben. Die ELSO Daten von 2016 zeigten bei 16,6% der ECMO-Patienten mit kardialem Versagen eine Gerinnselbildung im extrakorporalen System. Bei Patienten mit respiratorischem Versagen waren es 23,2%. Blutungen neben der Kanüle ereigneten sich bei Patienten mit respiratorischem Versagen in 13,2% der Fälle, bei Patienten mit kardialem Versagen in 18,5% der Fälle [36]. Betrachtet man hingegen die ELSO Daten von 2011 bei Patienten mit respiratorischem Versagen, kam es noch bei 30% der ECMO-Patienten zu einer Gerinnselbildung. Blutungen neben der Kanüle ereigneten sich in 17,1% der Fälle [99]. Eine Metaanalyse über Komplikationen und Mortalität unter ECMO-Therapie kam ebenfalls zu dem Entschluss, dass die ECMO-Technologie an sich heutzutage weniger Komplikationen verursacht und

insgesamt geringere negative Auswirkungen hat. Die dennoch hohe Rate an Komplikationen lässt sich laut den Autoren dadurch erklären, dass durch die Verbesserung und Ausbreitung der ECMO-Therapie eine steigende Anzahl von schwer kranken, instabilen Patienten behandelt wird, wodurch die patientenbezogenen Komplikationen eher ansteigen [100]. Auch in der vorliegenden Studie überwiegen die patientenbezogenen Komplikationen. Während den zerebralen Ereignissen konnte bei 20 Patienten eine Tachykardie, bei 5 Patienten eine Bradykardie und bei 2 Patienten eine Asystolie nachgewiesen werden. In 8 Fällen führten Arrhythmien zu einer elektrischen Kardioversion. In einem Fall musste reanimiert werden (siehe Tabelle 13). Auch neurologische Komplikationen zum Zeitpunkt des kritischen Abfalls der zerebralen Gewebeoxygenierung ließen sich in einigen Fällen nachweisen. In 6 Fällen traten im Zusammenhang mit einem zerebralen Ereignis eine Hirnblutung auf. In 7 Fällen ereignete sich eine Hirnschwellung und bei 5 Patienten konnte ein hypoxischer Hirnschaden nachgewiesen werden. Lediglich 1 Patient erlitt einen Infarkt (siehe Tabelle 13). Wie viele andere Studien [41, 49, 50, 72] bestätigten auch diese Daten die Problematik und Relevanz von neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie. Deshalb befasst sich der nächste Abschnitt ausschließlich mit neurologischen Schäden unter ECMO-Therapie.

4.3 Neurologisches Outcome unter ECMO-Therapie

Bei dem Vergleich der Anzahl der festgestellten neurologischen Komplikationen, welche zum Zeitpunkt von kritischen rSO_2 -Werten mittels NIRS nachgewiesen werden konnten (siehe Tabelle 13), mit den insgesamt festgestellten neurologischen Schäden der Studienpopulation (siehe Tabelle 15), ergab sich eine deutliche Übereinstimmung. Dies bedeutet, dass fast alle zerebralen Schädigungen auch zu auffälligen rSO_2 -Werten führten, welche mittels NIRS angezeigt werden konnten. Dadurch lässt sich ableiten, dass die festgelegten Grenzwerte mit einem absoluten rSO_2 -Wert von unter 50% und/oder ein relativer Abfall von $< 20\%$ des Ausgangswertes, durchaus als Prädiktor für neurologische Schäden herangezogen werden können und somit die 2. Hypothese bestätigt werden kann. Während in der Herzchirurgie der

4 Diskussion

Einsatz der Nahinfrarotspektroskopie zur Detektion einer zerebralen Ischämie bereits weit verbreitet ist [76, 101], gibt es bisher nur eine einzige Studie, welche ebenfalls den Nutzen der zerebralen Nahinfrarotspektroskopie unter ECMO-Patienten untersuchte. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie wurde bei 20 ECMO-Patienten (17 vaECMO, 3 vvECMO) die zerebrale Sauerstoffsättigung mittels NIRS überwacht. In 100% der Fälle führte eine kritische zerebrale Oxymetrie (absoluter rSO_2 -Wert $< 40\%$ bzw. relativer Abfall von über 25% der Ausgangslage) zu hämodynamischen Interventionen, wie Steigerung des MAP, der ECMO-Flussrate und/oder der Oxygenierung. Bei 16 Patienten konnten durch die Interventionen wieder normale rSO_2 -Werte erreicht werden. Vier Patienten sprachen nicht auf die Gegenmaßnahmen an. Im Verlauf konnten bei allen vier Patienten neurologische Schäden nachgewiesen werden [102].

Somit erweist sich die zerebrale Oxymetrie als wichtiges Instrument zur frühzeitigen Detektion von neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie und kann mit großer Wahrscheinlichkeit dazu beitragen, dass durch sofortige Interventionsmaßnahmen schlimmere Defekte und eine erhöhte Mortalität minimiert werden kann. Um die Vorteile dieser Technologie noch besser nutzen zu können, müssen weitere Studien mit größeren Patientenzahlen folgen. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten sollte zudem zunächst ein einheitlicher Grenzwert gefunden werden.

Als zweiten Vorhersageparameter für neuronale Schäden wurde das Enzym neuronenspezifische Enolase verwendet. Bei 5 von 13 ECPR Patienten wurde die NSE gemessen. Vier der fünf erlitten einen neurologischen Schaden. Bei drei Patienten konnte dies auch durch auffällig hohe NSE-Werte (siehe Tabelle 16) bestätigt werden. Die verstorbenen Patienten hatten zudem höhere NSE-Werte (siehe Abbildung 9). Unter den 30 nicht ECPR Patienten lagen bei neun Patienten NSE-Werte vor. Unter den zwei Patienten mit neurologischem Schaden konnte der zerebrale Defekt nur bei einem Patienten durch einen massiv erhöhten NSE-Wert gestützt werden. Dieser verstarb auch auf der Intensivstation. Unter den sieben Patienten ohne neurologisches Defizit

4 Diskussion

konnten bei vier Patienten auch keine auffälligen NSE-Werte nachgewiesen werden. Alle Werte lagen unter 50 ng/ml mit hauptsächlich fallender Dynamik. Bei drei Patienten lagen die Werte über dem Grenzwert von 50 ng/ml obwohl kein zerebraler Defekt vorlag (siehe Tabelle 17).

Bei letztendlicher Betrachtung aller NSE-Werte spiegelte sich in den meisten Fällen ein schlechtes neurologisches Outcome auch in erhöhten NSE-Werten wieder (siehe Abbildung 10). Auch im Vergleich zwischen Verstorbenen und Überlebenden zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen etwas höhere NSE-Werte (siehe Abbildung 11). Jedoch wurden die NSE-Werte nicht kontinuierlich und bei allen Patienten erfasst, sodass die Ergebnisse durchaus kritisch beurteilt werden müssen. Zudem sollte in folgenden Studien ein höherer Grenzwert festgelegt werden. Unter ECMO-Therapie hat sich zur Vorhersage von schweren neurologischen Schäden ein cut-off Wert von 100 ng/ml etabliert. Bei diesem Wert kann ausgeschlossen werden, dass er allein durch Hämolyse, welche unter ECMO-Therapie aufgrund des Kontaktes mit einer Fremdoberfläche (vor allem auch in der Pumpe) verstärkt auftritt, entstanden ist. Des Weiteren sollte lediglich ein Zeitraum von maximal 24 Stunden nach kardiopulmonaler Reanimation gewählt werden, da die Halbwertszeit der NSE nur 24 Stunden beträgt [103, 104]. Trotz aller Limitationen unterstützen die Werte die bisherigen Erkenntnisse, dass neurologische Komplikationen unter ECMO-Therapie, insbesondere nach kardiopulmonaler Reanimation, mit gesteigerten NSE-Werten einhergehen [103, 105]. Auf jeden Fall sollte deshalb der NSE-Wert, am besten in Kombination mit anderen Biomarkern, als Prognoseparameter zur Beurteilung des neurologischen Outcomes in weiteren Studien untersucht und gezielt eingesetzt werden.

Dass Patienten besonders unter ECPR ein Risikokollektiv für neurologische Komplikationen darstellen, konnte durch die erhobenen Daten bestätigt werden. Während 69,2% der 13 ECPR Patienten einen neurologischen Schaden entwickelten, konnte dies lediglich bei 20% der 30 nicht ECPR Patienten bestätigt werden. Unter den Patienten mit neurologischem Defizit verzeichneten hingegen beide Gruppen eine Sterblichkeitsrate von 66,7%. Insgesamt lag die

4 Diskussion

Mortalität wiederum mit 69,2% bei ECPR Patienten deutlich höher als bei nicht-ECPR-Patienten (33,3%).

Dass ein neurologischer Schaden, welcher bei 34,9% aller Patienten auftrat, generell mit einer erhöhten Mortalität einherging, wurde nochmals in Tabelle 14 veranschaulicht. 66,7% mit neurologischem Schaden vs. 32,1% ohne neurologischen Schaden verstarben auf der Intensivstation. In einer Kohortenstudie zu neurologischen Verletzungen bei Erwachsenen unter ECMO-Therapie erlitten 50% der Studienteilnehmer einen neurologischen Schaden, von denen wiederum 59% verstarben [49]. Ebenso konnten Risnes et al. bei 52% der ECMO-Patienten neurologische Schäden mittels Bildgebung nachweisen [106]. In einer Studie unter vvECMO entwickelten 13% zerebrale Komplikationen [41]. Ein ähnlicher Wert (10,9%) stellte sich bei einer anderen Studie heraus [48]. Ein Erklärungsansatz für diese enorme Bandbreite an Ergebnissen ist die bis heute fehlende standardisierte Erfassung der Daten, insbesondere der Diagnosekriterien. Häufig wird auch nicht zwischen vaECMO und vvECMO differiert. Diese Limitationen betreffen in gleichem Maße die vorliegende Studie, weshalb die erhobenen Ergebnisse nicht einfach auf andere ECMO-Zentren extrapoliert werden können.

Dennoch bestätigten sowohl unsere Daten als auch die Ergebnisse vergleichbarer Studien, dass neurologische Schäden unter ECMO-Therapie vorherrschend sind und als Hauptrisikofaktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität gelten. In den ELSO Daten von 2013 hatten Patienten mit neurologischem Schaden eine Überlebensrate von 11% im Vergleich zu 57% bei Patienten ohne neurologische Auffälligkeiten [73]. In einer Studie von Nasr et al., in der neurologische Komplikationen unter ECMO-Therapie untersucht wurden, hatten besonders Patienten mit ischämischen Hirninfarkt und Hirnblutung einen längeren Krankenhausaufenthalt und wurden häufiger in eine Dauerpflegeeinrichtung entlassen, als Patienten ohne neurologisches Defizit. Patienten mit Hirnblutung zeigten zudem ein höheres Mortalitätsrisiko [48]. Der letzte Aspekt konnte auch von Luyt et al. bestätigt werden [41]. Umso wichtiger ist somit die stetige Erforschung der Pathomechanismen, um variable Ursachen

für neurologische Verletzungen minimieren bzw. komplett eindämmen zu können.

4.4 Explorative Analyse bei ECPR Patienten

Auch wenn nach den Daten von Lorusso et al. die Rate an neurologischen Komplikationen unter ECPR Patienten nach einem Peak in den Jahren 2002-2004 stetig abgenommen hat [73], bestätigt die aktuelle Studienlage, wie bereits mehrmals erwähnt, das erhöhte Risiko für ein schlechtes neurologisches Outcome unter diesem Patientenkollektiv. Da sich die extrakorporale kardiopulmonale Reanimation jedoch als ein erfolgsversprechendes Verfahren zur Behandlung eines Herz-Kreislauf-Stillstands durchgesetzt hat [28, 31, 32, 34] und zunehmend auch in unserem ECMO-Zentrum Anwendung findet, hatten wir zusätzlich fünf ECPR Patienten näher untersucht. Erstaunlich waren die extrem niedrigen Werte der zerebralen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Einbau (siehe Tabelle 18). Bis auf einen Patienten, welcher auch als einziger überlebte, wiesen alle anderen Patienten zumindest auf einer Seite initiale rSO_2 -Werte unter 20% auf. Diese stabilisierten sich rasch nach ECMO-Anlage auf stabile Werte von $\geq 60\%$.

Daraus schlussfolgernd stellt die ECMO-Therapie zunächst ein geeignetes Verfahren zur Wiederherstellung einer adäquaten zerebralen Sauerstoffsättigung bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand dar. Problematisch ist jedoch, dass die Patienten trotz der raschen Normalisierung der rSO_2 -Werte nach spätestens 48 Stunden verstarben. Dies bestätigte die Ergebnisse von Karagiannidis et al., welche eine erhöhte Sterblichkeit in den ersten 48 Stunden darlegten [4].

Bei vier Patienten konnte das neurologische Outcome beurteilt werden. Davon erlitten die drei Verstorbenen schwerste neurologische Schäden wie Hirnschwellung, Hirnblutung und/oder einen hypoxischen Hirnschaden. Somit dienten die gemessenen rSO_2 -Werte mittels NIRS vor ECMO-Therapie als verlässlicher Vorhersageparameter für das neurologische Outcome. Aufgrund der ausgeprägten neurologischen Schäden hätte man auch unter ECMO-Therapie pathologische rSO_2 -Werte erwartet. Da diese jedoch zum Zeitpunkt 0

4 Diskussion

im Normbereich lagen, wurde ein guter neurologischer Status durch die optimale Perfusion und Sauerstoffversorgung des Gehirns mittels ECMO-Therapie vorgetäuscht. Diese wichtige Erkenntnis zeigt letztendlich auf, dass zur Abschätzung des neurologischen Status die Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Therapie am aussagekräftigsten und zielführendsten scheint. Dies sollte deshalb in der Behandlung und in weiteren Studien beachtet und noch genauer untersucht werden. Schlussfolgernd aus den Fallbeobachtungen wird dadurch leider auch die Vermutung unterstützt, dass die neurologischen Schäden bereits vor ECMO-Therapie eingetreten waren und nicht mehr behoben werden konnten. Womöglich war die Zeit der fehlenden Hirnperfusion zu lang, was wiederum den Stellenwert einer frühzeitigen vaECMO-Anlage in den Vordergrund rückt. Als grober Richtwert hat sich unter den Experten ein Zeitraum von maximal 60 Minuten etabliert [107].

Nachteilig an der Datenerhebung ist, dass der Zeitraum des Herz-Kreislauf-Stillstands bis zum Anlagezeitpunkt der ECMO und eine mögliche vorausgehende konventionelle Reanimation retrospektiv nicht mehr erfasst werden konnte. Somit konnten diese relevanten Prognosefaktoren [28, 108] nicht in die Beurteilung miteinbezogen werden.

Um die Effizienz der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation in Zukunft weiter verbessern zu können, müssen neben der zerebralen Sauerstoffsättigung weitere Prognosefaktoren identifiziert werden, auf dessen Grundlage Mediziner das neurologische und allgemeine klinische Outcome bereits vor Therapie besser abschätzen und darauf basierend ihr weiteres therapeutisches Vorgehen ableiten können. Die bisherige Studienlage ist dahingehend noch sehr inkonsistent. Eine aktuelle Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass der arterielle pH-Wert und die Serumlaktatkonzentration wichtige Prognosefaktoren darstellen, da ein niedriger Serumlaktatlevel und ein höherer arterieller pH-Wert zu einem besseren Outcome führten [109]. Diese beiden Parameter waren auch in unserer Studie sehr auffällig. Zum Zeitpunkt 0 hatten die Verstorbenen eine Laktatazidose mit pH-Werten unter 7,2 (siehe

4 Diskussion

Tabelle 19). Dass der Serumlaktatwert sowohl vor Implantation der ECMO zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation, als auch unter Therapie ein entscheidender allgemeiner Prognosefaktor darstellt, konnte auch in einer retrospektiven Studie von Jung et al. gezeigt werden [110]. In Bezug auf das neurologische Outcome bestätigte ebenso Ryu et al. die Nützlichkeit des Serumlaktatwertes als einen prognostischen Marker für eine Hypoxie des Hirnparenchyms [111].

Neben den pathologischen pH- und Serumlaktatwerten waren gleichzeitig die Werte des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes stark erhöht (siehe Tabelle 19). Dass eine Hyperoxie einen neurologischen Risikofaktor darstellt, wurde bereits in einigen Studien demonstriert. Denn eine Hyperoxie kann zum einen zu einem Anstieg von freien Sauerstoffradikalen führen, welche wiederum einen oxidativen Stress bewirken und Nervenzellen beschädigen können. Zum anderen kann durch eine Hyperoxie eine Vasokonstriktion mit folglich schlechterer Durchblutung und eine Veränderung der Thrombozytenfunktion hervorgerufen werden [112, 113]. Eine genaue Definition der Hyperoxie und welche Relevanz diese tatsächlich unter ECMO-Therapie hat, ist bisher noch nicht abschließend geklärt und erfordert weitere gezielte Untersuchungen.

Ein weiterer relevanter Prognosefaktor ist der Hämoglobinwert als wichtige Größe der Sauerstoffversorgung. Der positive Zusammenhang zwischen einem hohen Hämoglobinwert nach Herz-Kreislauf-Stillstand und einem guten neurologischen Outcome, wurde erstmals durch die SOS-KANTO Studie bestätigt [114]. Auch Studien unter ECMO-Therapie belegten, dass niedrige Hämoglobinwerte vor ECMO-Therapie mit einem schlechteren neurologischen Outcome [111] als auch mit einer geringeren Überlebensrate [115] assoziiert waren. Dass ein angemessener Hämoglobinwert bei Patienten nach Herz-Kreislauf-Versagen besonders wichtig ist, liegt wie bereits in oberen Abschnitten erwähnt daran, dass besonders ischämisches Gewebe empfindlich auf eine Anämie reagiert [85, 114]. Somit sollten adäquate initiale Hämoglobinwerte angestrebt werden, um eine gute Sauerstoffversorgung gewährleisten zu können. Besonders bei notwendiger Volumensubstitution

muss an die mögliche Verschlechterung des Hämoglobinwertes und damit des neurologischen Outcomes gedacht werden. In der vorliegenden Studie wurden die Hämoglobinwerte leider nur nach ECMO-Implantation erfasst, sodass darüber keine konkreten Aussagen getroffen werden können.

Zusammenfassend lässt sich zu ECPR Patienten festhalten, dass weitestgehend Konsens über die Relevanz der genannten Prognoseparameter besteht und diese auch in den von uns beobachteten Fällen bestätigt werden konnte. Welche Grenzwerte jedoch für die jeweiligen Parameter gelten sollen und wie man diese gemeinsam kombinieren könnte, um validierte Kriterien bzw. Richtlinien für oder gegen den Beginn einer ECPR festlegen, als auch den Nutzen der Therapie im Verlauf beurteilen zu können, bleibt unklar und bedarf weiterer, insbesondere randomisierter kontrollierter Studien.

4.5 Mortalität in Abhängigkeit vom Alter, Geschlecht und BMI

Auch wenn die Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen des Alters der Patienten bezogen auf die Mortalität nicht signifikant waren ($p = 0,084$), ließ sich dennoch die Tendenz feststellen, dass jüngere Patienten ein etwas besseres Outcome aufwiesen. Ob das Alter allein tatsächlich einen Risikofaktor in Bezug auf die Mortalität darstellt, ist nach der aktuellen Studienlage ebenfalls nicht eindeutig zu beantworten. Die Ergebnisse des Statistischen Bundesamtes belegten sowohl unter vvECMO als auch unter vaECMO einen stetigen Anstieg der Mortalität mit zunehmendem Alter [4]. Kolla et al. konnte ebenfalls bei Patienten mit respiratorischem Versagen einen Zusammenhang zwischen Alter und Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen [116]. Eine Metaanalyse über Patienten mit ECPR zeigte unter den 17- bis 40-jährigen ein Überleben von 56%, während dieses bei den über 41-jährigen nur 34% betrug. Wurde hingegen das Alter zwischen der Gruppe der Verstorbenen und der Überlebenden verglichen, konnte kein signifikanter Unterschied mehr festgestellt werden [117]. Das bestätigte auch die Untersuchung von Saito et al., welche das Outcome von Patienten nach kardiogenem Schock und Extracorporeal Life Support (ECLS) zwischen Patienten unter 75 Jahren und darüber verglich. Im Hinblick auf das Überleben konnte kein Unterschied

zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden [118]. Ob nun das Alter an sich zu einem schlechteren Outcome führt oder eher die mit höherem Alter einhergehenden organischen Begleiterkrankungen und die Ursachen welche zur ECMO-Therapie führen zu einer Abhängigkeit zwischen Alter und Überleben beiträgt, muss in weiteren Studien mit größeren Stichproben untersucht werden. Beim Geschlecht ($p = 0,341$) und BMI ($p = 0,418$) zeigten sich in Bezug auf das Überleben keine signifikanten Unterschiede. Auch in der derzeitigen Literatur ist die Datenlage zu diesen beiden Größen sehr begrenzt. Lediglich in einigen Studien konnte für das weibliche Geschlecht ein schlechteres Outcome belegt werden. In den gleichen Studien erwies sich das Körpergewicht als kein relevanter Prognosefaktor für den Verlauf [119, 120]. In Bezug auf neurologische Schäden, welche in der Regel ebenso mit einer erhöhten Mortalität einhergehen, stellte Kasirajan et al. ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen bei Frauen fest [50]. Auch wenn nicht direkt der BMI als Variable verwendet wurde, ging eine Körperoberfläche von über $1,5 \text{ m}^2$ mit einem besseren Verlauf einher [121]. In welchem Ausmaß Geschlecht und Ernährungszustand tatsächlich Einfluss auf die ECMO-Therapie nehmen, muss ebenso weiter untersucht werden.

Hauptursache für die fehlende Signifikanz der drei Parameter Alter, Geschlecht und BMI in der vorliegenden Studie stellt sicherlich die zu geringe statistische Power dar.

4.6 Repräsentativität der Studienpopulation in Bezug auf das mediane Alter und das Überleben

Die Studienpopulation bestehend aus 43 Patienten, hatte ein medianes Alter von 53 (45-57) Jahren. Die Daten des statistischen Bundesamtes aus dem Zeitraum von 2007 bis 2014 zeigten, dass Patienten vor allem ab 50 Jahren, mit einem besonders hohen Anteil der über 60-jährigen, stark unter den ECMO-Patienten vertreten waren [4]. Eine Analyse der Daten der Extracorporeal Life Support Organization aus dem Zeitraum 1986-2006 von Brogan et al. erbrachte ein medianes Alter der erwachsenen ECMO-Patienten mit respiratorischem Versagen von 34 (16-84,2) [122]. Eine andere Studie über ECMO-Patienten mit

4 Diskussion

kardiorespiratorischem Versagen wies ein medianes Alter von 54 Jahren auf [49]. Aus den unterschiedlichen Studien lässt sich schlussfolgern, dass das Alter der aktuellen Studienpopulation dem Alter der Patienten anderer Studien entspricht. Generell waren vvECMO-Patienten tendenziell etwas jünger, während das Alter von vaECMO-Patienten auch durch die vermehrte Anwendung von ECPR eher höher liegt [18]. Dieser Unterschied konnte hingegen in der vorliegenden Studie, möglicherweise aufgrund der zu geringen Anzahl der Studienpopulation, nicht nachgewiesen werden. Der ermittelte APACHE II Score von 37 (29-41) bestätigte, dass es sich um schwer kranke Patienten mit hohem Sterblichkeitsrisiko handelt. Mit einem Anteil von 55,8% an Überlebenden (50% unter vaECMO, 64,7% unter vvECMO), spiegelt die Studie in etwa die Ergebnisse anderer Studien wieder (siehe Tabellen 2, 3). Die internationalen Daten der Extracorporeal Life Support Organization von Juli 2016 zeigten ein Überleben bis zum Verlassen des Krankenhauses der behandelten erwachsenen Patienten von 58% bei Lungenversagen, 41% bei kardialem Versagen und 29% nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation [36]. Eine Metaanalyse welche die Ergebnisse von 12 Studien mit insgesamt 1763 Patienten zusammenfasste, kam auf eine Überlebensrate von 46% [100]. Das Statistische Bundesamt ermittelte innerhalb des Zeitraums von 2007 bis 2014 eine Überlebensrate von 42% unter vvECMO und 34% unter vaECMO [4]. Eine exakte Vergleichbarkeit ist natürlich nicht möglich, da sich in den verschiedenen Studienpopulationen Einflussgrößen auf das Überleben, wie beispielsweise das mediane Patientenalter und der jeweilige Anteil der ECMO-Verfahren, grundsätzlich zu einem gewissen Anteil unterscheiden. Dennoch scheint eine Überlebensrate von ca. 50% ein guter Richtwert zu sein [123-125]. Somit bleibt festzuhalten, dass sowohl das mediane Alter als auch das Überleben der Studie mit anderen Studien vergleichbar ist.

4 Diskussion

Aus den gesamten Studienergebnissen lassen sich in Bezug auf die initialen Fragestellungen schließlich folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Bei der Häufigkeitsverteilung der Parameter zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse lag die SvO_2 bei beiden ECMO-Verfahren am häufigsten unterhalb ihres Zielwertes von 70%. Daneben dominierten vor allem Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes. Unter vvECMO überwiegte in der Häufigkeitstabelle eine Erhöhung des HCO_3 aktuell und des Standard base excess. Unter vaECMO standen eher erhöhte Laktatwerte im Vordergrund. Ebenso lag der MAP unter vaECMO häufiger unter dem Grenzwert von 60 mmHg.

Relevante, signifikante schwach positive Korrelationen zeigten sich bei beiden ECMO-Verfahren zwischen den rSO_2 -Werten und der SvO_2 , dem MAP und dem Hb-Wert. Ausschließlich unter vaECMO traf dies zusätzlich auf den $paCO_2$ -Wert und den paO_2 -Wert zu. Unter beiden ECMO-Verfahren korrelierte der rSO_2 -Wert schwach bis mittelstark negativ mit dem Laktatwert. Schwach negativ korrelierte zudem der linke rSO_2 -Wert mit dem pH-Wert unter vaECMO.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich festhalten, dass besonders die Parameter des Säure-Basen-Haushaltes sowie SvO_2 , MAP und Hämoglobin zur Vermeidung eines rSO_2 -Abfalls engmaschig kontrolliert und gegebenenfalls modifiziert werden sollten. Welche Werte der einzelnen Parameter unter ECMO-Therapie anzustreben sind, um eine optimale zerebrale Oxygenierung zu erreichen, muss in Zukunft noch näher untersucht werden.

Da die aufgetretenen neurologischen Komplikationen auch fast alle zu auffälligen rSO_2 -Werten führten und somit von uns erfasst wurden, lässt sich zum einen ableiten, dass sich die zerebrale Oxymetrie generell als wichtiges Instrument zur frühzeitigen Detektion von neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie anbietet. Zum anderen, dass die von uns festgelegten Grenzwerte (absoluter rSO_2 -Abfall unter 50% und/oder relativer rSO_2 -Abfall von < 20% des Ausgangswertes), durchaus als Prädiktor für neurologische Schäden herangezogen werden können. Ob letztendlich der Zeitpunkt der Detektion frühzeitig genug ist, um durch sofortige Interventionsmaßnahmen

4 Diskussion

schlimmere Defekte verhindern und die damit einhergehende Mortalität und Morbidität minimieren zu können, gilt es in Folgestudien zu untersuchen. Wie bereits angenommen stellten ECPR Patienten ein Risikokollektiv für neurologische Komplikationen dar. Auch hier stellten sich die mittels NIRS gemessenen extrem niedrigen rSO_2 -Werte, allerdings vor ECMO-Therapie, als verlässlicher Vorhersageparameter für das neurologische Outcome heraus. Zudem erwiesen sich stark erhöhte Laktatwerte und eine damit einhergehende Laktatazidose, als auch erhöhte Werte des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes als entscheidende Prognosefaktoren bei ECPR Patienten.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) stellt heutzutage ein etabliertes Verfahren der Intensivmedizin zur Behandlung von Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen (ARDS) und therapierefraktärer Hypoxämie und/oder kardialen Versagen dar. Obwohl die Überlegenheit der ECMO-Therapie gegenüber konventionellen Verfahren bereits in zahlreichen Studien belegt werden konnte, ist die Komplikations- und Mortalitätsrate nach wie vor sehr hoch. Ein Hauptproblem stellen neurologische Komplikationen dar. Allerdings sind die exakten Mechanismen, welche dazu führen aufgrund der bisher sehr begrenzten Datenlage noch nicht hinreichend verstanden. Zur Behebung dieser Problematik wird zunehmend unter ECMO-Therapie die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO_2) mittels transkutaner Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) überwacht. Um den Stellenwert und Nutzen der zerebralen Oxymetrie für die ECMO-Therapie herauszufinden, wurde diese Thematik von der vorliegenden Studie näher betrachtet.

Hauptziel der retrospektiven Studie war zunächst, kritische Werte der zerebralen Gewebeoxygenierung mittels kontinuierlicher NIRS Messung unter ECMO-Therapie zu erfassen. Außerdem wurden Einflussparameter, welche im Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Gewebeoxygenierung stehen, ermittelt und deren Einfluss gezielt untersucht. Die Hypothese lautete, dass es multiple Faktoren gibt, welche Einfluss auf die zerebrale Gewebeoxygenierung unter ECMO-Therapie nehmen. Die 2. Hypothese lautete, dass eine frühzeitige Detektion von neurologischen Komplikationen durch das Erkennen von kritischen Abfällen der zerebralen Gewebeoxygenierung zuverlässig möglich ist. Hierfür wurden die zerebrale Gewebeoxygenierung (rSO_2) und neurologische Komplikationen parallel erfasst und das allgemeine neurologische Outcome unter ECMO-Therapie festgehalten. In einer separaten explorativen Analyse wurden Patienten mit extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (ECPR), die als spezielles Risikokollektiv für neurologische Schäden angesehen werden, näher betrachtet.

Methoden

Insgesamt wurden 43 Patienten, welche in dem Zeitraum von März 2015 bis Mai 2016 eine ECMO bekamen, in die Studie eingeschlossen. Die unter ECMO-Therapie kontinuierlich erhobenen Werte der rSO_2 wurden auf kritische Abfälle untersucht. Dies umfasste einen absoluten rSO_2 -Abfall unter 50% beziehungsweise einen relativen rSO_2 -Abfall von $< 20\%$ des Ausgangswertes. Zum Zeitpunkt der Ereignisse wurden parallel relevante Parameter erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Korrelationskoeffizient nach Spearman zur Ermittlung des Zusammenhangs zwischen den rSO_2 -Werten und den ausgewählten unabhängigen Variablen.

Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Bei der Häufigkeitsverteilung der Parameter zum Zeitpunkt der zerebralen Ereignisse lag die SvO_2 bei beiden ECMO-Verfahren am häufigsten unterhalb des Zielwertes von 70%. Daneben dominierten vor allem Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes. Unter vvECMO überwiegte in der Häufigkeitstabelle eine Erhöhung des HCO_3 aktuell und des Standard base excess, was eher eine basische Stoffwechsellage anzeigt. Unter vaECMO standen eher erhöhte Laktatwerte im Vordergrund. Ebenso lag der MAP unter vaECMO häufiger unter dem Grenzwert von 60 mmHg.

Relevante, signifikante schwach positive Korrelationen zeigten sich bei beiden ECMO-Verfahren zwischen den rSO_2 -Werten und der SvO_2 (vaECMO: $R = 0,182$; $p = 0,01$; vvECMO: $R = 0,234$; $p = 0,000$), dem MAP (vaECMO: $R = 0,204$; $p = 0,000$; vvECMO: $R = 0,106$; $p = 0,016$) und dem Hb-Wert (vaECMO: $R = 0,137$; $p = 0,052$; vvECMO: $R = 0,126$; $p = 0,026$). Ausschließlich unter vaECMO traf dies zusätzlich auf den $paCO_2$ -Wert ($R = 0,192$; $p = 0,006$) und den paO_2 -Wert ($R = 0,168$; $p = 0,018$) zu. Unter beiden ECMO-Verfahren korrelierte der rSO_2 -Wert schwach bis mittelstark negativ mit dem Laktatwert (vaECMO: $R = -0,164$; $p = 0,02$; vvECMO: $R = -0,305$; $p = 0,000$). Schwach negativ korrelierte zudem der linke rSO_2 -Wert mit dem pH-Wert unter vaECMO ($R = -0,141$; $p = 0,047$).

5 Zusammenfassung

Neurologische Komplikationen (15 Patienten (34,9%)) stellten auch in der vorliegenden Studie ein ernstzunehmendes Problem dar und gingen unter allen Studienteilnehmern mit einer erhöhten Mortalität einher (66,7% bei Patienten mit neurologischem Schaden vs. 32,1% bei Patienten ohne neurologischem Schaden). Da die aufgetretenen neurologischen Komplikationen auch fast alle zu auffälligen rSO_2 -Werten führten und somit von uns erfasst wurden, lässt sich zum einen ableiten, dass sich die zerebrale Oxymetrie generell als wichtiges Instrument zur frühzeitigen Detektion von neurologischen Komplikationen unter ECMO-Therapie anbietet. Zum anderen, dass die von uns festgelegten Grenzwerte (absoluter rSO_2 -Abfall unter 50% und/oder relativer rSO_2 -Abfall von $< 20\%$ des Ausgangswertes) durchaus als Prädiktor für neurologische Schäden herangezogen werden können. Ob letztendlich der Zeitpunkt der Detektion frühzeitig genug ist, um durch sofortige Interventionsmaßnahmen schlimmere Defekte verhindern und die damit einhergehende Mortalität und Morbidität minimieren zu können, gilt es in Folgestudien zu untersuchen.

Patienten mit extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (ECPR) zeigten im Vergleich zu nicht ECPR Patienten ein erhöhtes Risiko für neurologische Schäden (69,2% vs. 20%) und eine erhöhte Gesamtmortalität (69,2% vs. 33,3%). Auch hier stellten sich die mittels NIRS gemessenen extrem niedrigen rSO_2 -Werte, allerdings vor ECMO-Therapie, als verlässlicher Vorhersageparameter für das neurologische Outcome heraus. Zudem erwiesen sich initial stark erhöhte Laktatwerte und eine damit einhergehende Laktatazidose, als auch erhöhte Werte des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes als entscheidende Prognosefaktoren.

6 Abkürzungsverzeichnis

AF	Atemfrequenz
aHCO ₃	Aktuelles Bikarbonat
AMV	Atemminutenvolumen
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARDS	Akutes Lungenversagen
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
CBF	Zerebraler Blutfluss
CP-CPC	Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories
CPR	Kardiopulmonale Reanimation
Delta p	Druckdifferenz über der Oxygenatormembran
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HZV	Herzzeitvolumen

6 Abkürzungsverzeichnis

I:E	Inspirationszeit im Verhältnis zur Expirationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
MAP	Arterieller Mitteldruck
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PaCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
PCV	Druckkontrollierte Beatmung
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PIP	Inspiratorischer Spitzendruck
Pplat	Plateaudruck
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
rSO ₂	Regionale Sauerstoffsättigung
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score
SBE	Standard base excess
SvO ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
va	Veno-arteriell
vv	Veno-venös
vav	Veno-arteriell-venös
V _t	Tidalvolumen
ZVD	Zentralvenöser Druck

7 Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Grafiken

Abbildung 1: Miniaturisierte Herz-Lungen-Maschine.....	3
Abbildung 2: Extrakorporaler Blutkreislauf	4
Abbildung 3: Schematische Darstellung einer venovenösen ECMO mit zwei Kanülen	5
Abbildung 4: Schematische Abbildung einer Doppellumenkanüle unter vvECMO	6
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer venoarteriellen ECMO	7
Abbildung 6: Sensoren der zerebralen Oxymetrie und Anschluss am NIRS Monitor	18
Abbildung 7: Nicht invasive Sensoren.....	21
Abbildung 8: INVOS Monitor mit Anschlusssystem über vier Kanäle	22
Abbildung 9: Punktdiagramm von NSE-Werten für Verstorbene und Überlebende nach ECPR nach 0,1,2,3 Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0.....	47
Abbildung 10: Punktdiagramm von NSE-Werten für Patienten mit und ohne neurologischen Schaden nach 0,1,2,3 Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0 (n=14).....	49
Abbildung 11: Punktdiagramm von NSE-Werten für Verstorbene und Überlebende nach 0,1,2,3 Tagen ausgehend vom Zeitpunkt 0 (n=14).....	50
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Alter.....	53
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Geschlecht	54
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve in Abhängigkeit vom Body-Mass-Index	55
Tabelle 1: Einteilung und Definition der Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories nach [69].....	26
Tabelle 2: Patienteneigenschaften des Gesamtkollektivs	29
Tabelle 3: Anzahl der Überlebenden und Verstorbenen in Bezug auf das jeweilige ECMO-Verfahren.....	30
Tabelle 4: Übersicht Behandlungsdiagnosen.....	31
Tabelle 5: Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 unter vaECMO	32
Tabelle 6: Ausgangswerte zum Zeitpunkt 0 unter vvECMO.....	33
Tabelle 7: Gesamtzahl der zerebralen Ereignisse und Anzahl pro ECMO-Verfahren.....	34
Tabelle 8: Häufigkeitstabelle von Parametern bei Grenzwertüber-/unterschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich zum Zeitpunkt B unter vaECMO	36
Tabelle 9: Häufigkeitstabelle von Parametern bei Grenzwertüber-/unterschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich zum Zeitpunkt B unter vvECMO	37

7 Verzeichnis der Abbildungen, Tabellen und Grafiken

Tabelle 10: Häufigkeitstabelle von Parametern bei Grenzwertüber-/unterschreitung bzw. Abweichung vom Zielbereich zum Zeitpunkt B unter vvECMO	38
Tabelle 11: Darstellung der Korrelationen zwischen zerebralen rSO ₂ -Werten und Einflussparametern unter vaECMO	40
Tabelle 12: Darstellung der Korrelationen zwischen zerebralen rSO ₂ -Werten und Einflussparametern unter vvECMO	41
Tabelle 13: Häufigkeitstabelle der aufgetretenen Komplikationen während zerebralen Ereignissen je nach ECMO-Verfahren	43
Tabelle 14: Neurologischer Schaden und Sterblichkeit.....	44
Tabelle 15: Darstellung der neurologischen Schäden der gesamten Studienpopulation und getrennt in Patienten mit und ohne ECPR.....	45
Tabelle 16: NSE-Werte von ECPR Patienten	46
Tabelle 17: NSE-Werte von Patienten ohne ECPR	48
Tabelle 18: Messwerte der zerebralen Sauerstoffsättigung vor ECMO-Anlage und allgemeine Patienteninformationen von ECPR Patienten	51
Tabelle 19: Messwerte zum Zeitpunkt 0 von ECPR Patienten.....	52

8 Literaturverzeichnis

1. AWMF online. *S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz*. 1. Auflage, Stand 04.12.2017. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf, letzter Zugriff Januar 2019.
2. Fan, E., et al., *Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory failure : A clinical review from an international group of experts*. Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 712-24.
3. 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.
4. Karagiannidis, C., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality*. Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 889-96.
5. Beckmann, A., et al., *Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients*. European journal of cardio-thoracic surgery, 2011. **40**(3): p. 676-681.
6. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. N Engl J Med, 1972. **286**(12): p. 629-34.
7. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study*. Jama, 1979. **242**(20): p. 2193-6.
8. Maclaren, G., A. Combes, and R.H. Bartlett, *Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era*. Intensive Care Med, 2012. **38**(2): p. 210-20.
9. Steinbrueckner, B.E., et al., *Centrifugal and roller pumps--are there differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass?* Heart Vessels, 1995. **10**(1): p. 46-53.
10. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. Jama, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
11. Guerin, C., et al., *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2159-68.
12. Bloomfield, R., D.W. Noble, and A. Sudlow, *Prone position for acute respiratory failure in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(11): p. Cd008095.
13. Philipp, A., et al., *First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp in interhospital transport*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2011. **12**(6): p. 978-81.
14. Küstermann, J., et al., *Lungenersatzverfahren–Einsatz und Management extrakorporaler Lungenersatzverfahren*. AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie, 2012. **47**(10): p. 646-654.
15. Rich, P.B., et al., *A prospective comparison of atrio-femoral and femoro-atrial flow in adult venovenous extracorporeal life support*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **116**(4): p. 628-32.
16. Javidfar, J., et al., *Use of bicaval dual-lumen catheter for adult venovenous extracorporeal membrane oxygenation*. Ann Thorac Surg, 2011. **91**(6): p. 1763-8; discussion 1769.
17. Klüß, C., *Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) und Extrakorporales Life Support System (ECLS)*. Intensiv-news, 2012. **4**: p. 26-30.
18. Lunz, D., et al., *Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung*. Der Anaesthetist, 2014. **63**(8): p. 625-635.

8 Literaturverzeichnis

19. Ganslmeier, P., et al., *Percutaneous cannulation for extracorporeal life support*. The Thoracic and cardiovascular surgeon, 2011. **59**(02): p. 103-107.
20. Werner, N.L., et al., *The University of Michigan Experience with Veno-Venoarterial Hybrid Mode of Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Asaio j, 2016. **62**(5): p. 578-83.
21. Küstermann, J., et al., *Akutes Lungenversagen und septische Kardiomyopathie*. Der Anaesthetist, 2013. **62**(8): p. 639-643.
22. 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.
23. Combes, A., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 2018. **378**(21): p. 1965-1975.
24. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *Guidelines for Adult Respiratory Failure. Version 1.4 08/2017*. Available from: https://www.elseo.org/Portals/0/ELSOGuidelinesForAdultRespiratoryFailure1_4.pdf, letzter Zugriff Januar 2019.
25. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *Guidelines for Adult Cardiac Failure. Version 1.3 12/2013*. Available from: <https://www.elseo.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/e76ef78eabcusersshierdocumentselsoguidelinesforadultcardiacfailure1.3.pdf>, letzter Zugriff Januar 2019.
26. Cowie, M., et al., *The epidemiology of heart failure*. European heart journal, 1997. **18**(2): p. 208-225.
27. Pichler, P., et al., *Use of ECMO in adult patients with cardiogenic shock: a position paper of the Austrian Society of Cardiology*. Wiener klinische Wochenschrift, 2015. **127**(5-6): p. 169-184.
28. Chen, Y.S., et al., *Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis*. Lancet, 2008. **372**(9638): p. 554-61.
29. Blumenstein, J., et al., *Extracorporeal life support in cardiovascular patients with observed refractory in-hospital cardiac arrest is associated with favourable short and long-term outcomes: A propensity-matched analysis*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016. **5**(7): p. 13-22.
30. Johnson, N.J., et al., *Extracorporeal life support as rescue strategy for out-of-hospital and emergency department cardiac arrest*. Resuscitation, 2014. **85**(11): p. 1527-32.
31. Maekawa, K., et al., *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin: a propensity-matched study and predictor analysis*. Crit Care Med, 2013. **41**(5): p. 1186-96.
32. Sakamoto, T., et al., *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study*. Resuscitation, 2014. **85**(6): p. 762-8.
33. Wang, C.H., et al., *Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest--a comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest*. Resuscitation, 2014. **85**(9): p. 1219-24.
34. Ouweneel, D.M., et al., *Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2016. **42**(12): p. 1922-1934.

8 Literaturverzeichnis

35. Michels, G., et al., *Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR): consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC*. Clin Res Cardiol, 2018.
36. Thiagarajan, R.R., et al., *Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016*. Asaio j, 2017. **63**(1): p. 60-67.
37. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ECLS Registry Report. Juli 2018*. Available from: <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummery.aspx>, letzter Zugriff Januar 2019.
38. Zangrillo, A., et al., *A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation*. Critical Care and Resuscitation, 2013. **15**(3): p. 172.
39. Murphy, D.A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications*. Transfus Med Rev, 2015. **29**(2): p. 90-101.
40. Lotz, C., N. Roewer, and R.M. Muellenbach, *[Cardiac support and replacement therapies]*. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther, 2016. **51**(9): p. 564-72.
41. Luyt, C.E., et al., *Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation*. Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 897-907.
42. Beck, L., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults - Variants, Complications during Therapy, and the Role of Radiological Imaging*. Rofo, 2017. **189**(2): p. 119-127.
43. Toomasian, J.M. and R.H. Bartlett, *Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century*. Perfusion, 2011. **26**(1): p. 5-6.
44. Leverett, L., et al., *Red blood cell damage by shear stress*. Biophysical journal, 1972. **12**(3): p. 257-273.
45. Foley, P.J., et al., *Limb ischemia during femoral cannulation for cardiopulmonary support*. J Vasc Surg, 2010. **52**(4): p. 850-3.
46. Bisdas, T., et al., *Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support*. Ann Thorac Surg, 2011. **92**(2): p. 626-31.
47. Ganslmeier, P., et al., *Percutaneous cannulation for extracorporeal life support*. Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **59**(2): p. 103-7.
48. Nasr, D.M. and A.A. Rabinstein, *Neurologic complications of extracorporeal membrane oxygenation*. Journal of Clinical Neurology, 2015. **11**(4): p. 383-389.
49. Mateen, F.J., et al., *Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation*. Arch Neurol, 2011. **68**(12): p. 1543-9.
50. Kasirajan, V., et al., *Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation*. Eur J Cardiothorac Surg, 1999. **15**(4): p. 508-14.
51. Grubb, R.L., et al., *The effects of changes in PaCO₂ cerebral blood volume, blood flow, and vascular mean transit time*. Stroke, 1974. **5**(5): p. 630-639.
52. Werner, C., *Physiology of cerebral blood flow*. European Journal of Anaesthesiology (EJA), 1998. **15**: p. 6-7.
53. Laffey, J.G. and B.P. Kavanagh, *Hypocapnia*. New England Journal of Medicine, 2002. **347**(1): p. 43-53.
54. Quarti, A., et al., *Effect of the adjunct of carbon dioxide during cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation*. Perfusion, 2013. **28**(2): p. 152-5.
55. Muellenbach, R.M., et al., *Effects of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cerebral oxygenation in hypercapnic ARDS*. Perfusion, 2014. **29**(2): p. 139-41.

8 Literaturverzeichnis

56. Kredel, M., et al., *Cerebral tissue oxygenation during the initiation of venovenous ECMO*. *Asaio j*, 2014. **60**(6): p. 694-700.
57. Jobsis, F.F., *Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. *Science*, 1977. **198**(4323): p. 1264-7.
58. Wolf, M., M. Ferrari, and V. Quaresima, *Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications*. *J Biomed Opt*, 2007. **12**(6): p. 062104.
59. Murkin, J.M., et al., *Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study*. *Anesth Analg*, 2007. **104**(1): p. 51-8.
60. Slater, J.P., et al., *Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery*. *The Annals of thoracic surgery*, 2009. **87**(1): p. 36-45.
61. Schön, J., H. Paarmann, and M. Heringlake, *Zerebrale oxymetrie*. *Der Anaesthesist*, 2012. **61**(11): p. 934-940.
62. Zingler, V.C., et al., *Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest*. *European neurology*, 2003. **49**(2): p. 79-84.
63. Royds, J.A., et al., *Enolase isoenzyme distribution in the human brain and its tumours*. *The Journal of pathology*, 1982. **137**(1): p. 37-49.
64. Thomke, F., *Assessing prognosis following cardiopulmonary resuscitation and therapeutic hypothermia-a critical discussion of recent studies*. *Dtsch Arztebl Int*, 2013. **110**(9): p. 137-43.
65. Zandbergen, E., et al., *Prediction of poor outcome within the first 3 days of postanoxic coma*. *Neurology*, 2006. **66**(1): p. 62-68.
66. Schoerhuber, W., et al., *Time Course of Serum Neuron-Specific Enolase. A Predictor of Neurological Outcome in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest*, 1999. **30**(8): p. 1598-1603.
67. Tiainen, M., et al., *Serum Neuron-Specific Enolase and S-100B Protein in Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia*. *Stroke*, 2003. **34**(12): p. 2881-2886.
68. Stammet, P., et al., *Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33 degrees C and 36 degrees C*. *J Am Coll Cardiol*, 2015. **65**(19): p. 2104-14.
69. Council, R., *Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest (new abridged version) The Utstein Style*. *Br Heart J*, 1992. **67**: p. 325-33.
70. Le Gall, J.-R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. *Jama*, 1993. **270**(24): p. 2957-2963.
71. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. *Critical care medicine*, 1985. **13**(10): p. 818-829.
72. Xie, A., et al., *Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017.
73. Lorusso, R., et al., *In-hospital neurologic complications in adult patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the Extracorporeal Life Support Organization Registry*. *Critical care medicine*, 2016. **44**(10): p. e964-e972.
74. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2. Auflage ed. 1988, Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates.

8 Literaturverzeichnis

75. Mitteldruck, A., A. Weyland, and F. Grüne, *Intraoperative hypotension—update on pathophysiology and clinical implications*. 2013.
76. Edmonds, H.L., Jr., B.L. Ganzel, and E.H. Austin, 3rd, *Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2004. **8**(2): p. 147-66.
77. Finnerty Jr, F.A., L. Witkin, and J.F. Fazekas, *Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension*. *Journal of clinical Investigation*, 1954. **33**(9): p. 1227.
78. Grocott, H.P., *Avoid hypotension and hypoxia: an old anesthetic adage with renewed relevance from cerebral oximetry monitoring*. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 2011. **58**(8): p. 697-702.
79. Joshi, B., et al., *Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass*. *Anesthesia and analgesia*, 2012. **114**(3): p. 503.
80. Floyd, T.F., et al., *Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA*. *Journal of applied physiology*, 2003. **95**(6): p. 2453-2461.
81. Pearce, W.J., *Mechanisms of hypoxic cerebral vasodilatation*. *Pharmacology & therapeutics*, 1995. **65**(1): p. 75-91.
82. Burchardi, H., et al., *Therapie der Oxygenierungsstörung*, in *Die Intensivmedizin*, H. Burchardi, et al., Editors. 2011, Springer: Berlin. p. 986.
83. Denault, A., A. Deschamps, and J.M. Murkin. *A proposed algorithm for the intraoperative use of cerebral near-infrared spectroscopy*. in *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2007. Sage Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
84. Yoshitani, K., et al., *Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements*. *Anesthesiology*, 2007. **106**(3): p. 458-62.
85. Kramer, A.H. and D.A. Zygun, *Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care*. *Critical Care*, 2009. **13**(3): p. R89.
86. Hare, G.M., et al., *Anemia and cerebral outcomes: many questions, fewer answers*. *Anesthesia & Analgesia*, 2008. **107**(4): p. 1356-1370.
87. Korosue, K. and R.C. Heros, *Mechanism of cerebral blood flow augmentation by hemodilution in rabbits*. *Stroke*, 1992. **23**(10): p. 1487-1492.
88. Todd, M.M., et al., *Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content*. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1994. **267**(5): p. H2025-H2031.
89. Pollock, J., et al., *Hypercapnia-induced cerebral hyperperfusion: an underrecognized clinical entity*. *American journal of neuroradiology*, 2009. **30**(2): p. 378-385.
90. Reivich, M., *Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics*. *American Journal of Physiology--Legacy Content*, 1964. **206**(1): p. 25-35.
91. Fujishima, M., et al., *The relation between cerebral oxygen consumption and cerebral vascular reactivity to carbon dioxide*. *Stroke*, 1971. **2**(3): p. 251-257.
92. Lassen, N., *Brain extracellular pH: the main factor controlling cerebral blood flow*. 1968, Taylor & Francis.
93. Burchardi, H., et al., *Puffersysteme*, in *Die Intensivmedizin*, H. Burchardi, et al., Editors. 2011, Springer: Berlin. p. 752-753.
94. Warner, D.S., D.M. Turner, and N.F. Kassell, *Time-dependent effects of prolonged hypercapnia on cerebrovascular parameters in dogs: acid-base chemistry*. *Stroke*, 1987. **18**(1): p. 142-149.
95. POSNER, J.B., A.G. SWANSON, and F. PLUM, *Acid-base balance in cerebrospinal fluid*. *Archives of neurology*, 1965. **12**(5): p. 479-496.

8 Literaturverzeichnis

96. Liem, K.D., et al., *The influence of arterial carbon dioxide on cerebral oxygenation and haemodynamics during ECMO in normoxaemic and hypoxaemic piglets*. Acta Anaesthesiol Scand Suppl, 1995. **107**: p. 157-64.
97. Glenn, T.C., et al., *Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism*. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2003. **23**(10): p. 1239-1250.
98. Patet, C., et al., *Cerebral Lactate Metabolism After Traumatic Brain Injury*. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016. **16**(4): p. 31.
99. Brodie, D. and M. Bacchetta, *Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(20): p. 1905-1914.
100. Zangrillo, A., et al., *A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation*. Crit Care Resusc, 2013. **15**(3): p. 172-8.
101. Guarracino, F., *Cerebral monitoring during cardiovascular surgery*. Current Opinion in Anesthesiology, 2008. **21**(1): p. 50-54.
102. Wong, J.K., et al., *Cerebral and lower limb near-infrared spectroscopy in adults on extracorporeal membrane oxygenation*. Artif Organs, 2012. **36**(8): p. 659-67.
103. Floerchinger, B., et al., *Neuron-specific enolase serum levels predict severe neuronal injury after extracorporeal life support in resuscitation*. Eur J Cardiothorac Surg, 2014. **45**(3): p. 496-501.
104. Daubin, C., et al., *Serum neuron-specific enolase as predictor of outcome in comatose cardiac-arrest survivors: a prospective cohort study*. BMC cardiovascular disorders, 2011. **11**(1): p. 1.
105. Bembea, M.M., et al., *Plasma Biomarkers of Brain Injury as Diagnostic Tools and Outcome Predictors After Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Crit Care Med, 2015. **43**(10): p. 2202-11.
106. Risnes, I., et al., *Cerebral outcome in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation*. The Annals of thoracic surgery, 2006. **81**(4): p. 1401-1406.
107. Fagnoul, D., A. Combes, and D. De Backer, *Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*. Current opinion in critical care, 2014. **20**(3): p. 259-265.
108. Koster, R.W., et al., *European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 2. Adult basic life support and use of automated external defibrillators*. Resuscitation, 2010. **81**(10): p. 1277-1292.
109. Debatty, G., et al., *Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis*. Resuscitation, 2017. **112**: p. 1-10.
110. Jung, C., et al., *Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation*. Clin Res Cardiol, 2016. **105**(3): p. 196-205.
111. Ryu, J.-A., et al., *Predictors of neurological outcomes after successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*. BMC anesthesiology, 2015. **15**(1): p. 26.
112. Kilgannon, J.H., et al., *Association between arterial hyperoxia following resuscitation from cardiac arrest and in-hospital mortality*. Jama, 2010. **303**(21): p. 2165-2171.
113. Hayes, R., K. Shekar, and J. Fraser, *Is hyperoxaemia helping or hurting patients during extracorporeal membrane oxygenation? Review of a complex problem*. Perfusion, 2013. **28**(3): p. 184-193.
114. Group, S.-K.S., *Relationship between the hemoglobin level at hospital arrival and post-cardiac arrest neurologic outcome*. The American journal of emergency medicine, 2012. **30**(5): p. 770-774.
115. Lee, S.W., et al., *Prognostic indicators of survival and survival prediction model following extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with sudden refractory cardiac arrest*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 87.

8 Literaturverzeichnis

116. Kolla, S., et al., *Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure*. Ann Surg, 1997. **226**(4): p. 544-64; discussion 565-6.
117. Cardarelli, M.G., A.J. Young, and B. Griffith, *Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies*. ASAIO journal, 2009. **55**(6): p. 581-586.
118. Saito, S., et al., *Is extracorporeal life support contraindicated in elderly patients?* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(1): p. 140-5.
119. Combes, A., et al., *Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock*. Critical care medicine, 2008. **36**(5): p. 1404-1411.
120. Hemmila, M.R., et al., *Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults*. Annals of surgery, 2004. **240**(4): p. 595.
121. Saito, S., et al., *Is extracorporeal life support contraindicated in elderly patients?* The Annals of thoracic surgery, 2007. **83**(1): p. 140-145.
122. Brogan, T.V., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database*. Intensive Care Med, 2009. **35**(12): p. 2105-14.
123. JingwenLi, et al., *Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult patients: predictors of mortality*. Perfusion, 2009. **24**(4): p. 225-230.
124. Fischer, S., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry*. The Journal of heart and lung transplantation, 2007. **26**(5): p. 472-477.
125. Massetti, M., et al., *Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest*. The Annals of thoracic surgery, 2005. **79**(1): p. 178-183.

Danksagung

Am Ende möchte ich allen Menschen danken, die zum Gelingen meiner Promotionsarbeit beigetragen haben.

Zuerst möchte ich hierbei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ralf Michael Muellenbach für die Überlassung des Themas und die gute, vertrauensvolle Betreuung vor Ort bedanken. Durch regelmäßigen gegenseitigen Austausch konnte ich meine eigenen Ideen und Vorschläge sehr gut in das gemeinsame Vorhaben miteinbringen und erhielt ständig Rückmeldung über die von mir erhobenen Daten und deren Auswertung.

Großer Dank gilt auch Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Markus Kredel für die hervorragende Betreuung und Unterstützung sowohl während der Studienplanung, der Datenerhebung als auch während der Auswertungsphase. Durch seine bereits große Erfahrung in der Durchführung von Studien, konnte er mir bei sämtlicher Problematik Hilfestellung geben und trug somit außerordentlich zum Gelingen der Promotionsarbeit bei.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesiologie und besonders der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Würzburg für die Unterstützung meiner Arbeit auf Station danken. Mein Dank gilt hier insbesondere Herrn Dr. Kobelt, der mich in das Patientendatenmanagementprogramm einarbeitete und für technische Fragestellungen jederzeit zur Verfügung stand. Ebenso danke ich Herrn Jany-Waibel der Firma Covidien/Medtronic für die kompetente Betreuung bei der Erhebung und Auswertung der Daten der NIRS Monitore.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meinen Eltern und bei meiner Schwester bedanken, die mich über all die Jahre hinweg unterstützt und begleitet haben und mir vor allem in schwierigen Situationen den notwendigen Rückhalt gegeben haben, um durchzuhalten und nicht den Mut zu verlieren.