Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

(Direktor: Prof. Dr. med. J. Cremer)

im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Die Bedeutung des Einsatzes von extrakorporalen Unterstützungssystemen in der modernen Medizin

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Hendrik Antonius Igelmann

aus Dortmund

Kiel, 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med Assad Haneya

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Matthias Grünewald

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2019

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 12.09.2019

gez.: Prof. Dr. med. Johann Roider

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhalt

1. Einleitung 1

1.1 Die extrakorporale Membranoxygenierung 2

1.2 ARDS 14

1.3 Kardiogener Schock 20

2. Methoden und Patienten 24

2.1 Einschlusskriterien 25

2.2 Ausschlusskriterien 25

2.3 Erfasste Parameter 26

2.4 Statistische Auswertung 29

2.5 Verwendete Systeme zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung 30

2.6 Indikationsstellung und Implantation 37

2.7 Fragestellung 40

3. Ergebnisse 41

3.1 ECLS 41

3.2. ECMO 50

4. Diskussion der Studienergebnisse 60

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign 60

4.2 Einordnung der erhobenen prognostischen Parameter 75

4.3. Limitationen und Zusammenfassung 98

5. Anhang 101

5.1 Literaturverzeichnis 101

5.2 Tabellenverzeichnis 109

5.3 Abbildungsverzeichnis 109

5.4 Ethikantrag 111

5.5 Akademischer Lebenslauf 112

5.6 Veröffentlichungen 113

5.7 Abkürzungen 115

6. Danksagung 117

1. Einleitung

In der vorliegenden Studie wird eine Analyse aller Patienten, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel in den Jahren 2008 bis 2015 mit Hilfe perkutaner extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) therapiert wurden, vorgenommen. Gebräuchliche klinische Begriffe sind ECMO (extrakorporale Membranoxygenierung) und ECLS (Extracorporeal Life Support). Die Indikation für die Implantation einer ECMO ist ein konventionell therapierefraktäres ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) und für die Implantation einer ECLS ein konventionell therapierefraktärer kardiogener Schock. Beide Erkrankungen weisen trotz der technischen und medikamentösen Fortschritte in ihrer jeweiligen konventionellen Behandlung weiterhin eine hohe Mortalität auf. Für Patienten, bei denen die konventionellen Therapieansätze keine suffiziente Stabilisierung bewirken, besteht inzwischen die Möglichkeit eines Therapieversuchs mittels ECMO/ECLS.

1.1 Die extrakorporale Membranoxygenierung

1.1.2 Historie der extrakorporalen Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist ein Verfahren, bei dem, ein sich außerhalb des Patientenkörpers befindliches Gerät, den Kreislauf oder nur den Gasaustausch für einen kritisch kranken Patienten teilweise oder komplett übernimmt. Typische Einsatzgebiete sind das Versagen von Lunge (z.B. ARDS), Herz (z.B. kardiogener Schock) oder kombinierter Funktionsverlust beider genannter Organe. Die extrakorporalen Membranoxygenierungssysteme ähneln in ihrer Grundfunktion den Herz-Lungen-Maschinen, die in der Herzchirurgie Anwendung finden. Die Herz-Lungen-Maschine sorgt für einen ausreichend hohen Blutfluss (Herzfunktion) und einen guten Gasaustausch (Lungenfunktion) beim Patienten. Hierfür muss dem Patientenkörper durch eine großlumige Kanüle Blut entnommen werden (Outflow), extrakorporal der Gasaustausch durchgeführt werden und schließlich durch eine weitere Kanüle rückgeführt werden (Inflow). Je nach System und Kanülierung kann die Herzfunktion und/ oder die Lungenfunktion kontrolliert werden. Wichtiges Unterscheidungsmerkmal ist die Möglichkeit, die Kanülierung für die ECMO/ECLS in Seldinger-Technik perkutan durchführen zu können, während die Anlage einer Herz-Lungen-Maschine mittels Thorakotomie vorgenommen wird.

Die Initialzündung für die Entwicklung heutiger Apparate zur extrakorporalen Oxygenierung des Blutes erfolgte im Jahre 1953. Nach mehr als zwanzigjähriger

Forschung im Bereich der extrakorporalen Oxygenierung gelang es Gibbon einen Vorhofseptumdefekt operativ und unter Zuhilfenahme der ersten Herz-Lungen-Maschine zu therapieren (Gibbon, 1954).

Es glückte Gibbon jedoch nicht, diesen Erfolg zu wiederholen, da sich vielfältige Komplikationen, wie Hämolysen, Blutungen oder Embolien bei der Anwendung seiner Maschine ergaben.

Erst die Entwicklung eines Membran- statt des durch Gibbon genutzten Scheibenoxygenators, stieß in den 1960er Jahren die Tür zu heute gebräuchlichen Modellen von Herz-Lungen-Maschinen auf (Bartlett et al., 1969). 1972 behandelte Hill einen 24-jährigen Patienten nach stumpfem Thoraxtrauma und konsekutivem respiratorischen Versagen (shock-lung-syndrome) mit extrakorporaler Membranoxigenierung. Der Einsatz einer Bramson-Membran in der Herz-Lungen-Maschine ermöglichte eine Senkung der Beatmungsdrücke bei gleichzeitigem Anstieg des Sauerstoff-Partialdruckes. Nach 75 Stunden konnte die extrakorporale veno-arterielle Perfusion bei seinem stabilisierten Patienten beendet werden. Zum ersten Mal war erfolgreich eine ECMO verwendet worden (Hill et al., 1972).

Unter Leitung der National Institutes of Health wurde eine randomisierte prospektive Multicenter-Studie begonnen, in der die konventionelle (Beatmungs-) Therapie des ARDS mit einer zusätzlichen Applikation veno-arterieller ECMO-Verfahren verglichen wurde. Nachdem 90 Patienten eingeschlossenen waren, wurde die Studie

abgebrochen, da sich keine Vorteile der ECMO-Behandlung ergaben (Zapol et al., 1979).

1986 veröffentlichte Gattinoni eine nicht kontrollierte Studie mit 43 mittels einer ECMO behandelter ARDS-Patienten, die erstmals den Wert des Verfahrens unter Beweis stellte. Gattinonis Ansatz bestand darin, mit Hilfe veno-venöser extrakorporaler Elimination von Kohlenstoffdioxid bei niedrigen Beatmungsdrücken und niedriger Beatmungsfrequenz, die Lungen ruhen zu lassen. Die Sauerstoffaufnahme erfolgte dabei trotzdem in der weitestgehend stillgelegten Lunge. 21 seiner Patienten (entsprechend 48,8%) überlebten die Prozedur, was einen erheblichen Nutzen der ECMO-Therapie bedeutete. Die erwartete Mortalitätsrate seiner Patienten hatte bei konservativem Therapieschema 90% betragen (Gattinoni et al., 1986).

Gattinonis $ECCO_2R$+LFPPV-Therapieansatz (=Extracorporeal CO_2 Removal + Low Frequency Positive Pressure Ventilation) wurde im Jahre 1994 von Morris et. al auf die Probe gestellt. Ein Vergleich mit konventioneller maschineller Beatmung erbrachte keinen signifikanten Vorteil der $ECCO_2R$+LFPPV-Therapie. Die Überlebensraten betrugen in der randomisierten und kontrollierten Studie 42% bei konventioneller Behandlung sowie 33% mit extrakorporalem Ansatz (Morris et al., 1994). Die Autoren empfahlen daher für die Therapie des ARDS auf extrakorporale Unterstützung zu verzichten.

Die mittels Heparin erfolgte systemische Antikoagulation führte in dieser Studie zu hohen Komplikations- sowie Mortalitätsraten des $ECCO_2R$+LFPPV-Schemas. Es wurden vermehrt Hämorrhagien beschrieben. Bei Durchführung einer Operation bei

antikoagulierten Patienten berichtete Uziel von blutungsassoziierten Todesfällen in mehr als 70% der Eingriffe (Uziel et al., 1986). Ein wichtiger Beitrag zur Senkung der Blutungshäufigkeit war 1983 geglückt (Larm et al., 1983). Es wurden heparinbeschichtete Polyethylenoberflächen entwickelt, die 1987 von Bindslev et. al erstmals bei einer Patientin mit akutem Lungenversagen genutzt wurden (Bindslev et al., 1987). Die beschichteten und somit weniger thrombogenen Bestandteile der extrakorporalen Zirkulation bewirkten deutlich niedrigere erforderliche Heparindosen. Infolgedessen nahm das Risiko für Blutungskomplikationen, auch bei potentiell nötigen Operationen, ab.

Höhere Überlebensraten bei Patienten mit schweren Fällen von ARDS sind seitdem bei extrakorporaler Unterstützung dokumentiert worden (Mols et al., 2000). Der erste Nachweis einer verbesserten Wirksamkeit von ECMO-Applikation gegenüber einer konventionellen Atmungstherapie gelang schließlich bei einer Gruppe von Neugeborenen mit ARDS im Jahre 1996 (Group, 1996).

In der von 2001 bis 2009 im Vereinigten Königreich durchgeführten CESAR-Studie wurden 180 Patienten mit schwerem, jedoch potentiell reversiblen ARDS in zwei randomisiert zusammengesetzte Gruppen (à je 90 Patienten) aufgeteilt. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten eine konventionelle Therapie mittels mechanischer Ventilation. 47% der Patienten erreichten den primären Endpunkt von sechsmonatigem behinderungsfreiem Überleben. Dagegen erzielten die britischen Ärzte um Peek unter ECMO-Einsatz eine Rate von 63% behinderungsfreier Patienten sechs Monate nach Randomisierung in der Testgruppe (Peek et al., 2009). Somit

wurde eine erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten, die bei schwerem ARDS mit ECMO anstelle konventioneller mechanischer Ventilation therapiert werden, belegt. Kritikpunkt an der Studie war dabei, dass die Patienten der Kontrollgruppe nicht ausnahmslos nach lungenprotektiven Beatmungsschemata versorgt, sowie an Krankenhäusern therapiert wurden, die keinen Standard der Maximalversorgung gewährleisten konnten. Die Patienten der ECMO-Gruppe erfuhren hingegen in einem hochspezialisierten Zentrum eine weitestgehend standardisierte Behandlung. Im Jahr 2011 veröffentlichten Noah und Kollegen ihre Ergebnisse bezüglich des ECMO-Einsatzes während der H1N1-Pandemie im Winter 2009/2010. Sie hatten eine Kohorte von 80 Patienten, die für eine ECMO-Behandlung vorgesehen waren mit anderen H1N1-PatientInnen, die keine extrakorporale Therapie erhalten sollten, im Hinblick auf ihre Mortalität gepaart und verglichen. In der Paarung nach Einzelfall wurde bei 59 gefundenen Paaren eine Mortalität von 23,7% für ECMO-Patienten und 52,5% für konventionell behandelte Patienten beschrieben. Zwei weitere Methoden der Paarbildung mit jeweils 75 Paaren, ergaben eine Mortalität von 24% (PropensityScore Matching) beziehungsweise 24% (GenMatch Matching) in der ECMO-Gruppe gegenüber 46,7% und 50,7% Mortalität bei herkömmlicher Therapie (Noah et al., 2011).

Heutzutage werden für den ECMO-Einsatz in der Regel Polymethylpenten-Oxygenatoren verwendet, die durch biokompatible Hohlfasersysteme weniger schädlich auf die zellulären Blutbestandteile einwirken und dadurch Blutungskomplikationen sowie Transfusionsbedarf senken (Khoshbin et al., 2005).

Des Weiteren sind in modernen ECMO-Geräten Zentrifugalpumpen gebräuchlich, da diese als Fortschritt gegenüber den Rollerpumpen eine Reduktion der Blutzelltraumatisierung erreichen (Steinbrueckner et al., 1995). Wie die Schlauchsysteme, sind in den gegenwärtigen ECMO-Apparaten auch die Pumpen und Oxygenatoren mit heparinbeschichteten Oberflächen versehen. Daher kann selbst auf eine moderate systemische Antikoagulation in bestimmten Situationen verzichtet werden, beziehungsweise bieten sich moderne extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme auch als Therapieoption für bislang wegen zu hoher Blutungsneigung kontraindizierter Erkrankungen an. So sind polytraumatisierte Patienten mit sowohl hämorrhagischem Schock als auch ARDS bereits erfolgreich mit veno-venöser und veno-arterieller ECMO ohne systemische Antikoagulation behandelt worden (Arlt et al., 2010) (Muellenbach et al., 2011) .

Ein weiterer Schritt in der Entwicklung der extrakorporalen Membranoxygenierungssystemen liegt in ihrer zunehmenden Miniaturisierung. So sind inzwischen Systeme gängig, die mit einem Gesamtgewicht von ca. zehn Kilogramm und der Möglichkeit des 90-minütigen Batteriebetriebs den Patiententransport kritisch Kranker intra- und interhospital erlauben (Haneya et al., 2012b).

1.1.2 Aufbau und Indikationen des extrakorporalen Membranoxygenierungssystems

Die Wahl des Systems hängt vor allem von der zugrunde liegenden Erkrankung des Patienten ab. Grundsätzlich sind zwei Therapieziele voneinander zu unterscheiden:

- Unterstützung der Herzfunktion (evtl. inkl. Lungenunterstützung)
- Unterstützung der Lungenfunktion

Ist das Problem des Patienten hauptsächlich kardialer Natur (z.B. kardiogener Schock), so werden ausschließlich veno-arterielle Verfahren der Kreislaufunterstützung eingesetzt. Diese werden auch als ECLS (Extracorporeal Life Support) bezeichnet.

Bei respiratorischem Versagen kann je nach Bedarf und Herzfunktion veno-venös (v.v.-ECMO), arterio-venös (a.v.-ECMO) oder veno-arteriell (v.a.-ECMO/ECLS) kanüliert werden. Der eigentliche Oberbegriff ECMO wird dabei inzwischen vor allem für die veno-venösen Systeme verwendet. Abbildung 1 illustriert die unterschiedlichen Kanülierungsmöglichkeiten in Abhängigkeit von der jeweiligen Erkrankung.

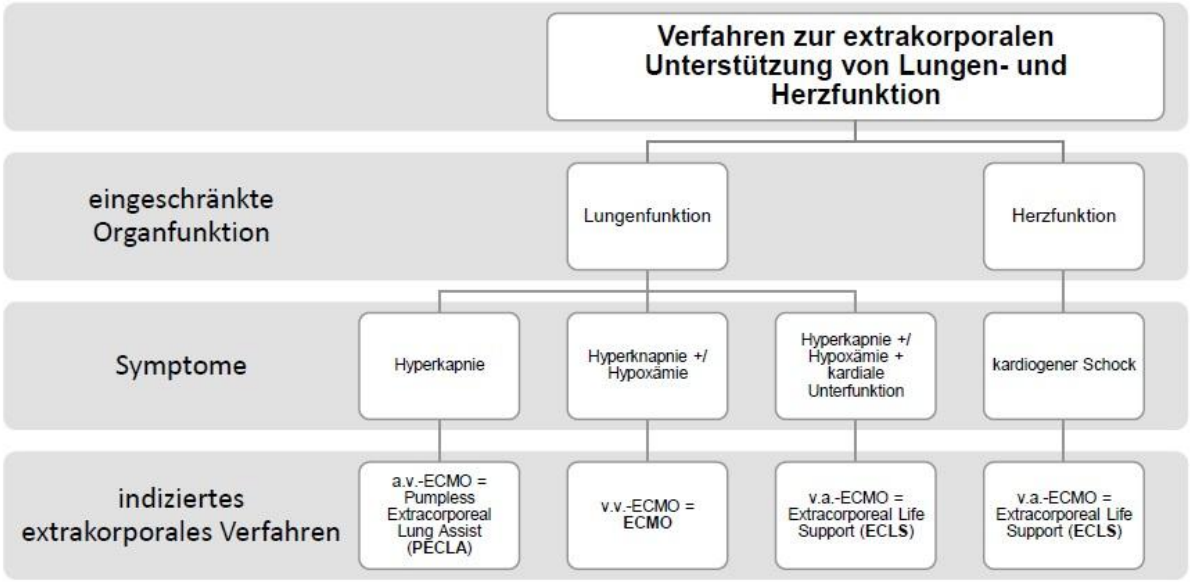

Abbildung 1. Auswahl des geeigneten Unterstützungsverfahrens nach (K. Pilarczyk 2013)

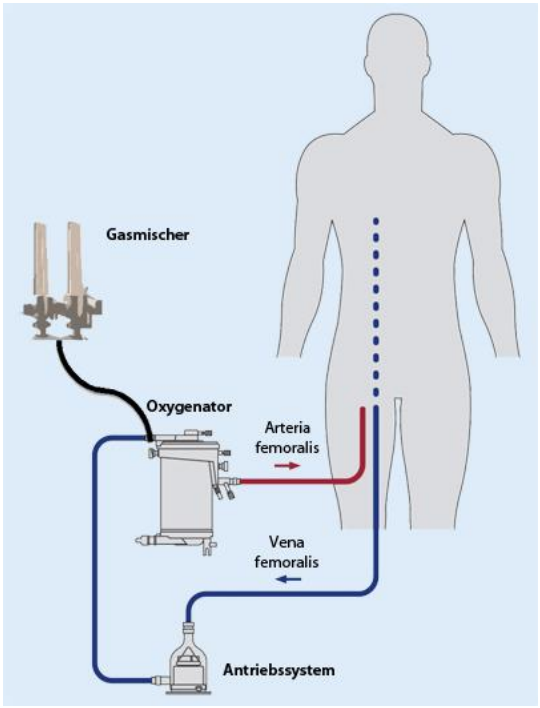

Abbildung 2. Aufbau einer veno-arteriellen ECMO/ECLS(D. Lunz, 2014)

Bestandteile eines Systems sind Entnahme- und Rückgabekanülen mit zugehörigem Schlauchsystem, eine Blutpumpe mit Steuereinheit sowie der Membranoxygenator mit Wärmetauscher. Die Kanülierung der Patienten erfolgt meist perkutan in Seldinger-Technik. Es gibt jedoch auch Möglichkeiten, die Kanülen intraoperativ, beispielsweise bei thorakotomierten Patienten, einzuführen. Diese Methode wird unter anderem genutzt, um Patienten für die postoperative Phase nach einem kardiochirurgischen Eingriff zu stabilisieren oder um die Zeit bis zu einer Herztransplantation zu überbrücken (Riley et al., 2009). Bei dem veno-venösen und veno-arteriellen Aufbau wird venöses Blut über einen großlumigen Zugang in der Vena cava gewonnen. Dafür werden entweder die Vena femoralis (v.v.-ECMO und v.a.-ECMO) oder die Vena jugularis interna (v.v.-ECMO) punktiert und ein Katheter bis in die Hohlvene

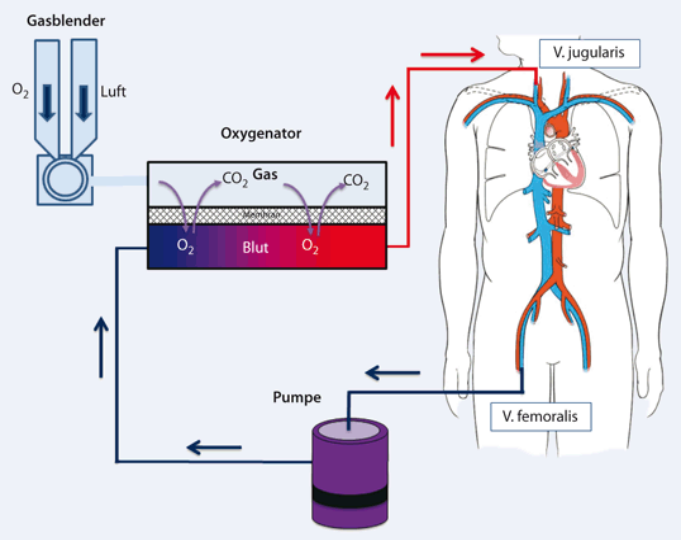

Abbildung 3. Aufbau einer veno-venösen ECMO (K. Pilarczyk 2013)

vorgeschoben. Das Blut wird durch die Blutpumpe aktiv angesaugt und dem Oxygenator zugeleitet. Hier wird das Blut decarboxyliert und wenn nötig oxygeniert.

Die Blutrückführung gelingt jeweils über etwas kleinere Katheter. Bei der v.v.-ECMO wird eine Kanülierung der Vena femoralis oder der Vena jugularis interna vorgenommen. Der Kreislauf der v.-v.-ECMO wird in Abbildung 3 dargestellt. Für die Rückführung bei v.a.-ECMO/ECLS wird in der Regel die Arteria femoralis oder die Arteria subclavia genutzt ((ELSO), 2013a). Siehe hierzu Abbildung 2.

Im Unterschied zur v.v.-ECMO und zum ECLS wird für die a.v.-ECMO keine Blutpumpe benötigt (Abbildung 4). Man bedient sich der Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem System um einen ausreichenden Blutfluss über den Oxygenator zu erhalten. Die a.v.-ECMO wird daher auch als Pumpless Extracorporeal Lung Assist = PECLA (pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung) bezeichnet. Punktiert werden hier zur Ableitung des Blutes die Arteria femoralis und zur Rückführung die Vena femoralis oder die Vena jugularis interna. Allerdings ist dieses System aufgrund der, für einen ausreichenden Blutfluss über den Oxygenator benötigten arteriellen Mitteldrücke, ausschließlich bei Patienten mit guter Herzfunktion einsetzbar. Dieses System findet Anwendung bei hyperkapnischem Lungenversagen, da es eine gute Decarboxylierungsleistung aufweist. Abbildung 4 zeigt fotographisch den Aufbau einer a.-v.-ECMO. Bei hypoxämischem Lungenversagen muss jedoch, um eine ausreichende Oxygenierung sicherzustellen, auf eine ECMO (v.v.-ECMO) zurückgegriffen werden. Großer Vorteil der PECLA ist die Verkleinerung der extrakorporalen Oberflächen, die in Blutkontakt treten. Außerdem führt der Verzicht auf eine Blutpumpe zum Fehlen pumpenbedingter Nebenwirkungen, wie Gerinnungsstörungen (Floerchinger et al., 2010).

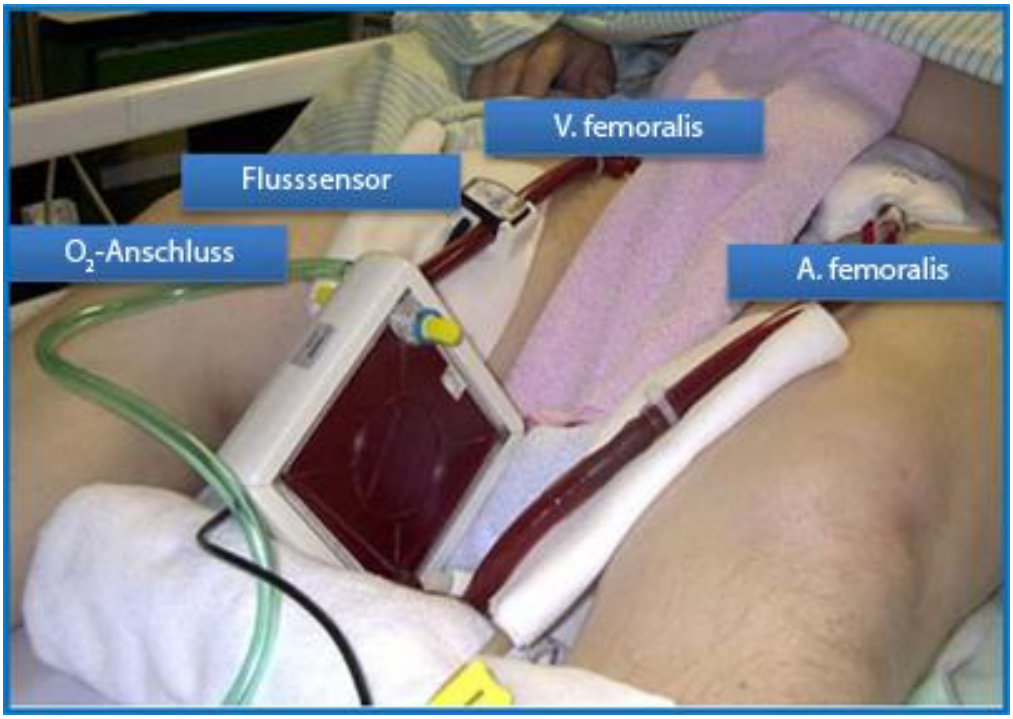

Abbildung 4. Aufbau einer PECLA (K. Pilarczyk 2013)

Systeme zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung bieten also vielversprechende und flexible Möglichkeiten zur therapeutischen Betreuung schwerstkranker Patienten, welche aber noch der weiteren Erforschung bedürfen.

1.1.3 Typische Komplikationen extrakorporaler Unterstützungssysteme

Aufgrund der Invasivität der extrakorporalen Unterstützungssysteme sind bestimmte Komplikationen unter laufender Therapie vermehrt beobachtet worden.

Die Komplikationen werden allgemein in drei Kategorien ECMO-/ECLS-bedingter Komplikationen eingeteilt: (1) vaskuläre Komplikationen, (2) mechanische Komplikationen, (3) systemische Komplikationen. In Tabelle 1 werden typische ECMO-/ECLS-bedingte Komplikationen aufgeführt.

Tabelle 1: Typische Komplikationen von ECMO und ECLS nach (David et al., 2016)

Typische ECMO-/ECLS-bedingte Komplikationen	
Komplikation	**Empfehlung**
Vaskulär	
• Gefäßverletzung, Blutung	• Manuelle Blutstillung, ggf. Operation
• venös: Thrombose (Luft-) Embolie	• Therapeutische Antikoagulation
• arteriell: Ischämie, Kompartment-Syndrom, Embolie	• Antegrade Beinperfusion, ggf. Faszienspaltung
Mechanisch	
• Membran-Clotting, Systemgerinnsel	• Monitoring alle 8h, ggf. Systemwechsel
• Plasma-Leckage des Oxygenators	• Systemwechsel
• Hämolyse, Thrombozytopenie	• Pumpenumdrehung reduzieren/ Schlauchleitungen überprüfen
• Überhitzung des Turbinenantriebs	• Ersatz
• Diskonnektion und Kanülendislokation	• Manuelle Blutstillung, ggf. Operation, Neuanlage
• Infektionen	• Antiinfektive Therapiestrategien
• Rezirkulation (nur bei v.v.-Kanülierung)	• Kanülenposition korrigieren
Systemisch	
• Hyperfibrinolyse, erworbenes vWF-Syndrom	• Tranexamsäure, bei vitaler Blutung Faktor-VIII-Konzentrat
• Thrombozytopenie	• Monitoring, ggf. Substitution
• Aktivierung von Inflammationskaskaden	• Ggf. Zytokin-Adsorber (z. B. CytoSorb®)
• Erhöhtes HIT-Risiko (möglicherweise)	• Monitoring, Argatroban
• Sepsis	• Antiinfektive Therapie
Abkürzungen: ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung, ECLS – Extracorporeal Life Support, HIT – Heparin-induzierte-Thrombozytopenie, v.v. – veno-venös, vWF-Syndrom – von-Willebrand-Faktor-Syndrom,	

Weiterhin liegen bei Patienten mit ECMO-/ECLS-Therapie hohe Raten von Pneumonien, Nierenversagen oder Sepsis vor (Zangrillo et al., 2013).

1.2 ARDS

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist eine akut lebensbedrohliche Erkrankung der Lunge, die trotz modernster Therapieansätze noch mit einer hohen Mortalität von 49,4% - 57,9% einhergeht (Brun-Buisson et al., 2004). Es ist zwar eine seltene Erkrankung (1,5 - 88,6 Fälle/ 100000 Einwohner/Jahr), wird jedoch aufgrund der hohen Mortalität bei ihrem Auftreten weiterhin wissenschaftlich untersucht um ein tiefergehendes Verständnis der Pathomechanismen zu erlangen sowie bessere Therapieansätze zu entwickeln. Die Erstbeschreibung nahmen Ashbaugh und seine Mitarbeiter im Jahre 1967 vor. Sie hatten zwölf beatmete Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen unterschiedlicher Genese beobachtet. Die Patienten teilten trotz ihrer unterschiedlichen Genese einen Symptomkomplex aus schwerer Dyspnoe, progredienter respiratorischer Insuffizienz, sauerstoffrefraktärer Zyanose, diffus-alveolären Infiltraten im Röntgen-Thorax sowie verminderter pulmonaler Compliance. Dieser Symptomkomplex trug fortan den Namen ARDS (Ashbaugh et al., 2005). In den folgenden Jahren konnte sich jedoch keine einheitliche Definition für dieses Krankheitsbild etablieren, was die weitere Untersuchung erschwerte. Die Grundlagen für die heutige Sichtweise wurden in den Jahren 1988 und 1994 gelegt. Murray und Kollegen entwickelten ein Score-System, das anhand klinischer und radiologischer Parameter das Ausmaß einer Lungenverletzung und damit das Vorliegen eines ARDS anzeigen konnte (Murray et al., 1988). 1994 klassifizierte die AECC (American-European Consensus Conference) das ARDS als Erkrankung, welche aus dem akuten Auftreten von Hypoxämie (gemessen als Quotient aus

arteriellem Sauerstoffpartialdruck und Sauerstoff-Inspirationsfraktion [PaO_2 /FiO_2] = Horovitz-Quotient) bei gleichzeitiger bilateraler Infiltration im Thorax-Röntgenbild und Ausschluss eines linksatrialen Hypertonus besteht (Bernard et al., 1994).

Die AECC-Definition beinhaltete eine Unterteilung in ARDS und ALI (Acute Lung Injury). Die leichtere Form der pulmonalen Schädigung, die ALI, lag bei einem Horovitz-Quotienten <300mmHg vor. Erst ein Quotient <200mmHg entsprach einem ARDS. Darüber hinaus waren jeweils ein akuter Krankheitsbeginn (inkl. Dyspnoe, Zyanose), bilaterale pulmonale Infiltrate im Röntgenthorax sowie pulmonalarterielle Wedge-Drücke <18mmHg (oder ein Fehlen von anderen Anzeichen linkskardialer Hypertonie) für die Diagnosestellung vonnöten (Bernard et al., 1994). Diese Definition wurde sowohl von klinischer als auch von wissenschaftlicher Seite bereitwillig angenommen und half bei der Vermehrung des Wissens über die Krankheit immens. Ihr mangelte es jedoch an Genauigkeit in Bezug auf einige ihrer Kriterien. So wurde kritisiert, dass die Akuität des Krankheitsbeginns nicht eindeutig eingegrenzt war, PEEP-Niveaus nicht in die Berechnung des PaO_2/FiO_2-Quotienten einflossen, die Auswertung der Röntgenthorax-Aufnahmen zu stark untersucherabhängig war, keine Risikofaktoren berücksichtigt wurden, dass pulmonalarterielle Wedge-Drücke auch unabhängig von einem ARDS erhöht sein können, sowie die Unterteilung in ALI und ARDS. Sie bestand bis ins Jahr 2012, in dem sie durch die Berliner Definition abgelöst wurde.

Tabelle 2. Definitionen des ARDS (Bernard et al., 1994, Ranieri et al., 2012)

ARDS Definitionen		
	AECC Definition **1994**	**Berlin-Definition** **2012**
Beginn	akut	innerhalb einer Woche nach bekanntem klinischen Vorkommnis oder neuen oder verschlimmerten respiratorischen Symptomen
Thorax-Bildgebung	bilaterale diffuse Infiltrate im Thorax-Röntgen	bilaterale diffuse Infiltrate im Thorax-Röntgen oder CT
Ausschluss von kardialer Ursache/ Volumenüberschuss	empfohlene Methode: pulmonalarterieller Wedge-Druck ≤ 18mmHg	empfohlene Methode: Echokardiographie
Oxygenierungslevel **ALI non-ARDS** **ARDS** mild moderat schwer	 **PaO_2/FIO_2** ≤ 300mmHg ≤ 200mmHg - - -	 **PaO_2/FIO_2** - 300 mmHg – 201 mmHg 200 mmHg – 101 mmHg ≤ 100 mmHg bei PEEP/CPAP-Beatmung ≥5cmH_2O
Abkürzungen: ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome, AECC – American European Consensus Conference, CT – Computertomographie, ALI – Acute Lung Injury, PaO_2 – Sauerstoff-Partialdruck, FIO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion, PEEP – positive end-expiratory pressure, CPAP – continuous positive airway pressure		

Die Kritikpunkte wurden in einem erneuten Konsensusprozess evaluiert und schließlich durch eine Expertenkommission die heute gültige Definition des ARDS vorgenommen. Sie besteht aus folgenden vier Kategorien: (1) Beginn innerhalb einer Woche nach bekanntem klinischen Vorfall oder neuen oder verstärkten respiratorischen Symptomen; (2) bilaterale Verschattungen im Thorax-Röntgen oder -

CT, die nicht ausreichend durch lobären/pulmonalen Kollaps, Ergüsse oder Knotenbildung erklärt werden können; (3) respiratorisches Versagen, das nachweislich (empfohlenes Nachweisverfahren: Echokardiographie) nicht durch kardiales Versagen oder Volumenüberschuss entstanden ist; sowie (4) gesenkte Oxygenierungslevel.

Tabelle 3. Ätiologie des ARDS nach Ranieri (Ranieri et al., 2012)

Ätiologie des ARDS	
Primäre Lungenschädigung	**Sekundäre Lungenschädigung**
Pneumonie	Nicht-pulmonale Sepsis
Magensaftaspiration	SIRS/ nicht-kardiogener Schock
Inhalationstrauma	Polytrauma
Lungenkontusion	Schwere Verbrennungen
Pulmonale Vaskulitis	Akute Pankreatitis
Beinahe-Ertrinken	Drogenintoxikation
	UAW von Medikamenten
Abkürzungen: SIRS – Systemic inflammatory response syndrome; UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung	

Anhand der Oxygenierungslevel wird durch die Berlin-Definition die Schwere des ARDS bemessen. So liegt ein mildes ARDS bei einem PaO_2/FIO_2 zwischen 300mmHg und 200mmHg und CPAP/PEEP-Beatmung ≥5cmH_2O vor. Jeweils bei einem PEEP ≥ 5cmH^2O hat das moderate ARDS einen PaO_2/FIO_2 zwischen 200mmHg und 100mmHg beziehungsweise die schwere Form ≤ 100mmHg (Ranieri et al., 2012). Tabelle 2 stellt die AECC- und die Berlin-Definition des ARDS gegenüber.

Ursachen für den Ausbruch der Erkrankung können primär pulmonaler Natur sein oder systemische Auswirkung anderer Pathologien sein, also sekundär bedingt sein. Typische Risikofaktoren sind in Tabelle 3 dargestellt. Diffuser und hochgradiger

Schaden des Lungenparenchyms führt zu Störungen von Perfusion, Permeabilität sowie zur Gerinnung an den Alveolarwänden, zur Inaktivierung und konsekutivem Mangel von Surfactant sowie zu Fibrosierung. Der Verlauf ist triphasisch: (1) Anfangs bildet sich ein proteinreiches interstitielles Lungenödem, welches sich zu (2) einem alveolären Lungenödem entwickelt, das Atelektasen sowie die Bildung hyaliner Membranen auslöst und (3) in der proliferativen Phase mit irreversibler, fibrotischer Lungenschädigung mündet. Klinisch auffällig ist zu Beginn eine respiratorische Alkalose, die durch hyperventilatorische Kompensationsversuche der arteriellen Hypoxämie zu Stande kommt. Die Dyspnoe des Patienten dekompensiert im Verlauf weiter und es zeigt sich eine respiratorische Globalinsuffizienz.

Laut Cortes und Kollegen ist die Therapie von drei Faktoren abhängig: Dem frühzeitigen Erkennen der Erkrankung, der Elimination der Krankheitsursache sowie von maschineller Beatmung zur Sicherung einer ausreichenden Oxygenierung (Cortes et al., 2012). Wegen der Gefahr, beatmungsassoziierte Lungenschädigungen auszulösen (VILI = Ventilator induced lung injury), stellt die Beatmung von ARDS-Patienten eine besondere Herausforderung dar. Es werden lungenprotektive Beatmungsschemata genutzt und eine Lagerungstherapie der Patienten vorgenommen. Ziel ist es, mit niedrigen Tidalvolumina (~6ml/kg IBW; IBW = Ideales Körpergewicht (ARDS-Network, 2000)), niedrigem Spitzendruck (<30mbar) und moderaten PEEP-Werten eine ausreichende Oxygenierung (PaO_2 55mmHg bis 80mmHg; SaO_2 88% - 95%) zu erlangen (Briel et al., 2010). Dabei wird eine niedriggradige Hyperkapnie in Kauf genommen, solange die Oxygenierungslevel

ausreichend sind. Dieses Konzept wird als permissive Hyperkapnie bezeichnet und kann VILI verhindern, jedoch auch zu azidotischen pH-Entgleisungen führen (ARDS-Network, 2000). Weiterhin senkt eine spezielle Lagerung der Patienten, inklusive intermittierender Bauchlage, die Sterblichkeit der Patienten, da vermehrtes alveoläres Recruitment erreicht und gleichzeitig eine alveoläre Überblähung minimiert wird (Guerin et al., 2013). Weitere konservative Therapieoptionen umfassen eine Sedierung, die Gabe von Muskelrelaxantien (Papazian et al., 2010), Inhalationen mit NO (Rossaint et al., 2014) sowie optimiertes Flüssigkeitsmanagement (Martin et al., 2005, Wiedemann et al., 2006).

Für Patienten, bei denen es trotz Ausschöpfung maximaler, konservativer intensivtherapeutischer Maßnahmen nicht gelingt die Mortalitätswahrscheinlichkeit zu senken, ist eine ECMO-Therapie indiziert. Da es meist um einen ausschließlichen Ersatz der Lungenfunktion geht, wird bei ARDS oft eine v.v.-ECMO genutzt. Die ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) empfiehlt, eine Implantation bei einem Sterblichkeitsrisiko ≥50% zu erwägen und hält sie bei einem Risiko ≥80% für indiziert. Weitere Gründe für eine Implantation sind eine CO_2-Retention trotz mechanischer Beatmung mit Plateaudrücken >30cmH_2O, schwere Air-Leak-Syndrome, Intubationsbedarf bei einem Patienten, der für eine Lungentransplantation gelistet ist und plötzliches kardiales/respiratorisches Versagen ((ELSO), 2013b). Die Diskussion über den besten Zeitpunkt für eine Implantation ist aber noch nicht abgeschlossen (Brodie and Guerin, 2015, Combes and Ranieri, 2015, Roch and Papazian, 2015).

1.3 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist definiert durch einen primären, kritischen Einbruch der kardialen Pumpfunktion mit konsekutiver Minderperfusion der Organe bei Ausschluss nichtkardialer Ursachen (Adams et al., 2001). Die Prognose ist bei einer Mortalität von 45% bis >80% (je nach Moment des Eintretens des kardiogenen Schocks) sehr schlecht. Häufigster Auslöser für diese Schockform ist ein Myokardinfarkt (Hochman et al., 2000), jedoch können auch andere myogene (Myokarditis, Kardiomyopathie, etc.), mechanische (Herzklappenvitien, Papillarmuskelabrisse, etc.) oder rhythmologische (supraventrikuläre und ventrikuläre Arrhythmien, Bradykardien) Erkrankungen ursächlich sein. Die geminderte systolische und diastolische Herzfunktion (CI=Cardiac Index <1,8l/min/m², PCWP=Lungenkapillaren-Verschlussdruck >15mmHg) führen zu eingeschränkter Sauerstoffversorgung lebenswichtiger Organe. Vasokonstriktion und Flüssigkeitsretention erhöhen die Perfusion von Herz und Gehirn, dies jedoch auf Kosten einer Zentralisation. In der Peripherie und im Verlauf auch in zentralen Organen stellt sich ein anaerober Stoffwechsel ein. Die folgende Azidose und generalisierte Entzündungsreaktion verschlechtern die Durchblutungssituation und es kann zu einem MODS (Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom) kommen. Dieses ist durch die periphere Hypoperfusion mit beeinträchtigter Mikrozirkulation sowie die Ausbildung eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)/ einer Sepsis bedingt. Das Eintreten eines MODS

ist entscheidend für die schlechte Prognose des kardiogenen Schocks mitverantwortlich (Prondzinsky et al., 2010, Prondzinsky et al., 2012).

Der klinische Aspekt wird durch Zeichen der Minderdurchblutung dominiert: Periphere Hypoperfusion mit kalten Extremitäten, peripherer Zyanose und Oligurie/Anurie ist typisch. Außerdem können Verwirrtheitszustände und Lethargie als Anzeichen zentralnervöser Unterversorgung auftreten. Es besteht eine Hypotonie mit systolischen Blutdrücken <90mmHg über mehr als 90 Minuten, außerdem Tachykardien und Tachypnoe bei Dyspnoe. Die Diagnosestellung erfolgt anhand der typischen Klinik und der hämodynamischen Parameter Blutdruck, CI und PCWP. Die Abklärung möglicher Komplikationen erfolgt mittels Echokardiographie. Auch der Bedarf an Katecholamintherapie oder intraaortaler Ballongegenpulsation (IABP) zur Kreislaufstabilisierung sind Diagnosekriterien des kardiogenen Schocks.

Primär wird therapeutisch eine Verbesserung der Organperfusion angestrebt. Dafür wird, auch präklinisch, eine Anhebung des Blutdrucks über die Gabe von Inotropika und Vasopressoren sowie eine Korrektur des Flüssigkeitshaushalts vorgenommen (Buerke et al., 2011). Eine zentrale Rolle in der Behandlung nimmt die Bekämpfung der Ursache ein. In den meisten Fällen bedeutet dies, dass eine Revaskularisationstherapie angestrebt wird. Dafür stehen die PCI (perkutane Koronarrevaskularisation), die operative Koronarrevaskularisation (erste Wahl bei kardiogenem Schock und begleitender Klappenfehlfunktion oder anderer mechanischer Komplikation) und in ausgewählten Fällen eine systemische Fibrinolyse zur Verfügung (Hochman et al., 1999). Zur hämodynamischen Stabilisierung der

Patienten wird häufig die IABP angewandt, jedoch lässt sich für ihren Einsatz keine Reduktion der Sterblichkeit nachweisen (Sjauw et al., 2009). Weiterhin wichtig ist eine, oft frühzeitig invasive, mechanische Ventilation (Buerke et al., 2011). Durch sie lässt sich die linksventrikuläre Vor- und Nachlast und damit der myokardiale Sauerstoffbedarf senken (Field et al., 1982). Die medikamentöse Therapie beinhaltet auch nach der Revaskularisation die Gabe von Inotropika (erste Wahl Dobutamin) und Vasopressoren (erste Wahl Noradrenalin) (De Backer et al., 2010). Im präklinischen Setting wird die Dosis vor allem anhand der Blutdrücke gewählt, später sind arterielle Mitteldrücke von 65mmHg bis 75mmHg bei einem Cardiac Index (CI) von >2,5l/min/m² therapeutisches Ziel. Bei Versagen der beiden Medikamente kann die Therapie um den Calcium-Sensitizer Levosimendan (Delle Karth et al., 2003) oder Phosphodiesterase-III-Inhibitoren (Milrinon, Enoximone) erweitert werden (Cuffe et al., 2002). Als Eskalation kann die Infusion von Adrenalin versucht werden, hier ist jedoch die hohe Nebenwirkungsrate zu bedenken (Buerke et al., 2011). Bei therapierefraktärem kardiogenem Schock ist die mechanische Kreislaufunterstützung in Erwägung zu ziehen. Diesbezüglich wird aktuell ein früherer Beginn der mechanischen Kreislaufunterstützung diskutiert, um es möglichst nicht zu einem MODS und damit einem Einbruch der Prognose kommen zu lassen (Werdan et al., 2014). Zur Verfügung stehen uni- und biventrikuläre Unterstützungssysteme, welche die Herzfunktion anteilig oder gänzlich übernehmen können und somit die periphere Perfusion wieder herstellen sollen. Univentrikuläre Ansätze werden bei IABP, TandemHeart™ und Impella Recover LP® 2.5 und 5.0 verfolgt. Eine Kombination aus TandemHeart™ und IABP oder Impella ermöglicht eine biventrikuläre Unterstützung.

Die ECLS bietet biventrikuläre Unterstützung und zusätzliche Membranoxygenierung. Die IABP verbessert die Hämodynamik der Patienten und kann schnell und einfach implantiert werden. Es fehlt jedoch der Nachweis einer Sterblichkeitssenkung durch die IABP-Implantation bei Patienten im Anschluss an eine PCI oder operative Revaskularisationstherapie (Prondzinsky et al., 2010). Die European Society of Cardiology (ESC)-Leitlinien geben eine IIb/B-Bewertung für eine IABP-Anwendung beim refraktären kardiogenen Schock, sowie eine IIb/C-Bewertung für die Implantation eines anderen LVAD (Left Ventricular Assist Device) wie Impella oder TandemHeart™. Der Einsatz von ECLS im Falle einer unzureichenden Kreislaufsituation unter IABP wird durch die Leitlinien erwogen und aufgrund von Expertenmeinung empfohlen (Steg et al., 2012).

1.4. Ziele der Arbeit

Die vorliegende Studie wurde konzipiert, um retrospektiv das Outcome aller im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel durchgeführten perkutan implantierten ECMO und ECLS zu analysieren. Hierbei ging es primär darum, zu ermitteln, wie hoch die Mortalität bzw. das Überleben nach ECMO- oder ECLS-Implantation war. Überdies wurden die Patienten diagnoseabhängig in Subgruppen eingeteilt und diese miteinander verglichen. Besondere Schwerpunkte wurden zudem darauf gelegt, ob die Implantation des kreislaufunterstützenden Systems innerhalb des Uniklinikums selbst oder durch ein mobiles Einsatzteam in zuweisenden Krankenhäusern durchgeführt wurde.

Weiterhin wurde versucht prädisponierende Faktoren für ein jeweiliges Outcome (Überleben/Sterben) zu identifizieren. Hierbei wurden zum einen patientenspezifische Faktoren wie Alter, Geschlecht oder bekannte Komorbiditäten berücksichtigt. Zum anderen wurden, in vorangegangenen Studien in diesem Zusammenhang als klinisch relevant erkannte, untersucht.

Hiermit erhoffen wir uns zu dem aktuell rasant wachsenden Wissen um die extrakorporalen Kreislaufunterstützungssysteme einen eigenen Anteil beizutragen um diese als Ultima ratio eingesetzten Therapiemöglichkeiten und die jeweiligen Komplikationen besser zu verstehen.

2. Methoden und Patienten

Seit einigen Jahren besteht in der Intensivstation der Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, die Möglichkeit, kreislaufinstabile Patienten mit einem extrakorporalen Kreislaufunterstützungssystem zu versorgen.

Wir untersuchten retrospektiv das Outcome der Patienten, die im Zeitraum von 2008 bis 2015 mit einem veno-venösen oder veno-arteriellen Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung in dieser Abteilung behandelt wurden. Die Akquirierung von Baseline- und klinischen Patientendaten gelang mittels Überprüfung des Papierarchives und der elektronischen Archivierungsprogramme „Quims“, „OS5.ECM“ sowie des Administrationsprogrammes „Orbis“ des UKSHs. Die Aufnahme der

Patientendaten erfolgte in ein Dokument des Datenverarbeitungsprogrammes „Excel“. Eingeschlossen wurden 103 Patienten (78 männliche, 25 weibliche Patienten). In 57 Fällen sind Patienten (48 m, 9 w) mit einem ECLS, in 46 Fällen (30 m, 16 w) mit einer ECMO therapiert worden.

2.1 Einschlusskriterien

In die Studie wurden jene Patienten aufgenommen, die wegen akutem Lungen- und/oder Kreislaufversagen durch Mitarbeiter des UKSH/ Campus Kiel mit einem System zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung ausgestattet wurden. Die Implantation des Systems wurde perkutan durchgeführt und konnte dabei entweder in Räumlichkeiten der Klinik in Kiel erfolgt oder durch ein Einsatzteam des Uniklinikums Kiel in zuweisenden Krankenhäusern vorgenommen worden sein. Die weitere Behandlung der Patienten aus zuweisenden Krankenhäusern fand dann, nach einem Interhospitaltransport unter extrakorporaler Kreislaufunterstützung, in Kiel statt.

2.2 Ausschlusskriterien

Patienten, die mittels Thorakotomie oder im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs durch unsere Klinik mit einem extrakorporalen Membranoxygenierungssystem therapiert wurden, wurden nicht berücksichtigt.

2.3 Erfasste Parameter

2.3.1 Patienten-Basisparameter

Von allen eingeschlossenen Patienten wurden folgende Daten erfasst: Geschlecht, Alter, Körpergröße, Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Komorbiditäten, Bedarf an Nierenersatztherapie vor Implantation und Ursache für respiratorisches/kardiales Versagen. Bei Patienten, die mit veno-venöser ECMO therapiert wurden, wurde außerdem das Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) vorgenommen, der Lung Injury(LI)-Score berechnet und die Dauer vorheriger mechanischer Beatmung einbezogen. Von den Patienten, die ECLS-Behandlung erfuhren, wurde dokumentiert, ob sie vor Implantation bereits kardiopulmonal reanimiert worden waren.

2.3.2 Verlaufsparameter und Messzeitpunkte

Um Einblick in die klinische Entwicklung der Patienten zu bekommen, nahmen wir unten aufgeführte klinische und laborchemische Parameter in die Studie auf. Dabei wurden Messwerte zu im Folgenden festgelegten Zeitpunkten ausgewählt: Messung vor ECMO/ECLS-Implantation; Messung 2 Stunden nach Implantation, Messung 1 Tag nach Implantation, Messung 2 Tage nach Implantation, Messung am Tag der Explantation, Messung am Tag nach Explantation. Wenn zur genauen geforderten

Uhrzeit keine Messung dokumentiert war, wurde die nächstgelegene Messung aufgenommen.

2.3.2.1 ECMO- und ECLS-Parameter

Gemeinsame Daten von ECMO- und ECLS-Patienten: Die Erfassung beinhaltete ECMO-/ECLS-Dauer, die Größen der Inflow- und Outflow-Kanülen, Anzahl der Transporte unter laufender ECMO-/ECLS-Unterstützung, Beatmungsdauer im Anschluss an ECMO-/ECLS-Explantation, Transfusionshäufigkeit von Erythrozytenkonzentraten, Bedarf an Nierenersatztherapie unter ECMO/ECLS, Weaning und Überleben. Zum Verlaufsmonitoring wurden ECMO-/ECLS-Flussvolumina, ECMO-/ECLS-Sauerstofffraktion, Herzzeitvolumen und Cardiac Index zu oben genannten Zeitpunkten festgehalten.

ECLS-Patienten: Die Daten über Implantationsort, Anzahl und Art ECLS-bedingter Komplikationen, Anzahl und Art benötigter Interventionen sowie die Todesursachen wurden zusätzlich erfasst.

ECMO-Patienten: Wir schlossen die Anzahl ECMO-bedingter Komplikationen ein.

2.3.2.2 Beatmungsparameter:

Für alle Patienten wurden zu den oben genannten festgelegten Zeitpunkten folgende Beatmungsparameter bestimmt: Inspiratorische Sauerstofffraktion, maximaler

Inspirationsdruck, PEEP, Atemminutenvolumen, Atemfrequenz, Tidalvolumen und Atemfrequenz.

2.3.2.3 Blutgasanalysen und Säure-Basen-Haushalt:

Zu oben genannten Zeitpunkten wurden Blutgasanalysen und Messungen hinsichtlich des Säure-Basen-Haushaltes durchgeführt. Folgende Parameter flossen in unsere Studie ein: Arterieller Sauerstoffpartialdruck, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, arterieller pH, Basenabweichung, Laktatkonzentration im Plasma und Hämoglobinkonzentration im Blut.

2.3.2.4 Entzündungs- und Gerinnungsparameter, Organfunktionsparameter

Folgende Blutuntersuchungen wurden ebenfalls regelmäßig durchgeführt und fanden zu oben genannten Messzeitpunkten (Ausnahme: keine Messung 2 Stunden nach Implantation) in unserer Studie Berücksichtigung:

Entzündungsparameter: Konzentration von C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) im Serum, Leukozytenkonzentration im Blut

Gerinnungsparameter: Thromboplastinzeit (TPZ) im Plasma, International Normalized Ratio (INR), partielle Thromboplastinzeit (PTT) im Plasma, Konzentration D-Dimere im Plasma, Thrombozytenzahl im Blut

Nierenfunktionsparameter: Konzentration Kreatinin im Serum, Konzentration Harnstoff im Serum

Leberfunktionsparameter: Konzentration Bilirubin (gesamt) im Serum, Konzentration GOT im Serum, Konzentration GPT im Serum

Kardiologische Funktionsparameter: Konzentration Creatinkinase im Serum , Konzentration Creatinkinase-MB im Serum, Konzentration Laktatdehydrogenase im Serum

2.3.2.5 Dosierungen vasopressorischer und inotropischer Medikamente:

Wir zeichneten die Dosierung folgender vasoaktiver und inotropischer Medikamente zu oben genannten Zeitpunkten auf: Norepinephrin, Epinephrin, Milrinon

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme SPSS 18.0 (Chicago, IL, USA) sowie Stata 10 SE (College Station, TX, USA) verwendet. Werte aus fortlaufenden Daten werden als Durchschnitt ± Standardabweichung oder Median mit Interquartilenabstand (25. und 75. Quartile) wiedergegeben. Kategorische Variablen werden in Form von Häufigkeitsverteilungen (n) und Prozentwerten (%) dargelegt. Zur Darstellung von Überlebenszeit und Beatmungsdauer wurden Kaplan-Meier-Schätzungen errechnet. Um die Zusammenhänge zwischen einzelnen Faktoren nachvollziehen und individuelle Prognosen abgeben zu können, führten wir

Regressionsanalysen durch. Statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert <0,05 angenommen.

2.5 Verwendete Systeme zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung

Im Untersuchungszeitraum wurden vier verschiedene Systeme zur extrakorporalen Membranoxygenierung verwendet. Von der Firma Maquet wurden die Systeme Cardiohelp und Rotaflow PLS implantiert (Maquet Cardiopulmonary GmbH, Rastatt, Deutschland). Weitere gebräuchliche Systeme waren Deltastream DP von Medos (Medos Medizintechnik GmbH, Stolberg, Deutschland) und Lifebridge (ZOLL Medical Deutschland GmbH, Köln, Deutschland). Im Folgenden sollen die spezifischen Eigenschaften der Systeme beleuchtet werden.

2.5.1 Cardiohelp® System von Maquet

Abbildung 5. Cardiohelp® System in Intensivstation im UKSH, Kiel

Das Cardiohelp®-System ist ein ultrakompaktes extrakorporales Kreislaufunterstützungssystem, siehe Abbildung 5. Es hat ein Gewicht von ca. 10 Kilogramm und ermöglicht einen Stromnetz-unabhängigen Betrieb über Akkumulatoren für bis zu 90 Minuten. Es ist ein System, in dem die unterschiedlichen Komponenten einer Herz-Lungen-Maschine oder einer ECMO/ECLS auf engstem Raum untergebracht sind. Eine Zentrifugalpumpe erzeugt einen maximalen Blutfluss von 7 Litern pro Minute. Der Membranoxygenator besteht aus Polymethylpenten (reduziert Plasmaleckage) und weist einen niedrigen Eigenwiderstand auf. Dieser Oxygenator ermöglicht die Diffusion der Blutgase auf einer Gasaustauschfläche von 1,8 Quadratmetern. Alle Blutkontaktflächen sind mit dem firmeneigenen Bioline®-Verfahren heparinbeschichtet, wodurch die nötige systemische Antikoagulation niedrig gehalten werden kann. Das Füllvolumen des Systems beläuft sich auf ca. 600-800 Milliliter, was eine schnelle Vorbefüllung möglich macht. Cardiohelp® ist für einen

Einsatz von bis zu 30 Tagen CE-zertifiziert und darf für inter- und intrahospitalen Patiententransport zu Boden und Luft eingesetzt werden. Es können Online-Messungen von venöser Sauerstoffsättigung, Hämoglobin- und Hämatokritkonzentration sowie Bluttemperatur vorgenommen werden. Darüber hinaus wird die Blutdruck- und Blutflussmessung mit piezoelektrischen Sensoren direkt im Blutstrom vorgenommen. So wird das Embolierisiko reduziert, da keine Flüssigkeitssäulen mehr benötigt werden, um die Drücke zu messen. Dieser Ultraschallsensor erkennt weiterhin, wenn sich Mikroblasen im System befinden und schaltet im Bedarfsfall die Blutpumpe ab (Haneya et al., 2012b)(Firmenangaben).

2.5.2 Permanent Life Support (PLS) System von Maquet

Abbildung 6. PLS System und Rotaflow®-Pumpe, Beispielbild

Das PLS-System setzt sich aus einer Zentrifugalpumpe (z.B. Rotaflow®) und einem Diffusionsoxygenator zusammen, siehe nebenstehende Abbildung. Der PLS-Oxygenator besteht ebenfalls aus Polymethylpenten um eine hohe Plasmaresistenz zu gewährleisten und bietet eine Gasaustauschfläche von 1,8 Quadratmetern. Die Oberflächen, die in Blutkontakt treten sind mittels Bioline®-Coating heparinbeschichtet. Das Vorfüll-Volumen beträgt 585 Milliliter und ermöglicht eine schnelle Entlüftung des Systems. Die maximale Geschwindigkeit des Blutflusses ist 7-10 Liter pro Minute. Das Gewicht des Systems beträgt ca.15 Kilogramm. Mit einer CE-Zertifizierung für 14 Tage ist das PLS System auf eine lange Betriebsdauer ausgelegt. Es ist ein Fall dokumentiert, in dem ein einziges System ohne Austausch seiner Komponenten für 59 Tage zur veno-venösen extrakorporalen Membranoxigenierung bei einem ARDS-Patienten eingesetzt wurde (Thiara et al., 2009). Auch dieses System wurde schon erfolgreich für den Patiententransport eingesetzt, wurde aber in den letzten Jahren vermehrt durch das kompaktere und leichtere Cardiohelp® abgelöst (Firmenangaben (Schmid et al., 2012)).

2.5.3 Deltastream®-System von Medos

Abbildung 7. Deltastream® System in Intensivstation des UKSH, Kiel

Das Deltastream®-System der Medos Medizintechnik GmbH (Stolberg, Deutschland) besteht aus der Diagonalpumpe der Deltastream® DP-Reihe und einem Membranoxygenator aus der Hilite® LT-Reihe, siehe hierzu Abbildung 7. Die Pumpen sind axiale Rotationspumpen, die mit einem diagonal angeordneten Impeller das Blut fördern. Sie ermöglichen pulsatilen oder kontinuierlichen Blutfluss bei Umdrehungszahlen von bis zu 10000 pro Minute und weisen eine maximale Förderleistung von 8 Litern pro Minute auf. Die Pumpe ist zugelassen für einen Dauerbetrieb von maximal 7 Tagen. Ihre besondere Bauweise schafft die Voraussetzung, auch in niedrigen Flussbereichen sicher zu arbeiten, weshalb sie auch für die Behandlung von Kindern und Säuglingen eingesetzt wird. Ihr Betrieb kann netzunabhängig für 120 bis 420 Minuten erfolgen (abhängig von verwendetem Akku

und benötigter Pumpleistung). Der Membranoxygenator Hilite® 7000 LT weist eine Polymethylpenten-Membran auf, die den Gasaustausch auf einer Fläche von 1,9 Quadratmetern erlaubt und durch sein System aus geschlossener Hohlfaser eine Plasmaleckage minimieren soll. Die Oxygenatoren sind mit und ohne die rheoparin®-Beschichtung (Heparin-Beschichtung) erhältlich. Die weiteren Oberflächenbestandteile mit Blutkontakt sind heparinbeschichtet. Das komplette System benötigt ein Priming-Volumen von 500-600 Millilitern. Das Gesamtgewicht des Systems beträgt ca. 15 Kilogramm, von denen 10 Kilogramm auf die Steuerkonsole und 5 Kilogramm auf die restlichen Bestandteile entfallen. Es stehen Möglichkeiten der Messung von Blutfluss, –druck und –temperatur sowie ein Erkennungssystem für Luftblasen zur Verfügung. Auch mit diesem System sind schon erfolgreich Patiententransporte zu Boden und Luft durchgeführt worden (Firmenangaben, (Schmid et al., 2012, Lunz et al., 2013)).

2.5.4 Lifebridge® System von ZOLL

Abbildung 8. Lifebridge System in Intensivstation des UKSH, Kiel

Das Lifebridge®-System der Firma ZOLL Lifebridge GmbH, Ampfing, Deutschland, ist eine kompakte und tragbare Methode der Herz-Kreislauf-Unterstützung. Abbildung 8 zeigt ein Lifebridge-System in der Intensivstation des UKSH, Kiel. Kernkomponenten des Systems sind die Zentrifugalpumpe und der Membranoxygenator der Firma Euroset. Die maximale Pumpleistung des Systems beziffert sich auf 6 Liter pro Minute bei maximal 4000 Umdrehungen pro Minute. Es werden online Messungen von Eingangs- und Ausgangsdrücken sowie der Druckdifferenz durchgeführt. Zu erhöhter Patientensicherheit führt ein Mechanismus, der automatisch eine Luftelimination aus dem Schlauchsystem vornimmt, ohne dass dafür die Pumpe angehalten werden müsste. Der Batteriebetrieb kann für 60 Minuten aufrechterhalten werden. Die maximale zugelassene Betriebsdauer beläuft sich auf 6 Stunden. Der Membranoxygenator stellt eine Gasaustauschfläche von 1,35 Quadratmetern zur Verfügung und ist wie die weiteren Oberflächenbestandteile mit Blutkontakt

heparinbeschichtet. Diese Beschichtung führt dazu, dass nur eine geringgradige systemische Antikoagulation vorgenommen werden muss. Das System muss mit ca. 1,4 Litern Flüssigkeit (z.B. Ringer-Laktat-Lösung) vorbefüllt und entlüftet werden. Es hat jedoch eine Semiautomatik eingebaut, die diesen Vorgang erheblich erleichtert und auf einen Zeitraum von etwa 5 Minuten reduziert sowie eine Inbetriebnahme durch weniger spezialisiertes Personal möglich macht. Das Lifebridge®-Gerät erreicht ein Gesamtgewicht von ca. 20 Kilogramm. Es ist bereits zum Patiententransport per Helikopter, Flugzeug und bodengebunden genutzt worden (Firmenangaben, (Jung et al., 2015)).

2.6 Indikationsstellung und Implantation

Die Entscheidung für die Implantation einer ECMO oder einer ECLS wurde von einem erfahrenen Team aus Intensivmedizinern und Herzchirurgen der Klinik getroffen.

Die Indikation für eine ECLS-Implantation (v.a.-ECMO) ist der therapierefraktäre kardiogene Schock (ELSO, 2013). Weiterhin kann ein veno-arterielles System bei schwerwiegender kardialer Beteiligung einer primär respiratorischen Erkrankung indiziert sein. Die Indikation für eine ECLS-Implantation wurde gestellt bei Patienten mit therapierefraktärem kardiogenem Schock, der sich als persistierende Hypotonie (systolischer RR <90mmHg für mehr als 90 Minuten) sowie Verminderung des

Herzindex (Cardiac Index) auf <1,8L/min/m² trotz IABP und/oder hochdosierter inotropischer und/oder vasopressorischer Therapie darstellte. Wegen der außergewöhnlich hohen Invasivität einer Implantation musste die Indikationsstellung jedoch auch an den Einzelfall und die äußeren Umstände angepasst werden. Gegen eine Implantation wurde im Einzelfall entschieden bei Vorliegen von absoluten Kontraindikationen.

Die Indikation für eine ECMO (v.v.-ECMO) Implantation ist das akute respiratorische Versagen ohne relevante Einschränkung der Herzfunktion. Ein schweres ARDS unterschiedlicher Genese war bei allen Patienten Auslöser für ihre respiratorische Unterfunktion.

Bei Patienten, die ihr respektives Organversagen in einem externen Krankenhaus erlebten, ging die Initiative für die Indikationsstellung von den behandelnden Ärzten vor Ort aus. Telefonisch wurden Mitglieder des ECMO Teams der Klinik über den Interventionsbedarf informiert und in einem Telefongespräch unter ärztlichen Kollegen die Indikation evaluiert. Bei Übereinstimmung hinsichtlich der Indikationsstellung begab sich ein Einsatzteam, das aus einem Herzchirurgen, einem Kardiotechniker und einem Pulmonologen bestand per Rettungswagen oder Helikopter in das anfordernde Krankenhaus. Nach klinischer Einschätzung des Patienten vor Ort wurde die Implantationsindikation erneut überprüft und bei Bedarf die Implantation im zuweisenden Haus vorgenommen. Nach klinischer Stabilisierung des jeweiligen Patienten erfolgte unter laufender extrakorporaler Kreislaufunterstützung der

Transport in die Klinik für Herz-und Gefäßchirurgie. Bei 45 Patienten wurde die extrakorporale Versorgung in einem peripheren Krankenhaus initiiert.

Die Implantation selbst erfolgte in allen Fällen perkutan unter sonographischer Kontrolle in Seldinger-Technik über einen peripheren Gefäßzugang. Es wurden keine mittels Thorakotomie implantierten extrakorporalen Membranoxygenierungssysteme in unsere Studie aufgenommen. Bei Kanülierung in Seldinger-Technik wurde im Anschluss an die Dilatation und vor der endgültigen Kanülenimplantation ein Bolus von 1000 – 5000 IE Heparin verabreicht. Die systemische Antikoagulation wurde mittels kontinuierlicher Gabe von unfraktioniertem Heparin aufrechterhalten. Zur Thrombozytenaggregationshemmung setzten wir täglich 100 mg Acetylsalicylsäure ein.

Die Positionierung der Kanüle für den Blut-Ausfluss (Outflow) wurde in der großen Mehrzahl der Fälle über eine Punktion der Vena femoralis und immer über ein Vorschieben bis in die Vena cava vorgenommen.

Um beatmungsinduzierte Lungenschäden zu verhindern, wurde nach erfolgreichem Anlaufen des ECMO/ECLS-Kreislaufs auf ein stärker lungenschonendes Beatmungsschema zurückgegriffen. Die inspiratorische Spitzendrücke wurden auf <27cmH_2O und die inspiratorische Sauerstofffraktion auf <50% reduziert. Zur Vermeidung einer Atelektasenbildung wurde im Regelfall jedoch das PEEP-Niveau beibehalten.

Mit einer Ausnahme erfolgte in allen Fällen, in denen wir ein ECLS implantierten der Blut-Rückfluss (Inflow) über eine Kanülierung der Arteria femoralis. Um die

Entwicklung einer Ischämie des Beines, in welchem arteriell kanüliert worden war zu vermeiden, wurde eine weitere arterielle Kanüle distal der eigentlichen Inflow-Kanüle (Beinperfusion) gelegt. Über diese wurde ebenfalls oxygeniertes und decarboxyliertes Blut reperfundiert und derart eine suffiziente und antegrade Perfusion der entsprechenden Extremität sichergestellt.

Die Kanüle für den Blut-Rückfluss bei ECMO-Implantation (v.v.-ECMO) wurde in fast allen Fällen in einer der beiden Venae jugulares internae platziert.

Für die Outflow-Kanülen wurden Größen von 17fr bis 25fr verwendet. Für den Inflow kamen Kanülengrößen von 15fr bis maximal 21fr zum Einsatz, wobei die Outflow-Kanüle immer einen größeren Durchmesser als die Inflow-Kanüle aufwies.

2.7 Fragestellung

Die Höhe der intrahospitalen Mortalität unserer mit ECMO oder ECLS behandelter Patienten ist die primäre Fragestellung. Weiterhin wurden wichtige Behandlungsparameter wie Stoffwechsellage, Blutungskomplikationen, Kanülierungsart und –komplikationen, Weaning und Beatmungsdauer untersucht.

3. Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2008 bis September 2015 erfüllten 103 Patienten die Einschlusskriterien unserer Studie. Insgesamt überlebten 41 Patienten (≙ 39,8%).

3.1 ECLS

3.1.1 Patientenkollektiv

Vom Gesamtkollektiv wurden 57 Patienten (48 männlich, 9 weiblich) aufgrund eines kardiogenen Schocks mit einem veno-arteriellen extrakorporalen Unterstützungsverfahren (ECLS) behandelt. Die Patienten hatten zu Beginn der Therapie ein durchschnittliches Alter von 56 Jahren (18 bis 75 Jahre). Ihr BMI betrug im Mittel 28 kg/m² bei einer Standardabweichung von 7 kg/m². Vermehrt kamen eine arterielle Hypertonie (25 Patienten ≙ 43,9% der Fälle) und ein Diabetes mellitus (17 Patienten ≙ 29,8% der Fälle) als Vorerkrankungen vor. Bei drei Patienten war es in der Vorgeschichte bereits zu einem herzchirurgischen Eingriff gekommen. Bei jeweils vier Patienten lag bereits zum Aufnahmezeitpunkt eine pulmonale oder chronische Niereninsuffizienz vor. Ein Patient hatte in seiner Anamnese bereits einen Schlaganfall gehabt. Prädominante Auslöser des kardiogenen Schocks in diesem Kollektiv waren eine Kardiomyopathie (26 Patienten ≙ 45,6% der Fälle) und ein akutes Koronarsyndrom (21 Patienten ≙ 36,8% der Fälle). Bei 37 der Patienten (≙ 64,9% der Fälle) wurde die ECLS-Therapie unter laufender kardiopulmonaler Reanimation oder

im Anschluss an eine kardiopulmonale Reanimation eingeleitet. 13 PatientInnen (≙ 22,8% der Fälle) wurden vor Beginn der extrakorporalen Kreislaufunterstützung bereits einer Nierenersatztherapie unterzogen. In übersichtlicher Form finden sich genannte Angaben in Tabelle 4.

Tabelle 4. Baseline-Daten der ECLS-versorgten Patienten

Alter, Jahre	56 (18 – 75)
Geschlecht männlich n (%)	48 (84.2%)
BMI, kg/m²	28 ± 7
Komorbiditäten, n (%)	
Diabetes mellitus	17 (29.8%)
arterieller Hypertonus	25 (43.9%)
Herz-OP in Vorgeschichte	3 (5.3%)
Schlaganfall	1 (1.6%)
chronische Niereninsuffizienz	4 (7.0%)
pulmonale Insuffizienz	4 (7.0%)
Ursache für kardiogenen Schock, n (%)	
Kardiomyopathie	26 (45.6%)
Akutes Koronarsyndrom	21 (36.8%)
Andere	10 (17.6%)
Kardiopulmonale Reanimation, n (%)	37 (64.9%)
Nierenersatztherapie vor ECLS	13 (22.8%)
Abkürzungsverzeichnis: BMI- Body Mass Index; ECLS-Extracorporeal Life Support	

3.1.2 Überleben und Mortalität unter ECLS-Therapie

Bei 17 (≙ 29,8% der Fälle.) der 57 Patienten, die mit einem ECLS-Verfahren therapiert wurden, gelang die Implantation durch das Einsatzteam in einem peripheren Krankenhaus. Unter laufender Kreislaufunterstützung wurde im Anschluss an die Implantation der Interhospitaltransport ins Universitätsklinikum SH, Kiel vorgenommen.

Der große Anteil der initialen ECLS-Versorgung erfolgte auf Intensivstationen (51 PatientInnen ≙ 89,4% der Fälle). In jeweils drei Fällen musste die Implantation in der Notaufnahme oder im Herzkatheterlabor durchgeführt werden (je 5,3% der Fälle).

Im Median wurden die Patienten über 8 Tage (1 bis 41 Tage) extrakorporal unterstützt. Bei 25 Patienten (≙43,9% der Fälle) wurden im Verlauf der kreislaufunterstützenden Therapie interventionelle Maßnahmen nötig. Bei 10 Patienten wurde eine perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA/PCI) durchgeführt. In weiteren Fällen wurden unterschiedliche Ansätze einer operativen Versorgung der Patienten verfolgt (siehe Tabelle 4). In 21,1% der Fälle (≙ 12 Patienten) traten ECLS-assoziierte Komplikationen auf. Dabei war die Häufigkeit von Blutungen ebenso groß, wie das Auftreten von Ischämien des Beines, in dem femoral die arterielle Kanüle platziert worden war (jeweils 6 Patienten ≙ 10,5% der Fälle). Bei 37 Patienten (≙ 64,9% der Fälle) musste bei akuter insuffizienter renaler Funktion oder einer Flüssigkeitsüberladung eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden. Bei 26 Patienten (≙ 45,6% der Fälle) gelang ein Weaning vom ECLS-System. Von den 57 Patienten, die mit einem ECLS therapiert wurden, überlebten 19 Patienten (≙ 33% der

Fälle) während 38 (≙ 66% der Fälle) von ihnen verstarben. Tabelle 5 verschafft einen Überblick über die Ergebnisse der ECLS-Therapie.

Tabelle 5. Überblick über Patienten- und ECLS-Resultate

	n = 57
Ort der Implantation, n (%)	
Intensivstation	51 (89.4%)
Herzkatheterlabor	3 (5.3%)
Notaufnahme	3 (5.3%)
Transport unter ECLS-Unterstützung, (%)	17 (29.8%)
ECLS-Dauer, Tage	8 (1 bis 41)
Intervention im Verlauf, n (%)	25 (43.9%)
PCI	10
CABG	2
Klappenersatz	1
Pulmonale Embolektomie	2
VAD	4
Herztransplantation	3
Andere	3
ECLS-bedingte Komplikationen, n (%)	12 (21.1%)
Blutung	6 (10.5%)
Ischämie einer unteren Extremität	6 (10.5%)
Nierenersatztherapie unter ECLS	37 (64.9%)
Weaning, n (%)	26 (45.6%)
Überleben, n(%)	19 (33.3%)
Todesursache, n	38
Multiorganversagen	24
Schwerer neurologischer Schaden	5
Sepsis	2
Hämodynamische Instabilität	3
Abkürzungsverzeichnis: ECLS – Extracorporeal Life Support; PCI – Percutaneous coronary intervention; CABG – Coronary artery bypass graft; VAD – Ventricular assist device	

Führende Todesursache der Patienten war in unserer Studie das Multiorganversagen. Es war für 24 der 38 Todesfälle (≙ 63,16% der Fälle) verantwortlich. Weitere Gründe waren schwere neurologische Schäden, Sepsis und hämodynamische Instabilität.

3.1.3 Vergleich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden der ECLS-Therapie

Um mögliche Prädiktoren für ein besseres Überleben oder eine erhöhte Mortalität zu finden, verglichen wir die Gruppe der Überlebenden und die Gruppe der Nicht-Überlebenden.

Überlebende und Nicht-Überlebende hatten statistisch ein ähnliches Alter (Überlebende 50 ± 17 Jahre/ 52 Jahre, 18 – 75 Jahre; Nicht-Überlebende 51 ± 16 Jahre/ 55 Jahre, 18 – 71 Jahre; p-Wert 0,83). Auch im Hinblick auf ihr Geschlecht unterschieden sich Überlebendende (18 Patienten ≙ 94,7% der Fälle, eine Patientin ≙ 5,3% der Fälle) und Nicht-Überlebende (30 Patienten ≙ 78,9% der Fälle, acht Patientinnen ≙ 21,1% der Fälle) nicht signifikant (p-Wert 0,25). Weiterhin gab es hinsichtlich der Ursache des auslösenden kardiogenen Schocks und des Implantationsorts der Überlebenden gegenüber den Nicht-Überlebenden keine signifikanten Differenzen (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6. Vergleich der ECLS-Therapie. Überlebende vs. Nicht-Überlebende

	Überlebende (n = 19)	**Nicht-Überlebende (n =38)**	**p-Wert**
Alter, Jahre	50 ± 17 (52; 18 – 75)	51 ± 16 (55; 18 – 71)	0.83
Geschlecht männlich, n (%)	18 (94.7%)	30 (78.9%)	0.25
BMI. kg/m²	26 ± 5	28 ± 6	0.22
Ursache für kardiogenen Schock, n (%) Kardiomyopathie Akutes Koronarsyndrom Andere	 8 (42.1%) 7 (36.8%) 4 (21.1%)	 18 (47.4%) 14 (36.8%) 6 (15.8%)	 0.78 1.00 0.72
Ort der Implantation, n (%) Intensivstation Herzkatheterlabor Notaufnahme	 16 (84.2%) 2 (10.5%) 1 (5.3%)	 35 (92.1%) 1 (2.6%) 2 (5.3%)	 0.39 0.26 1.0
Herz-Lungen-Wiederbelebung, n(%)	8 (42.1%)	29 (76.3%)	***0.018***
Nierenersatztherapie vor ECLS, n (%)	1 (5.3%)	12 (31.6%)	***0.042***
pH	7.24 ± 0.16	7.07 ± 0.14	***<0.0001***
Laktat, mmol/l	7.9 ± 6.3	12.4 ± 6.2	***0.013***
paO_2 , mmHg	128 ± 64	130 ± 121	0.95
$paCO_2$, mmHg	47 ± 21	52 ± 24	0.44
Intervention im Verlauf, n (%)	16 (84.2%)	9 (23.7%)	***<0.0001***
ECLS-bedingte Komplikationen, n (%)	1 (5.3%)	11 (28.9%)	***0.045***
Nierenersatztherapie unter ECLS	6 (31.6%)	31 (81.6%)	***0.0003***
ECLS-Dauer, Tage	9 (1 bis 41)	4 (1 bis 23)	***<0.0001***
Abkürzungsverzeichnis: BMI – Body mass index; ECLS – Extracorporeal life support; paO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck; $paCO_2$ – arterieller Kohlendioxidpartialdruck			

Bei den 19 Überlebenden war nur in acht Fällen (≙ 42,1% der Fälle) eine kardiopulmonale Reanimation nötig geworden. Die Nicht-Überlebenden mussten hingegen in 76,3 % der Fälle (≙ 29 Patienten) vor bzw. bei ECLS-Implantation reanimiert werden. Hier findet sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Nicht-Überlebenden (p-Wert 0,018).

Weiterhin findet sich eine statistisch signifikante Häufung (p-Wert 0,043) von Bedarf an Nierenersatztherapie bereits vor ECLS-Einleitung bei den Nicht-Überlebenden (12 Patienten ≙ 31,6% der Fälle) gegenüber den Überlebenden (1 Patient ≙ 5,3% der Fälle).

Der prä-ECLS-pH-Wert der Patienten, die die ECLS-Therapie überlebt haben (7,24 ± 0,16), war in unserem Kollektiv signifikant alkalischer (p-Wert < 0,0001) als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden (7,07 ± 0,14).

Auch die Höhe der prä-ECLS-Laktat-Plasma-Konzentrationen (Überlebende: 7,9 ± 6,3 mmol/l; Nicht-Überlebende: 12,4 ± 6,2 mmol/l)) folgte diesem Trend (p-Wert 0,013).

Im Hinblick auf die arteriellen Partialdrücke von Sauerstoff und Kohlendioxid vor ECLS-Implantation fanden sich keine verwertbaren Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Tabelle 5).

Deutlich waren dagegen die Unterschiede im Interventionsbedarf der beiden Kollektive (p-Wert <0,0001). In 16 Fällen (≙ 84,2% der Fälle) wurden bei späteren ECLS-Überlebenden Eingriffe durchgeführt, wohingegen nur bei 9 Patienten (≙ 23,7% der Fälle) der Nicht-Überlebenden Interventionen erfolgten.

Gegensätzlich verhält es sich in der Häufigkeit ECLS-bedingter Komplikationen. Nur bei einem Überlebenden (≙ 5,3% der Fälle) traten ischämische oder Blutungskomplikationen auf. Bei den Nicht-Überlebenden gab es hingegen eine relative Häufung dieser Komplikationen (11 Patienten ≙ 28,9% der Fälle). Diese Differenz ist statistisch signifikant (p-Wert 0,045).

Die Patienten, die überlebten, benötigten signifikant seltener Unterstützung durch Nierenersatzverfahren (6 Patienten ≙ 31,6% der Fälle) als die Nicht-Überlebenden (31 Patienten ≙ 81,6% der Fälle // p-Wert 0,0003).

Bei den Überlebenden war die mediane ECLS-Behandlungsdauer außerdem relevant länger, als bei den Nicht-Überlebenden (Überlebende: 9 Tage, 1 bis 41 Tage; Nicht-Überlebende: 4 Tage, 1 bis 23 Tage; p-Wert <0,0001).

3.1.4 Verlaufsparameter pH und Laktat im Vergleich Überlebender und Nicht-Überlebender

Tabelle 7. pH-Wert im Verlauf der ECLS-Therapie.

pH	**vor ECLS-Unterstützung**	**2 Stunden**	**Tag 1**	**Tag 2**	**Ende der ECLS-Unterstützung**
Überlebende	7,24 ± 0,16	7,37 ± 0,09	7,42 ± 0,10	7,43 ± 0,05	7,47 ± 0,07
Nicht-Überlebende	7,07 ± 0,14	7,30 ± 0,12	7,37 ± 0,09	7,38 ± 0,10	7,35 ± 0,10

In beiden Patientenkollektiven lässt sich ein prompter Anstieg des pH nach Initiation der ECLS-Therapie feststellen (siehe Tabelle 7). Über den gesamten Zeitraum der extrakorporalen Unterstützung blieben die pH-Werte der Überlebenden-Gruppe im Mittel jedoch konstant höher als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Bereits nach zwei Stunden der ECLS-Therapie erreichte der Wert bei den Überlebenden physiologische Ausmaße (pH der Überlebenden 2 Stunden nach ECLS-Therapiebeginn: 7,37 ± 0,09; Nicht-Überlebende: 7,3 ± 0,12). Bei den Nicht-Überlebenden wurde das physiologische pH-Niveau erst nach 1 Tag der Kreislaufunterstützung erlangt (pH der Nicht-Überlebenden 1 Tag nach ECLS-Therapiebeginn: 7,37 ± 0,09; Überlebende: 7,42 ± 0,1). Bei den Nicht-Überlebenden ist außerdem ein erneuter Abfall des pH-Wertes zum Ende der ECLS-Unterstützung hin zu beobachten.

Tabelle 8. Laktat-Plasmakonzentration im Verlauf der ECLS-Therapie

Laktat in mmol/l	**vor ECLS-Unterstützung**	**2 Stunden**	**Tag1**	**Tag 2**	**Ende der ECLS-Unterstützung**
Überlebende	7,9 ± 6,3	6,5 ± 4,6	3,4 ± 3,3	2,4 ± 1,8	1,6 ± 0,6
Nicht-Überlebende	12,4 ± 6,2	11,4 ± 6,8	6,8 ± 6,6	4,3 ± 4,7	5,0 ± 5,9

In Tabelle 8 ist der Vergleich zwischen der Gruppe der Überlebenden und Nicht-Überlebenden in Hinsicht auf den Laktatwert aufgezeichnet. In beiden Kollektiven sind hochpathologische Mittelwerte vor Beginn der extrakorporalen Unterstützung auszumachen (Überlebende 7,9 ± 6,3 mmol/l; Nicht-Überlebende 12,4 ± 6,2 mmol/l). Die Gruppe der Nicht-Überlebenden weist dabei aber deutlich höhere

Laktatausgangslevel auf, als die der Überlebenden. Bei diesen Überlebenden ist eine kontinuierliche Normalisierung des Laktatspiegels erkennbar, die sich bis zum Explantationstag fortsetzt (Plasma-Laktat-Konzentration Überlebende am Explantationstag: 1,6 ± 0,6 mmol/l). Auch bei der Gruppe der Nicht-Überlebenden ist eine Annäherung an physiologische Werte zu sehen, der Spiegel ist jedoch über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg höher als bei der Vergleichsgruppe. Des Weiteren nehmen die Werte zum Ende des Beobachtungszeitraums hin und damit kurz vor dem jeweiligen Patiententod erneut zu (Plasma-Laktat-Konzentration Nicht-Überlebende am Explantationstag: 5,0 ± 5,9 mmol/l).

3.2. ECMO

3.2.1. Patientenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum von Januar 2008 bis September 2015 wurden 46 Patienten mittels ECMO (veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung) behandelt. Tabelle 9 zeigt die Basisdaten des ECMO-Kollektivs. Unter den Patienten befand sich ein Anteil von 30 Männern (65,2%) und 16 Frauen (34,8%). Das mediane Alter betrug 54 Jahre (18 bis 72 Jahre). Der Body-Mass-Index betrug im Durchschnitt 29 kg/m² (BMI 29 ± 6 kg/m²). Die verbreitetsten Komorbiditäten der behandelten Patienten

Tabelle 9. Baseline Daten der mit ECMO versorgten Patienten

	n = 46
Alter, Jahre	54 (18 – 72)
Geschlecht männlich n (%)	30 (65.2%)
BMI, kg/m²	29 ± 6
Komorbiditäten, n (%)	
Diabetes mellitus	8 (17.4%)
arterieller Hypertonus	16 (34.8%)
Herz-OP in Vorgeschichte	2 (4.3%)
Schlaganfall	1 (2.2%)
chronische Niereninsuffizienz	2 (4.3%)
Ursache für ARDS	
Pneumonie	29 (63.1%)
Trauma/post-OP	7 (15.2%)
Sepsis	2 (4.3%)
H1N1	7 (15.2%)
Andere	1 (2.2%)
Mechanische Ventilation, Tage	1 (1 – 17)
SOFA Score	13 (10 – 19)
LIS	3.5 (2.67 – 4)
Nierenersatztherapie vor ECMO-Unterstützung	13 (28.3%)
Abkürzungsverzeichnis: BMI – Body Mass Index; ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome; H1N1 – Influenza H1N1; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; LIS- Lung Injury Score, ECMO- Extrakorporale Membranoxygenierung	

waren die arterielle Hypertonie in 16 Fällen (≙ 34,8%) sowie Diabetes mellitus in acht Fällen (≙ 17,4%). In jeweils zwei Fällen bestand bei Patienten Zustand nach einem kardiochirurgischen Eingriff (≙ 4,3%) beziehungsweise lag eine chronische Niereninsuffizienz vor (≙ 4,3%). Ein Patient hatte vor ECMO-Implantation bereits einen Schlaganfall gehabt (≙ 2,2%). Die Indikation für die Implantation einer ECMO wurde bei schwerem ARDS gestellt. Die häufigste ARDS-auslösende Erkrankung war in 29 Fällen (≙ 63,1%) eine Pneumonie, gefolgt von sieben Fällen (≙ 15,2%), bei denen das ARDS durch ein Trauma oder einen operativen Eingriff verursacht wurde. In weiteren sieben Fällen wurde das ARDS durch das Influenza-Virus H1N1 ausgelöst (≙ 15,2%). In 4,3% der Fälle, entsprechend zwei Patienten war eine Sepsis der Auslöser des ARDS. Vor der Implantation wurden die Patienten im Median einen Tag mechanisch beatmet (1 -17 Tage). Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA Score) der Patienten belief sich am Implantationstag auf im Median 13 (10 – 19). Der Lung Injury Score (LIS) nahm im Median Werte von 3,5 (2,67 – 4) an. In 13 Fällen (≙ 28,3%) war bereits vor Einleitung der ECMO eine Nierenersatztherapie nötig geworden.

3.2.2 Überleben und Mortalität unter ECMO-Therapie

Von den 46 Patienten, die mit einer ECMO versorgt wurden, überlebten 22 Patienten (≙ 47,8 % der Fälle). Insgesamt wurden 28 Patienten (≙ 60,9% der Fälle) unter laufender ECMO-Unterstützung in unsere Klinik transportiert. Die Dauer der ECMO-Therapie betrug einen bis 86 Tage (im Median zwölf Tage). Im Anschluss an die

Explantation der ECMO belief sich die weitere Beatmungsdauer auf sieben Tage im Median (3 – 15 Tage). In sieben Fällen (≙ 15,2% der Fälle) traten auf die Therapie zurückzuführende Komplikationen auf. Während des ECMO-Betriebes wurden im Median 0,6 Erythrozytenkonzentrate pro Tag transfundiert (0,3 – 1,6). Unter laufender ECMO bestand bei 31 Patienten (≙ 67,4% der Fälle) der Bedarf einer Nierenersatztherapie. In 28 Fällen (≙ 60,9% der Fälle) gelang das Weaning von der extrakorporalen Zirkulation. Vergleiche hierzu Tabelle 10.

Tabelle 10. Überblick über ECMO- und Patientenergebnisse

	n = 46
Transport unter ECMO-Unterstützung	28 (60.9%)
ECMO-Dauer, Tage	12 (1 bis 86)
Beatmungsdauer nach ECMO, Tage	7 (3 bis 15)
ECMO-bedingte Komplikationen, n (%)	7 (15.2%)
Transfusionen während ECMO, EKs/Tag	0.6 (0.3 bis 1.6)
Nierenersatztherapie unter ECMO	31 (67.4%)
Weaning, n (%)	28 (60.9%)
Überleben, n(%)	22 (47.8%)
Abkürzungsverzeichnis: ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung, EKs - Erythrozytenkonzentrate	

3.2.3 Vergleich zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden der ECMO-Therapie

Mit Hilfe der Therapie mittels veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung überlebten 22 Patienten (≙ 47,8% der Fälle) ihr ARDS, während 24 Patienten (≙ 52,2% der Fälle) trotz der Therapie verstarben. Das durchschnittliche Alter der Gruppen belief

sich auf 50 Jahre (18 - 67 Jahre) bei den Überlebenden und auf 55 Jahre (19 – 72) bei den Nicht-Überlebenden. Die Geschlechterverteilung innerhalb der beiden Gruppen unterschied sich nicht wesentlich (siehe Tabelle 11). Auch der BMI der Überlebenden (28 ± 5 kg/m²) hob sich nicht wesentlich vom BMI der Nicht-Überlebenden ab (29 ± 6 kg/m²). In beiden Gruppen war der prädominante Auslöser für das ARDS eine Pneumonie (Überlebende 14 Patienten ≙ 63,6% der Fälle; Nicht-Überlebende 15 Patienten ≙ 62,5% der Fälle). Auch weitere wiederkehrende ARDS-Auslöser traten in ähnlicher Häufigkeit in beiden Kollektiven auf (siehe Tabelle 11). Im Hinblick auf die Dauer der mechanischen Ventilation vor Initiation der ECMO-Therapie findet sich eine im Median kürzere Ventilationszeit in der Gruppe der Überlebenden als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden (Überlebende: 1 Tag, 1 – 14 Tage; Nicht-Überlebende: 3 Tage, 1 – 17 Tage; p-Wert 0,019). Der SOFA-Score (Überlebende: 13, 10–19; Nicht-Überlebende: 14, 10–16; p-Wert 0,89) zeigt wie der LIS (Überlebende: 3,5, 2,67–4; Nicht-Überlebende: 3,5, 2,67–4; p-Wert 1) keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor Implantation. In der Häufigkeit des Bedarfs an Nierenersatztherapie vor dem Anlaufen der ECMO lässt sich zwischen beiden Kollektiven keine Differenz ausmachen (Überlebende 4 Patienten, ≙ 18,2% der Fälle; Nicht-Überlebende 9 Patienten, ≙ 37,5% der Fälle; p-Wert 0,2). Der vor Implantation festgestellte pH nahm im Mittel für Überlebende (7,26 ± 0,16) und Nicht-Überlebende (7,23 ± 0,16; p-Wert: 0,53) ähnliche Werte an. Im Vergleich der Laktat-Plasma-Konzentration lässt sich ein

Tabelle 11. ECMO: Vergleich Überlebende vs. Nicht-Überlebende

	Überlebende (n = 22)	**Nicht-Überlebende (n = 24)**	***p-Wert***
Alter, Jahre	50 (18 – 67)	55 (19 – 72)	0.26
Geschlecht männlich n (%)	14 (63.6%)	16 (66.7%)	0.98
BMI, kg/m²	28 ± 5	29 ± 6	0.54
Ursache für ARDS			
Pneumonie	14 (63.6%)	15 (62.5%)	1.00
Trauma / post-OP	3 (13.6%)	4 (16.7%)	1.00
Sepsis	1(4.6%)	1(4.1)	1.00
H1N1	3 (13.6%)	4 (16.7%)	1.00
Andere	1(4.6%)	0	0.48
Mechanische Ventilation, Tage	1 (1 bis 14)	3 (1 bis 17)	***0.019***
SOFA Score	13 (10 bis 19)	14 (10 bis 16)	0.89
LIS Score	3.5 (2.67 bis 4)	3.5 (2.67 bis 4)	1.00
Nierenersatztherapie vor ECMO	4 (18.2%)	9 (37.5%)	0.20
pH	7.26 ± 0.16	7.23 ± 0.16	0.53
Laktat, mmol/L	1.9 ± 1.2	4.0 ± 4.9	0.057
PaO_2, mmHg	75 ± 37	67 ± 20	0.36
$PaCO_2$, mmHg	65 ± 25	72 ± 29	0.39
ECMO-bedingte Komplikationen, n (%)	1(4.6%)	6 (25.0%)	0.10
Nierenersatztherapie unter ECMO	8 (36.4%)	23 (95.8%)	***<0.001***
Transfusionen während ECMO-Unterstützung, EKs/Tag	0.4 (0.3 bis 1.2)	0.9 (0.5 bis 1.6)	***<0.001***
ECMO Dauer, Tage	13 (8 bis 27)	12 (1 bis 86)	0.87

Abkürzungsverzeichnis: BMI – Body-Mass-Index, ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome, H1N1 – H1N1-Grippevirus-Infektion, SOFA – Sequential Organ Failure Assessment, LIS – Lung Injury Score, ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung, PaO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck, $PaCO_2$ – arterieller Kohlendioxidpartialdruck, EKs –Erythrozytenkonzentrate

Trend feststellen. Unter den Überlebenden betrug der Ausgangs-Laktatspiegel 1,9 ± 1,2 mmol/l, wohingegen er bei den Nicht-Überlebenden auf 4,0 ± 4,9 mmol/L erhöht war (p-Wert: 0,057). Die Partialdrücke der Blutgase vor ECMO-Therapiebeginn differierten in beiden Kollektiven nicht wesentlich (PaO_2: Überlebende: 75 ± 37 mmHg, Nicht-Überlebende: 67 ± 20 mmHg; p-Wert: 0,36; $PaCO_2$: Überlebende: 65 ± 25 mmHg, Nicht-Überlebende: 72 ± 29 mmHg, p-Wert: 0,39). Bei einem überlebenden Patienten (≙ 4,6 % der Fälle) trat eine ECMO-bedingte Komplikation auf, wohingegen sich bei sechs der Nicht-Überlebenden (≙ 25 % der Fälle) derartige Komplikationen ereigneten (p-Wert: 0,1). Einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden fanden wir im Bedarf an Nierenersatztherapie während laufender ECMO-Behandlung: Bei nur acht im Verlauf überlebenden Patienten (≙ 36,4 % der Fälle) war eine Nierenersatztherapie vonnöten, wogegen 23 Patienten der Nicht-Überlebenden (≙ 95,8% der Fälle; p-Wert: < 0,001) eine Nierenersatztherapie brauchten. Weiterhin findet sich eine signifikante Differenz in der notwendigen täglichen Frequenz der Erythrozyten-Konzentrat-(EK)-Transfusionen. Die Überlebenden erhielten im Median 0,4 Erythrozytenkonzentrate pro Tag (0,3 – 1,2 EKs/Tag), während die Nicht-Überlebenden im Median 0,9 Erythrozytenkonzentrate pro Tag transfundiert bekamen (0,5 - 1,6 EKs/Tag, p-Wert: <0,001). Die Gesamtdauer der Lungenunterstützung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung wich in beiden Gruppen nicht signifikant voneinander ab (siehe Tabelle 11).

3.2.4 Entwicklung von Blutgasen, hämodynamischen und laborchemischen Parametern unter laufender ECMO-Therapie

Um die Wirksamkeit der ECMO auf unterschiedliche körperliche Funktionen zu untersuchen, werteten wir einige Laborparameter der Patienten im zeitlichen Verlauf aus, siehe Tabelle 12.

3.2.4.1 Blutgase

Der Horovitz-Quotient wies vor Einleitung der ECMO im Durchschnitt hochpathologische Werte von 70 ± 28 mmHg auf. Bereits nach zwei Stunden der ECMO-Therapie ließ sich eine signifikante Verbesserung dieses Parameters feststellen, die sich auch bis zum Beenden der ECMO-Therapie fortsetzte. Vor Beginn der ECMO fand sich bei den ausgewerteten Patienten weiterhin eine Hyperkapnie, mit einer durchschnittlichen Höhe des $PaCO_2$ (arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck) von 69 ± 27mmHg. Diese Werte konnten durch die ECMO signifikant verbessert werden, erreichten bereits nach zwei Stunden physiologisches Niveau und hielten dieses.

Der pH-Wert befand sich vor Anlaufen der extrakorporalen Membranoxygenierung im Durchschnitt bei 7,16 ± 27. Dieser pathologische Wert zeigte sich bereits zwei Stunden nach Beginn der Therapie signifikanterweise auf physiologisches Maß reduziert und behielt dieses Level auch bei. Auch die Laktat-Plasma-Konzentration verringerte sich

innerhalb von zwei Tagen nach Therapiebeginn mittels ECMO erheblich und signifikant (vor ECMO: 3,2 ± 4,0; nach 2 Tagen: 1,8 ± 2,1).

3.2.4.2 Hämodynamische Parameter

Eine weitere statistisch relevante Veränderung lässt sich nach Initiation der ECMO-Therapie auch für den arteriellen Mitteldruck festhalten. Vor Beginn der Behandlung hatten die Patienten einen mittleren arteriellen Blutdruck von 64 ± 29 mmHg, der signifikant stieg, nachdem die ECMO für einen (76 ± 29 mmHg) bzw. zwei Tage (76 ± 25mmHg) lief. Es konnten bereits zwei Stunden nach ECMO-Beginn die Dosen von Norepinephrin statistisch signifikant verkleinert werden (siehe Tabelle 12). Der ECMO-Fluss zeigte sich im Verlauf der ersten zwei Therapietage konstant bei Mittelwerten von 3,8 bzw. 3,9 l/min. Er konnte erst zum Ende der Behandlungszeit hin auf mittlere 1,5 ± 0,6 l/min reduziert werden.

4.2.4.3 Laborparameter

Die Hämoglobin-Konzentration zeigte sich durch die ECMO-Therapie nicht signifikant verändert (vor ECMO:10,7 ± 3,7 g/dl; nach zwei Stunden: 10,3 ± 1,7 g/dl; nach einem Tag: 10,2 ± 1,1 g/dl; nach zwei Tagen: 9,7 ± 1,1 g/dl, Ende der ECMO: 10,1 ± 1 g/dl). Die Patienten wiesen vor Beginn der ECMO einen durchschnittlichen Thrombozytenwert von 228 ± 205/nl auf. Sowohl zwei Tage nach Therapiebeginn (Thrombozytenzahl 143 ± 104/nl) als auch zum Ende der Therapie (Thrombozytenzahl 100 ± 49/nl) fiel ihre Zahl signifikant ab.

Tabelle 12. Verlaufsparameter von Blutgasen, Hämodynamik und Laborwerten unter ECMO-Therapie

	vor ECMO (n = 46)	**2 Stunden (n = 46)**	**Tag 1 (n = 46)**	**Tag 2 (n = 46)**	**Ende der ECMO (n = 28)**
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	70 ± 28	118 ± 106 *	181 ± 114 *	199 ± 177 *	306 ± 240 *
$PaCO_2$ (mmHg)	69 ± 27	39 ± 8 *	40 ± 6 *	40 ± 6 *	41 ± 14 *
pH	7.16 ± 0.49	7.39 ± 0.13 *	7.41 ± 0.10 *	7.41 ± 0.08 *	7.34 ± 0.12 *
MAP (mmHg)	64 ± 29	74 ± 25	76 ± 29 *	76 ± 25 *	75 ± 28
Norepinephrin (mg/h)	1.8 ± 1.1	1.1 ± 0.9 *	0.8 ± 1.2 *	0.4 ± 0.7 *	0.1 ± 0.4 *
ECMO-Fluss (L/min)	--	3.8 ± 0.8	3.9 ± 0.7	3.9 ± 0.8	1.5 ± 0.6
Hämoglobin (g/dL)	10.7 ± 3.7	10.3 ± 1.7	10.2 ± 1.1	9.7 ± 1.1	10.1 ± 1.0
Thrombozyten (/nL)	228 ± 205	201 ± 205	164 ± 120	143 ± 104 *	100 ± 49 *
Laktat (mmol/L)	3.2 ± 4.0	4.3 ± 3.8	2.0 ± 1.1	1.8 ± 2.1 *	1.8 ± 1.7 *

Abkürzungsverzeichnis: ECMO – Extrakorporale Membranoxygenierung, PaO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO_2 – inspiratorische Sauerstofffraktion, $PaCO_2$ – arterieller Kohlendioxodpartialdruck, MAP – Mittlerer arterieller Blutdruck, * - p-Wert < 0,05 im Vergleich zur ersten Messung

4. Diskussion der Studienergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Studiendesign

Das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie besteht aus 103 Patienten. Wichtige klinische und laborchemische Parameter sowie das Überleben aller Patienten, die im etwa siebenjährigen Untersuchungszeitraum durch das Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel mit Hilfe perkutan eingebrachter extrakorporaler Kreislaufunterstützungsverfahren behandelt wurden, werden folgend dargestellt.

Das Gesamtüberleben beläuft sich auf eine kombinierte Anzahl von 41 Patienten, zusammengesetzt aus 19 Überlebenden der ECLS-Therapie und 22 Überlebenden der ECMO-Therapie. Dies entspricht einem Gesamtsurvival von 39,8%.

Der ELSO-Report von 2013 zeigt für Patienten mit ECLS-Therapie aufgrund von kardialem Versagen ein Überleben von 39,2%. Der gleiche Report beziffert das Überleben bei ECMO-Behandlung aufgrund von respiratorischem Versagen auf 55% (Paden et al., 2013). Der ELSO-Report versucht ein Register für alle ECMO- und ECLS-Fälle weltweit zu sein.

Die Studienergebnisse von Lin und Kollegen (Überleben von 29,1% der Fälle) oder Chen und Kollegen (Überleben 28,8% der Fälle) werden durch die vorliegende Studie übertroffen. Es wird ein sehr vergleichbares Ergebnis erzielt, wie durch Formica und Kollegen (Überleben 38,1% der Fälle). Das untersuchte Kollektiv war in vorliegender

Studie jedoch erheblich größer, als in den oben genannten (Chen et al., 2008, Lin et al., 2010, Formica et al., 2010).

In den drei aufgeführten Studien wurden jedoch ausschließlich Fälle eingeschlossen, die mit Hilfe eines veno-arteriellen Verfahrens, also einer ECLS, therapiert wurden. In anderen Untersuchungen, in denen, wie in der vorliegenden Studie, auf ECMO und ECLS zurückgegriffen wurde, wurden auch schon Ergebnisse mit höherem Survivalanteil erzielt. So überlebten in Mazzeffis kombinierter Studie 50,2% der 132 Patienten die Therapie mit einem extrakorporalen Verfahren (ECMO, ECLS oder ECMO+ECLS) (Mazzeffi et al., 2016). Auch Hemmila und Kollegen beobachteten höhere Überlebensraten in einem großen Kollektiv unter Nutzung von ECMO, ECLS oder veno-veno-arterieller ECMO. In ihrer Studie überlebten 51,8% der 255 Patienten (Hemmila et al., 2004). Aufgrund dieser hohen Variabilität lohnt sich im Verlauf ein näherer Blick auf die Subgruppierungen dieser Studie, auch im Vergleich zu den anderen Studien.

Als Besonderheit dieser Studie fällt die Aufteilung des Patientenkollektivs in zwei Subgruppen auf. Zum einen wurden 57 Patienten bei kardiogenem Schock mit ECLS behandelt. Zum anderen führte ein schweres ARDS bei 46 Patienten zur Indikation einer ECMO-Behandlung. Die Subgruppen unterscheiden sich also in puncto ihrer Pathologie und ihres Behandlungsschemas erheblich voneinander. Daher können Aussagen sowohl zur Gesamtheit der behandelten Patienten als auch zu den jeweiligen Gruppierungen im Einzelnen gemacht werden. Im Folgenden werden

aufgrund der erheblichen Differenzen zwischen einem ARDS und einem kardiogenen Schock die ECLS- und ECMO-Fälle getrennt betrachtet und analysiert.

Hervorzuheben am Patientenkollektiv und der Aussagekraft dieser Studie ist, dass besonderes Augenmerk auf die Kanüleninsertion ohne Thorakotomie gelegt wurde. Zur Kanüleninsertion wurden perkutane (z.B. Anlage in Seldinger-Technik) Verfahren angewandt. Dementsprechend wurden viele Patientenfälle nicht berücksichtigt, wenn das extrakorporale Unterstützungsverfahren per Thorakotomie implantiert worden war.

Ein großer Anteil der Arbeiten, die sich mit extrakorporaler Membranoxygenierung bei kardiogenem Schock beschäftigen, schließt Patienten unabhängig der Kanülierungsmethode ein.

Weiterhin wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen im selben stationären Aufenthalt vor Implantation eine Kardiotomie vorgenommen worden war, auch wenn die eigentliche Kanülierung den anderen Vorgaben des Studienprotokolls entsprach.

Der Postkardiotomie-Schock ist ein ansonsten typischer Auslöser eines ECLS-bedürftigen kardiogenen Schocks. Daher verschiebt sich in vorliegender Studie der Fokus auf Patienten mit anderen Ätiologien des kardiogenen Schocks, vornehmlich dabei Kardiomyopathien (z.B. im Rahmen einer akuten Verschlechterung einer vorbestehenden Herzinsuffizienz).

Tabelle 13. Überblick über Survival vergleichbarer Studien

Autor	Jahr	Kollektivgröße (n)	Überleben (%)	Methode	Spezielle Fragestellung
Haneya	2012	85	34,1	ECLS	ECLS-Nutzung für CPR bei nicht-kardiotomierten Patienten
Formica	2010	42	38,1	ECLS	Prädiktive Faktoren für 30-Tages-Mortalität
Mazzeffi	2016	132	50,2	ECLS +/ ECMO	Einfluss von Blutungs- u. Transfusionshäufigkeit auf die Mortalität. Gesamtkohorte
	2016	54	40,7	ECLS	Nur ECLS-Kohorte
	2016	14	21,4	ECMO + ECLS	ECMO- und ECLS-Einsatz
	2016	64	66,6	ECMO	Nur ECMO-Kohorte
Lin	2010	59	29,1	ECLS	ECLS-Nutzung für CPR
Chen	2008	59	28,8	ECLS	ECLS-Nutzung für CPR bei IHCA
Hemilla	2004	255	51,8	ECMO/ ECLS /v.v.a.-ECMO	Einsatz bei Patienten mit schwerem ARDS
Peek	2009	90	63	ECMO	Randomisierter Vergleich zwischen ECMO- u. konventioneller Therapie bei schwerem ARDS
Haneya	2015	262	59,9	ECMO	Einfluss von ANV auf Mortalität von ECMO-Therapie bei schwerem ARDS
Mosca	2015	41	76	ECMO/ ECLS /v.v.a.-ECMO	Einfluss von Ethnie auf Mortalität

Abkürzungsverzeichnis: ANV – akutes Nierenversagen; CPR – Kardiopulmonale Reanimation; ECLS – Extracorporeal Life Support; ECMO- Extrakorporale Membranoxygenierung; v.v.a.-ECMO – veno-veno-arterielle-ECMO, IHCA – Intrahospital Cardiac Arrest

Vorbehaltlich der speziellen Kanüleninsertion und des Ausschlusses kurzfristig zuvor kardiotomierter Patienten spiegelt die vorliegende Studie also sehr umfassend die

Erfahrungen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel mit den speziellen Instrumenten ECMO und ECLS wider.

4.1.1 Patientenkollektiv ECLS

Das durchschnittliche Alter innerhalb der ECLS-Gruppe betrug 56 Jahre (18 bis 75 Jahre). In der ECLS-Gruppe gelang ein erfolgreiches Weaning von 45,6% (26/57 Patienten) der Patienten und der Anteil der Überlebenden betrug 33,3% (19/57 Patienten). Damit wurde ein international vergleichbares Ergebnis erzielt.

Haneya et al. beschrieben 2012 eine Weaningrate von 47,1% und eine Überlebensrate von 34,1%. Das von Haneya analysierte Patientenkollektiv bestand aus 85 ECLS-Patienten, die ebenfalls keine Kardiotomie erhalten hatten (Haneya et al., 2012a).

Formica und Kollegen untersuchten hingegen ein Kollektiv, das anteilig kardiotomiert worden war. Sie berichteten von einer Weaningrate von 69% und einer Überlebensrate von 38,1% bei einer Kohortengröße von 42 Patienten (Formica et al., 2010).

Ähnlich wie von uns, wurde durch Mazzeffi und Kollegen eine Studie mit ECLS und ECMO durchgeführt, auch hier wurden jedoch Patienten mit Zustand nach Kardiotomie inkludiert. Das Überleben in der ECLS-Kohorte betrug 40,7%. In der ECMO-Kohorte überlebten dagegen 66,6% der Patienten (Mazzeffi et al., 2016). Das Gesamtüberleben in Mazzeffis Studie belief sich auf 50,2%, bestehend aus einer ECMO- und einer ECLS-Kohorte sowie einem kleinen Patientenanteil, der sowohl ECMO- als auch ECLS-Therapie erhalten hatte. Berücksichtigt werden muss hierbei, dass in Mazzeffis Studie auch Patienten aufgrund von ARDS mit ECLS (v.-a.-ECMO)

behandelt wurden. Das Kollektiv von Mazzeffi war etwas größer als das der vorliegenden Studie.

In Tabelle 13 ist ersichtlich, dass es außergewöhnlich ausgeprägte Differenzen im Hinblick auf das Überleben gibt. Diese sind auch dann existent, wenn die gleiche Form der extrakorporalen Kreislaufunterstützung angewendet wird. Also beispielsweise nur ECLS-Studien miteinander verglichen werden.

In Mazzefis Studie findet sich für die ECLS-Kohorte eine deutlich höhere Überlebensrate als in vorliegender Studie, jedoch hebt sich das Patientenkollektiv erkennbar voneinander ab. Bei Mazzefis Studie werden als größte Subgruppen Patienten mit ARDS (40,9% der Fälle) und Postkardiotomie-Schock (28,8% der Fälle) geführt. Das Überleben der Patienten mit Postkardiotomie-Schock belief sich in Mazzefis Untersuchung auf 35,9% der Fälle. Für diese Patienten bestehen entsprechend andere kausale Behandlungsansätze, als für ein Kollektiv, das, wie das vorliegende, aus nicht-kardiotomierten, zu großen Anteilen kardiomyopathen Patienten besteht (Rastan et al., 2010, Wang et al., 2013, Tarzia et al., 2015).

In der Subgruppenanalyse ergibt sich kein Überlebensvorteil für eine spezifische Altersgruppe. Dies entspricht Erfahrungen auch in anderen Studien (Thiagarajan et al., 2009). Das in unserer Studie ermittelte Alter von 56 Jahren (18 bis 75 Jahre) ist für Patienten eines Kollektivs, das sich durch das Vorliegen eines Herzversagens (kardiogenen Schocks) definiert, erstaunlich niedrig. Zeitgleich muss hierbei berücksichtigt werden, dass hohes Alter als Kontraindikation für die ECMO-/ECLS-Implantation gilt und entsprechend ein Selektionsbias auftritt.

Auffällig viel häufiger als Frauen sind in vorliegender Studie Männer behandelt worden (Männer 84,2% der Fälle, Frauen 15,8% der Fälle). Es zeigt sich jedoch bezüglich des Outcomes kein Unterschied zwischen den Geschlechtern. Es lässt sich also kein Überlebensvorteil für Männer oder Frauen nachweisen, was der Studienlage entspricht (Thiagarajan et al., 2009).

Die Patienten wiesen im Durchschnitt einen BMI von 28 ± 7 auf. Damit sind sie als übergewichtig, jedoch noch nicht als adipös einzustufen. Ihr Überleben hing auch nicht signifikant von ihrem BMI ab. Beispielsweise beschreibt Thiagarajan in seiner 2009 veröffentlichten Studie, dass es innerhalb der 297 untersuchten Patienten keinen Hinweis für einen Überlebensunterschied bezüglich des Patientenalters, -geschlechts und –körpergewichtes gebe (Thiagarajan et al., 2009).

Typische Vorerkrankungen, die als kardiale Risikofaktoren gelten, lagen in diesem Kollektiv ebenfalls vor. So gab es vermehrt Fälle von Diabetes mellitus und arteriellem Hypertonus. Darin herrscht Übereinstimmung mit anderen Studien. Zum Beispiel beschreibt Rastan in seiner 2010 publizierten Studie, von großen Anteilen von Patienten mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und COPD (Rastan et al., 2010). In Rastans Studie ist jedoch eine vermehrte Mortalität innerhalb der Subgruppe der Diabetiker aufgefallen. Auch war bei Rastan, anders als bei Thiagarajan eine Mortalitätszunahme unter ECLS bei Patienten >70 Lebensjahre zu verzeichnen.

In das Kollektiv der vorliegenden Studie sind ausschließlich Patienten ohne kurzzeitig vorherige Kardiotomie aufgenommen worden.

Dies führt dazu, dass sich die vorherrschenden Ausgangsdiagnosen erheblich von denen anderer Studien abheben. Ursache für den ausgeprägten kardiogenen Schock, der in diskutierter Studie letztlich mit ECLS therapiert wurde, war in dieser Kohorte in 45,6% der Fälle eine Kardiomyopathie und in 36,8% der Fälle ein akutes Koronarsyndrom. Die verbleibenden 21,1% der Fälle entfallen auf andere Auslöser.

Das akute Koronarsyndrom (ACS) ist eine typische Ursache für eine derart beträchtliche kardiale Dekompensation, dass eine ECLS-Therapie nötig wird. In der vorliegenden Studie wurden 21 Patienten aufgrund eines ACS mit konsekutivem kardiogenen Schock mit ECLS behandelt. Es überlebten sieben von ihnen (≙ 33% der Fälle). Sie hatten keine bessere oder schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit als die Patienten mit anderen Diagnosen. Damit werden typische Werte für den ECLS-Einsatz bei ACS erreicht. In der Studie von Thiagarajan und Kollegen, die den Nutzen von ECLS-unterstützter CPR (kardiopulmonale Wiederbelebungsmaßnahmen) untersuchten, überlebten zum Beispiel 27% der Patienten (Thiagarajan et al., 2009).

Häufig tritt als Auslöser für den ECLS-pflichtigen kardiogenen Schock auch ein Postkardiotomie-Schock auf (Smedira and Blackstone, 2001). In o.g. Studie von Mazzefi belief sich der Anteil der Patienten im Postkardiotomie-Schock auf beispielsweise 28,8% der Fälle

In Fällen von ACS oder Postkardiotomie-Schock kann eine extrakorporale Kreislaufunterstützung die Zeit bis zum erneuten operativen Eingriff oder einer anderweitigen kausalen Therapie (z.B. Koronarangioplastie) gut überbrücken (Mazzeffi et al., 2016).

Der hohe Anteil der Kardiomyopathien von 45,6% der Fälle als Auslöser des kardiogenen Schocks entspricht einer Besonderheit der vorliegenden Studie. So wurden beispielsweise in den Studien von Wu und Su aus einem Kollektiv von 294 Patienten nur 14 aufgrund einer Kardiomyopathie einem ECLS zugeführt (4,7% der Fälle), während in vorliegender Studie 26 von 57 Patienten deshalb therapiert wurden (45,6% der Fälle) (Su et al., 2014). In vorliegender Studie wurde dagegen auch die akute Dekompensation einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz als beispielsweise ischämische oder dilatative Kardiomyopathie den Kardiomyopathien zugeordnet.

Der Anteil der Überlebenden ECLS-Patienten mit kardiogenem Schock auf Basis einer Kardiomyopathie liegt in vorliegender Studie bei 30,7% der Fälle (≙ 8 von 26 Patienten). Damit gibt es in dieser Studie gegenüber den ACS-Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich des Survivals unter ECLS.

Jedoch wurde durch Wu, Su und Kollegen auch bereits von sehr erfolgreicher ECLS-Anwendung bei fulminant verlaufenden Kardiomyopathien aufgrund von viralen Myokarditiden oder peripartalen Myokarditiden berichtet. 10 der 14 behandelten Patienten (≙ 71,4% der Fälle) überlebten hier die ECLS-Therapie.
Das hohe Survival, das durch Wu, Su und Kollegen in der Subgruppe der kardiomyopathen Patienten erzielt wurde, zeigt das Potential, welches eine ECLS-Therapie für diese Klientel bietet. Besonders virale Myokarditiden zeigen eine gute Therapierbarkeit mit Hilfe von ECLS. So konnten Wu, Su und Kollegen ein Überleben

von 87,5% der Patienten mit Myokarditis erzielen, während das Gesamtüberleben in ihrer Studie nur 53,3% betrug. Dies führten Wu und Su vor allem auf das häufig vollständige Wiedererlangen der myokardialen Funktion im Anschluss an das entzündliche Stadium der viralen Myokarditiden zurück. Dabei hat sich die ECLS als wertvolles Werkzeug für ein „Bridging to Recovery“ gezeigt. Dieser Annahme folgend wäre es also dem Körper durch das externe Bridging mittels ECLS gelungen, selbst eine definitive Therapie vorzunehmen - in Wus Studie dementsprechend eine Genesung des Myokards unter ECLS (Su et al., 2014) (Wu et al., 2012).

Sanders gelang es 2012 mit Hilfe von ECLS eine akute fulminante Myokarditis erfolgreich zu behandeln. 4 der 5 behandelten Patienten überlebten aufgrund der ECLS-Unterstützung die akute Myokarditis (Sanders et al., 2012).

In der vorliegenden Studie werden demnach deutlich niedrigere Überlebensquoten im Bereich der Kardiomyopathien erreicht als durch Su, Wu und Sanders.

Ein möglicher Erklärungsansatz liegt in der Ätiologie der Kardiomyopathie.

In der vorliegenden Studie wurde die jeweilige Ätiologie der Kardiomyopathie nicht dokumentiert.

Bei entglittenen Kardiomyopathien anderer Genese als einer viralen Myokarditis sind die Behandlungsoptionen eingeschränkt. So bleiben bei akuter kardialer Dekompensation bis hin zum kardiogenen Schock als Komplikation einer chronischen Kardiomyopathie nur wenige Therapieoptionen.

Im Zustand des kardiogenen Schocks bei Kardiomyopathie wird der Kreislauf mit Hilfe von ECLS sichergestellt und ein BTR (Bridging to Recovery), ein BTT (Bridging to Transplant) oder ein Bridging to Bridging versucht. Einzige kausale therapeutische

Möglichkeit für die kardiomyopathen Patienten, die keine virale Myokarditis aufweisen sind dann häufig die Herztransplantation oder eine langfristige Versorgung mit einem intra-/parakorporalen Unterstützungssystem. Um die Transplantation oder Implantation des langfristigen Unterstützungssystems zu erreichen kann die Zwischenzeit mittels ECLS überbrückt werden. Allerdings ist bei Patienten im kardiogenen Schock mit chronischer Ätiologie der Kardiomyopathie keine schnelle Erholung der Herzfunktion, sondern nach der ECLS-Kanülen-Insertion eine komplexe Situation zu erwarten (Haneya et al., 2012c). Es muss angenommen werden, dass das kardiomyopathe Herz in dieser Lage nicht fähig dazu sein wird, einen suffizienten Kreislauf herzustellen (BTR) und damit ein Weaning vom ECLS unmöglich wird.

Die Implantation von IABP, LVAD oder sogar eine Herztransplantation bringt perioperative Risiken mit sich, die bei laufender ECLS-Therapie besonders schwerwiegend sein können (beispielsweise Blutungskomplikationen). In einer Situation, in der ein Weaning von der ECLS ohne einen der komplikationsträchtigen genannten Eingriffe als nicht durchführbar angenommen werden muss, ist demnach auch eine höhere Mortalität zu erwarten, als beispielsweise in den Studien von Wu und Su. Diese hatten sich schließlich mit eher akuten Kardiomyopathien aufgrund von Myokarditiden beschäftigt. So ist bei den Myokarditiden gegebenenfalls der Überlebensvorteil darin zu erkennen, dass bei ihnen ein BTR möglich ist. So gelang es Thiagarajan nachzuweisen, dass Patienten mit Myokarditis bei mittels ECLS durchgeführter E-CPR (extrakorporale Kardiopulmonale Reanimation) eine niedrigere Mortalität haben als Patienten mit allen anderen Diagnosen (Thiagarajan et al., 2009)

Auch Tarzia ist 2015 zu dem Schluss gekommen, dass sich die ECLS-Therapie bei Patienten mit chronisch entstandenem kardiogenen Schock als BTT oder Bridging zur Implantation eines VAD (ventricular assist device) eignet, während im Rahmen einer akuten Pathologie häufig auch ein BTR möglich ist. (Tarzia et al., 2015).

Es lässt sich aufgrund der fehlenden Dokumentation der Kardiomyopathieform in vorliegender Studie leider keine eindeutige Aussage hinsichtlich der im Studienvergleich niedrigen Überlebensquote und des fehlenden Überlebensvorteils für kardiomyopathe Patienten gegenüber den Patienten von Wu und Su tätigen.

4.1.2 Patientenkollektiv ECMO

In der ECMO-Gruppe unserer Studie konnten 28 von 46 eingeschlossenen Patienten vom System geweanet werden (≙ 60,9% der Fälle). Von ihnen überlebten 22 Patienten (≙ 47,8% der Fälle). Demnach starben 6 Patienten nach dem Weaning von der ECMO. Diese Überlebensquoten sind in anderen ECMO-Studien bereits übertroffen worden. Der ELSO-Report von 2012 ermittelte beispielsweise ein durchschnittliches Überleben von 55% der mit Hilfe extrakorporaler Zirkulation behandelter Patienten mit akutem respiratorischem Versagen, von denen insgesamt 78% der Fälle mit einem veno-venösen Ansatz (ECMO) therapiert wurden (Paden et al., 2013).

So überlebten in der CESAR-Studie 63% der Patienten mit ECMO-Therapie. Dies entspricht 57 Überlebenden bei einer Kollektivgröße von 90 Patienten (Peek et al., 2009).

In Mazzeffis oben genannter Studie belief sich das Überleben in der ECMO-Kohorte auf 66,6% (Mazzeffi et al., 2016).

Haneya und Kollegen erreichten bei 262 Patienten einen Weaningerfolg in 69,8% der Fälle und eine Überlebensrate von 59,9% der Patienten (Haneya et al., 2015).

Mosca et al. untersuchten 41 ARDS-Patienten, die hauptsächlich mit ECMO behandelt wurden, bei denen jedoch anteilig auch eine Umkanülierung zu oder von einem veno-arteriellen System (ECLS) oder zu einem veno-veno-arteriellen System stattfand. Das ermittelte Überleben belief sich auf hohe 76% bei Entlassung (Mosca et al., 2015).

In vorliegender Studie sind in 30 Fällen männliche, in 16 Fällen weibliche Patienten inkludiert worden. Es ließen sich jedoch bezüglich des Überlebens keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern sichtbar machen. Diesbezüglich findet sich bei Haneya und Kollegen sowie Mosca und Kollegen ebenfalls keine Differenz (Haneya et al., 2015, Mosca et al., 2015).

Auch im Hinblick auf den BMI fand sich keinerlei signifikante Differenz zwischen den Überlebenden (28 ± 5 kg/m²) und Nicht-Überlebenden (29 ± 6 kg/m²) der ECMO-Therapie. Durch Brogan und Kollegen konnte in der 2009 veröffentlichten Studie ein vermehrtes Überleben für die Patienten festgestellt werden, die ein höheres Gewicht hatten (Brogan et al., 2009), was durch Haneya et al. jedoch nicht bestätigt werden konnte (Haneya et al., 2015). Die vorliegende Studie kann die Ergebnisse von Brogan und Kollegen, dass höhergewichtige Patienten gegebenenfalls einen Überlebensvorteil haben, nicht unterstützen. Diesbezüglich sind in der weiteren Forschung zur ECMO also noch Untersuchungen nötig, um den Einfluss des Körpergewichts auf das Überleben zu klären.

Als ARDS-auslösende Ursachen kamen in ähnlichen Anteilen und ohne signifikante Differenz bei den Überlebenden und Nicht-Überlebenden Pneumonie, (operative) Traumata, Sepsis und das Influenzavirus H1N1 vor.

ARDS-Auslöser Überlebende: Pneumonie: 14 Patienten ≙ 63,3% der Fälle Trauma: 3 Patienten ≙ 13,6% der Fälle / Sepsis: 1 Patient ≙ 4,6% der Fälle / H1N1 3 Patienten ≙ 13,6% der Fälle.

ARDS-Auslöser Nicht-Überlebende: Pneumonie: 15 Patienten ≙ 62,5% der Fälle / Trauma: 4 Patienten ≙ 16,7% der Fälle / Sepsis: 1 Patient ≙ 4,1% der Fälle /H1N1: 4 Patienten ≙ 16,7% der Fälle.

Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) und der Lung Injury Score (LIS) differierten ebenfalls nicht signifikant zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden (SOFA: 13, 10 bis 19/ 14, 10 bis 16; LIS 3,5, 2,67 bis 4/ 3,5, 2,67 bis 4). In vorangegangen Studien findet sich diesbezüglich jedoch eine bessere Vorhersagekraft des SOFA-Scores, als in vorliegender Studie. Sowohl bei Lin und Kollegen (gemischtes Kollektiv aus ECMO und ECLS) sowie bei Haneya und Kollegen zeigte sich ein höherer SOFA-Score mit vermehrter Mortalität assoziiert (Haneya et al., 2015, Lin et al., 2007).

Auch in der Prävalenz von Nierenersatztherapie vor Implantation der ECMO fand sich keine signifikante Differenz zwischen beiden Subgruppen. Bei den Überlebenden und Nicht-Überlebenden betrug die Anzahl vier Patienten (≙ 18,2% der Fälle) respektive neun Patienten (≙ 37,5% der Fälle). Diesbezüglich finden sich in der Literatur andere Erkenntnisse. Haneya und Kollegen gelang es 2015 in einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse von 262 Patienten mit ARDS und ECMO-Therapie

das Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit prä-ECMO als unabhängige Variable, die mit vermehrter Sterblichkeit assoziiert ist, zu identifizieren (Haneya et al., 2015). Bei Kielstein und Kollegen fand sich jedoch keine Prädiktorenfunktion einer präimplantativen Abhängigkeit von Nierenersatztherapie hinsichtlich der Mortalität unter ECMO (Kielstein et al., 2013).

Möglicherweise ist das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie zu klein, um diese Ergebnisse zu reproduzieren.

Hinsichtlich der präimplantativen Parameter pH, Laktat, arterieller Sauerstoff- und Kohlenstoffdioxid-Partialdruck zeigten sich keine Differenzen (siehe Tabelle 11).

In der Literatur finden sich diesbezüglich auffällig andere Ergebnisse. Sowohl der pH-Wert als auch der Laktat-Wert sind bei Erhöhungen prä-ECMO in multivariablen Regressionsanalysen als Prädiktoren/unabhängige Risikofaktoren für erhöhte Mortalität nachgewiesen worden (Kielstein et al., 2013, Haneya et al., 2015).

In der Verteilung der ECMO-bedingten Komplikationen zeigte sich eine statistisch nicht-signifikante Häufung von Komplikationen bei den Nicht-Überlebenden (6 Patienten ≙ 25% der Fälle; Überlebende: 1 Patient ≙ 4,6% der Fälle). Diesbezüglich zeigt die bisherige Literatur konträre Ergebnisse, die dafür sprechen, dass eine vermehrte Komplikationshäufigkeit mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (Haneya et al., 2015, Brogan et al., 2009). Möglicherweise ist in der vorliegenden Studie keine ausreichend hohe Fallzahl erreicht worden um die genannte Assoziation zu erkennen.

Die Dauer der ECMO-Behandlung zeigte keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (siehe Tabelle 11).

Signifikante Ergebnisse fanden wir bezüglich der Dauer mechanischer Beatmung vor ECMO-Implantation sowie der Häufigkeit von Bluttransfusionen und Nierenersatztherapie. Diese werden in den Abschnitten 4.2.9 bis 4.2.11 diskutiert.

4.2 Einordnung der erhobenen prognostischen Parameter

Bei mehreren der erhobenen klinischen und laborchemischen Parameter ist es gelungen, in vorliegender Studie einen Zusammenhang mit erhöhter Mortalität nachzuweisen. Im Folgenden wird zunächst auf die ECLS-spezifischen und anschließend auf die ECMO-spezifischen Parameter eingegangen.

4.2.1 Bedeutung der Laktatkonzentration vor ECLS-Implantation hinsichtlich des Survivals bei ECLS

In vorliegendem Studienkollektiv war bei den Überlebenden Patienten vor Implantation der ECLS-Therapie eine im Durchschnitt signifikant niedrigere Laktat-Plasma-Konzentration nachweisbar als bei den Nicht-Überlebenden (siehe Tabelle 5). Der Laktat-Wert ist ein Parameter für die anaerob ablaufende Glykolyse und damit ein Surrogat-Parameter für eine (v.a. periphere) Gewebshypoxie. Wegen dieser Eigenschaft wird er routinemäßig patienten- und zeitnah in sogenannten POCT-Messgeräten (point-of-care-testing) erfasst. In der 517 ECLS-Fälle umfassenden Studie von Rastan wurden Laktat-Werte >10mmol/L, abgenommen direkt nach ECLS-Implantation, als signifikanter Prädiktor von Mortalität nachgewiesen (Rastan et al., 2010). Bottiroli und Kollegen zeigten ebenfalls signifikant erhöhte Laktat-Werte vor

ECLS-Implantation bei den schließlich verstorbenen Patienten gegenüber den Überlebenden. Weiterhin wiesen sie nach, dass das Fehlen einer Normalisierung der Laktat-Werte binnen 24 Stunden nach ECLS-Implantation ein weiterer Prädiktor einer erhöhten Mortalität ist (Bottiroli et al., 2015).

Auch Aubin und Kollegen gelang es nachzuweisen, dass ein Laktat-Wert >5,5mmol/L, abgenommen direkt nach Implementation des ECLS, eine genaue Vorhersagekraft für eine hohe Krankenhausfrühsterblichkeit hat (Aubin et al., 2017). Ein niedrigerer Laktat-Wert als 5,5mmol/L konnte jedoch nicht signifikant ein erhöhtes Überleben vorhersagen. Hierfür waren von ihnen 160 konsekutive ECLS-Fälle untersucht worden.

Anhand des Verlaufs der Laktat-Werte, des pH-Werts sowie der Bikarbonat-Konzentration unter laufender ECLS gelang es Wengenmayer und Kollegen, das bisher genauste prognostische Modell hinsichtlich des Überlebens unter bereits begonnener ECLS-Therapie zu entwickeln (Wengenmayer et al., 2018).

Eine Besserung des Laktat-Werts bis hin zu seiner Normalisierung unter laufender ECLS-Therapie scheint somit eine prädiktive Kraft hinsichtlich des Überlebens der Patienten zu haben.

Auch in vorliegender Studie zeigen sich im Durchschnitt deutlich bessere Laktat-Werte in der Subgruppe der Überlebenden gegenüber den Nicht-Überlebenden.

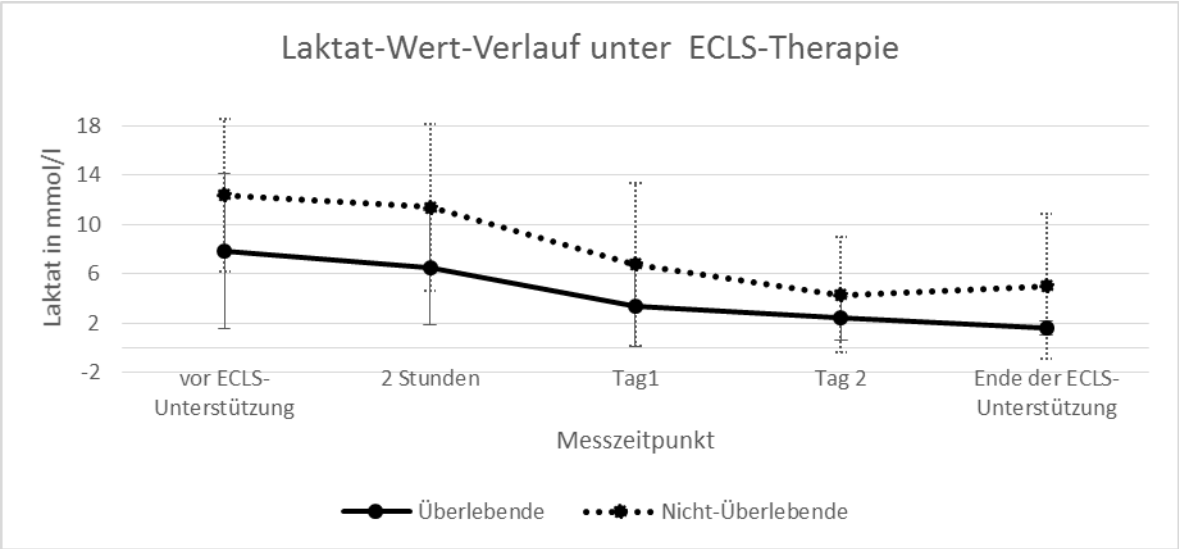

Abbildung 9. Laktat-Wert-Verlauf unter ECLS

Klinisch spricht dies möglicherweise dafür, dass zusätzlich zu einer Besserung der Kreislaufparameter unter ECLS-Unterstützung ein Augenmerk auf die Normalisierung der Laktat-Werte gelegt werden sollte. So könnte laut Bottiroli möglicherweise ein besseres Überleben erzielt werden, wenn alle Möglichkeiten zur Normalisierung des Laktat-Werts unter ECLS-Therapie ausgeschöpft werden (Bottiroli et al., 2015).

Die Daten der vorliegenden Studie stützen nun die Annahme, dass ein hoher Laktat-Wert bei Einleitung der ECLS mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Weiterhin ist auch in vorliegender Studie eine Differenz im Hinblick auf die Normalisierung des Laktat-Wertes unter laufender extrakorporaler Therapie zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden ersichtlich, wodurch oben genannte Literatur bestätigt wird.

4.2.2 Bedeutung des pH-Werts vor ECLS-Implantation hinsichtlich des Survivals bei ECLS

In vorliegender Studie wiesen die Überlebenden der ECLS-Therapie im Durchschnitt einen pH-Wert von 7,24 vor ECLS-Beginn auf. Bei den Nicht-Überlebenden zeigte sich ein durchschnittlicher pH-Wert von 7,07. Damit ist eine signifikante Differenz des pH-Werts in beiden Subgruppen nachgewiesen (p-Wert <0,0001). Ein niedrigerer pH-Wert zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation ist somit ein Hinweis auf eine erhöhte zu erwartende Mortalität.

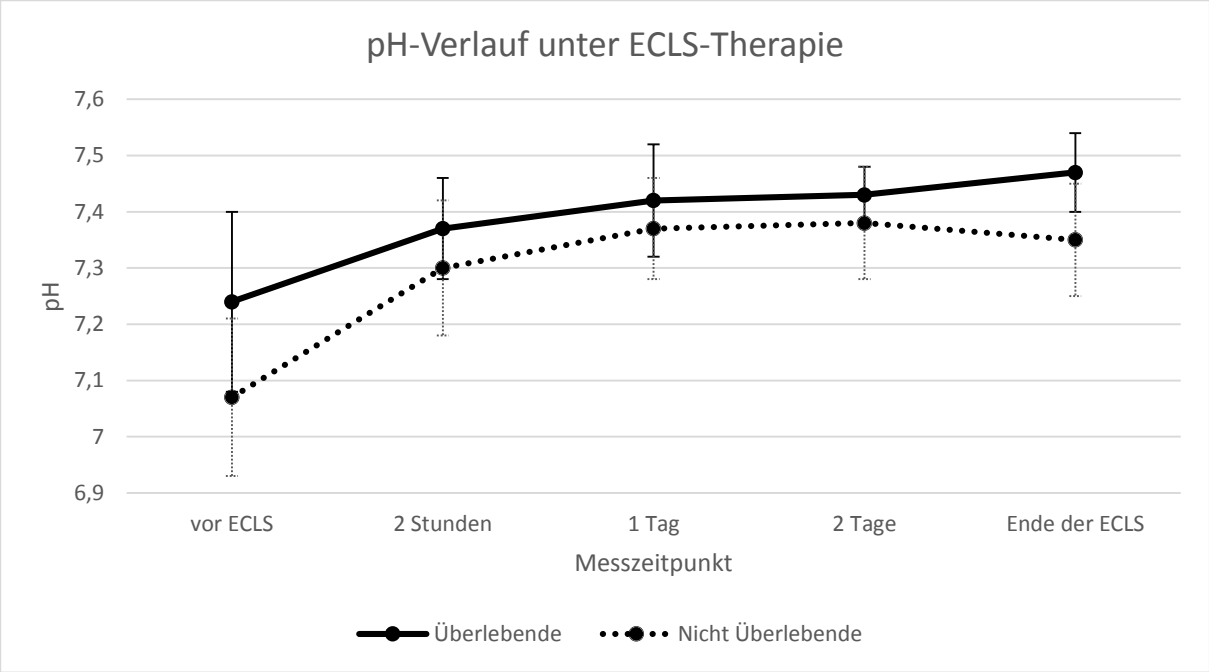

Abbildung 10. pH-Wert Verlauf unter ECLS

In der Studie von Guenther und Kollegen zeigte sich ebenfalls eine statistisch signifikante Differenz zwischen den Überlebenden und Nicht-Überlebenden der ECLS-Therapie hinsichtlich des pH-Wertes. Niedrigere Werte fanden sich auch in genannter

Studie in dem Kollektiv der Nicht-Überlebenden. Zudem konnte in Guenthers Studie der pH-Wert sechs Stunden nach ECLS-Implantation als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tages-Mortalität errechnet werden.

Haneya und Kollegen publizierten 2012 den Nachweis, dass niedrigere prä-ECLS-pH-Werte bei Patienten mit ECLS-gestützter kardiopulmonaler Reanimation ein unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität darstellen (Haneya et al., 2012a).

Auch in bereits im Zusammenhang mit dem Laktat-Wert genannter Studie von Wengenmayer und Kollegen zeigte sich eine niedrigere Sterblichkeit bei Patienten, bei denen sich der pH-Wert nach ECLS-Implantation stabilisiert hatte (Wengenmayer et al., 2018).

In vorliegender Studie zeigte sich im Verlaufsmonitoring des pH-Werts, dass unter ECLS-Therapie eine Normalisierung der pH-Werte gelang. In der Gruppe der Überlebenden wurden hierfür jedoch nur zwei Stunden benötigt, während dies bei den Nicht-Überlebenden 24 Stunden erforderte.

Dies könnte dafür sprechen zukünftig frühzeitiger die Entscheidung für einer ECLS-Implantation zu treffen, wenn die Patienten metabolisch noch nicht so weit entglitten sind. Dann könnten möglicherweise mehr Patienten durch den Einsatz des ECLS vor einer weiteren klinischen Verschlechterung und schließlich dem Versterben bewahrt werden.

4.2.3 Bedeutung der Interventionshäufigkeit nach ECLS-Implantation hinsichtlich des Survivals bei ECLS

Im vorliegenden mittels ECLS versorgten Patientenkollektiv wurde eine signifikante Differenz der Interventionshäufigkeit in den Subgruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden festgestellt. Bei 19 überlebenden Patienten wurde in 16 Fällen eine Intervention nach ECLS-Implantation durchgeführt. Hingegen wurde bei den 38 Nicht-Überlebenden nur in neun Fällen ein Interventionsversuch unternommen. Der p-Wert für diesen signifikanten Unterschied liegt bei <0,0001.

Dokumentierte Interventionsverfahren waren eine Koronarangiographie (in zehn Fällen), eine operative Koronarrevaskularisation in zwei Fällen, operativer Herzklappenersatz in einem Fall, eine pulmonale Embolektomie in zwei Fällen, die Implantation eines VAD in vier Fällen, eine Herztransplantation in drei Fällen sowie in drei weiteren Fällen andere Verfahren.

Wie bereits beschrieben ermöglicht die ECLS-Therapie bei bestimmten Diagnosen die Möglichkeit eines „Bridging to Recovery“ (BTR), beispielweise bei akuten Myokarditiden. Bei allen Patienten wird die ECLS-Implantation aufgrund des kardiogenen Schocks durchgeführt. Wenn nun andere Diagnosen als akute Myokarditiden für die Schocksymptomatik verantwortlich sind, wird die ECLS als „Bridging to Transplantation“ (BTT), „Bridging to Destination“ oder „Bridging to Decision“ eingesetzt. Ein zentraler Punkt bei der Indikationsstellung für die Implantation der ECLS ist dabei, dass eine potentiell reversible oder zumindest behandelbare Ursache der kardialen Schocksymptomatik vorliegt (David et al., 2016).

Die Interventionshäufigkeit kann somit möglicherweise ein Maß für die Durchführbarkeit und Wirksamkeit der eingeleiteten therapeutischen Maßnahmen sein.

So kann eine unter laufender ECLS durchgeführte Intervention der entscheidende Schritt sein, der eine hämodynamische Stabilisierung der Patienten bewirkt (z.B. Implantation eines VAD) oder eine „Recovery“ des Myokards ermöglicht (z.B. PCI bei kardiogenem Schock bei ACS). Als letzte Option kommt zudem ein BTT in Betracht, was jedoch stark von der Verfügbarkeit von Spenderorganen abhängig ist. (Guenther et al., 2014).

Letztlich wird diesbezüglich in weiteren Studien zu klären sein, ob die reine Interventionshäufigkeit für die Patienen mit ECLS-Therapie entscheidend ist oder ob möglicherweise eine engere Indikationsstellung für die ECLS-Implantation mit Fokus auf die Behandelbarkeit der Grunderkrankung notwendig wird.

4.2.4 Bedeutung der kardiopulmonalen Reanimation vor/während ECLS-Implantation hinsichtlich des Survivals bei ECLS-Patienten

In vorliegender Studie wurde eine signifikante Differenz zwischen den überlebenden und nicht-überlebenden Patienten hinsichtlich des Vorliegens von kardiopulmonaler Reanimation festgestellt. Mit einem p-Wert von 0,018 zeigte sich, dass in der Subgruppe der Nicht-Überlebenden eine höhere Prävalenz von kardiopulmonaler Reanimation vorlag, als bei den Überlebenden (respektive 76,3% der Fälle, 42,1% der Fälle).

Diesbezüglich gibt es in der Literatur differierende Ergebnisse:

Aubin und Kollegen berichteten 2016 von einem 160 Patienten umfassenden Kollektiv, das mit mobilen ELCS-Geräten im Zustand des kardiogenen Schocks oder unter laufender kardiopulmonaler Reanimation behandelt worden war. Bei insgesamt 64% der Patienten wurde die ECLS unter laufender Reanimation implantiert. Hinsichtlich des Überlebens der beiden Patientenkollektive (E-CPR = ECLS-gestützte kardiopulmonale Reanimation vs. ECLS-Implantation ohne CPR) zeigte sich keine signifikante Differenz im Hinblick auf das Überleben. Alle Patienten, die eine ECLS-Reanimation erhalten hatten, waren jedoch zuvor konventionell reanimiert worden. Das besondere an Aubins Studie ist somit, dass trotz der weit fortgeschritten kardialen Dekompensation durch die Zuhilfenahme von ECLS bei reanimationspflichtigen Patienten eine Überlebensrate erzielt werden konnte, die der Überlebensrate von Nicht-Reanimationspflichtigen gleicht. Dabei übertraf die Überlebensrate der Patienten mit E-CPR deutlich die Überlebensrate von Patienten mit konventioneller CPR. Aubin und Kollegen folgerten hieraus, dass (1) eine frühere ECLS-Implantation sinnvoll erscheint, um Patienten nicht so weit dekompensieren zu lassen, dass eine CPR nötig wird und (2), dass die Leitlinien hinsichtlich der Eskalation einer konventionellen CPR hin zu einer E-CPR liberalisiert werden sollten, da so möglicherweise höhere Überlebensraten erzielt werden könnten (Aubin et al., 2017).

Fagnoul stellte 2014 fest, dass eine E-CPR (also eine ECLS-gestützte CPR) der konventionellen Reanimation deutlich überlegen ist. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass für Patienten, die eine E-CPR aufgrund eines intrahospitalen

Herzstillstands erhalten hatten, die Prognose deutlich besser war, als für Patienten, die den Herzstillstand extrahospital durchmachten. Dies führte Fagnoul auf eine im Vergleich deutlich verlängerte Zeit bis zur Implantation des ECLS bei extrahospitalen Fällen zurück (Fagnoul et al., 2014).

In Wus Studie von 2012 wurden Patienten im kardiogenen Schock oder Herzstillstand unter Ausschluss von Fällen eines Postkardiotomieschocks analysiert. Es fand sich keine signifikante Überlebensdifferenz zwischen den Patienten, die vor ECLS-Implantation eine konventionelle kardiopulmonale Reanimation und denen, die keine CPR benötigt hatten. Auffällig war jedoch, dass bei den Patienten, für die eine konventionelle CPR nicht ausgereicht hatte und eine E-CPR notwendig geworden war, ein schlechteres Outcome vorlag. Zusätzlich fand sich in der Subgruppe der Patienten mit E-CPR ein schlechteres Überleben, je länger die E-CPR bis zum Erlangen eines ROSC („Return of Spontaneous Circulation“) war (Wu et al., 2012).

In der vorliegenden diskutierten Studie wurde nicht protokolliert, ob bzw. wie häufig die CPR auf eine E-CPR eskaliert wurde. Jedoch zeigt sich eine erhöhte Mortalität in der Subgruppe der Patienten mit CPR.

Hieraus könnte ein ähnlicher Schluss gezogen werden, wie durch oben genannten Aubin. Um die Mortalität zu senken wäre es möglicherweise notwendig,

(1) eine Dekompensation der kardialen Grunderkrankung bis hin zum reanimationspflichtigen Herzstillstand zu verhindern, dies gegebenenfalls auch, indem zu einem früheren Zeitpunkt auf eine ECLS-Therapie zurückgegriffen wird und

(2) bei bereits laufender CPR möglichst wenig Zeit bis zur Implantation einer ECLS verstreichen zu lassen.

Angesichts der jedoch differierenden Ergebnisse in der Literatur hinsichtlich einer erhöhten Mortalität nach CPR werden diesbezüglich zunächst noch weitere Studien durchgeführt werden müssen.

4.2.5 Bedeutung der präimplantativen Nierenersatztherapie für ECLS-Patienten hinsichtlich des Survivals bei ECLS

In vorliegender Studie zeigte sich bei 5,3% der Fälle der Überlebenden (1 von 19 Patienten) eine prä-ECLS-Abhängigkeit von Verfahren zur Nierenersatztherapie. Hingegen fand sich bei den Nicht-Überlebenden in 31,6% der Fälle (12 von 38 Patienten) ein entsprechender Bedarf. Dies zeigte sich mit einem p-Wert von 0,042 als statistisch signifikante Differenz.

Ähnliche Ergebnisse fand Haneya 2015 in einem Kollektiv von Patienten, die aufgrund eines ARDS mit ECMO behandelt worden waren (Haneya et al., 2015). Im Großteil der weiteren ECLS-bezogenen Studien wird die Abhängigkeit von Nierenersatzverfahren vor ECLS-Implantation leider nicht beschrieben, sondern nur auf das Outcome von Dialysetherapie unter laufender ECLS eingegangen.

Die Dialysebedürftigkeit zeigt häufig die renale Komponente des Multiorganversagens an, welches bei einem ECLS-bedürftigen Patientenkollektiv als Ausdruck des kardiogenen Schocks mit peripherer Hypoxie häufig vorliegt (Chen et al., 2011). Dementsprechend könnte die prä-ECLS-Dialysepflichtigkeit ein Ausdruck der

vermehrten Krankheitsschwere sein und somit die erhöhte Mortalität innerhalb dieser Subgruppe erklären.

Chen und Kollegen sprachen sich daher für einen aggressiveren und früheren Beginn einer ECLS-Behandlung mit ggf. begleitender Nierenersatztherapie aus anstatt zu versuchen, die Patienten so lange wie möglich konservativ zu führen. Sie versprachen sich auf diese Weise die kardiale Leistung wieder so weit zu steigern, dass es gar nicht erst zu einem Multiorganversagen komme.

Vorliegende Studie zeigt nun, dass eine höhere Sterblichkeit vorliegt, wenn bereits vor der ECLS-Implantation eine Dialysepflichtigkeit besteht. Weitere Studien werden diese Beobachtung bestätigen müssen sowie die Abhängigkeiten erklären müssen.

4.2.6 Bedeutung ECLS-bedingter Komplikationen hinsichtlich des Survivals bei ECLS

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich eine signifikante Differenz hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit ECLS-bedingter Komplikationen hinsichtlich des Überlebens. In der Gruppe der Überlebenden (19 Patienten) war es nur in einem Fall (≙ 5,3% der Fälle) zu einer ECLS-bedingten Komplikation gekommen. In der Gruppe der Nicht-Überlebenden (38 Patienten) war es hingegen elf Mal zu genannten Komplikationen gekommen (≙ 28,9% der Fälle). Diese signifikante Differenz entspricht einem p-Wert von 0,045.

ECLS-bedingte Komplikationen werden in der Regel in drei Kategorien aufgeteilt: vaskuläre, mechanische und systemische Komplikationen, siehe hierzu Tabelle 1.

Durch vorliegende Studie wird erneut bestätigt, dass ECLS-bedingte Komplikationen mit einer vermehrten Sterblichkeit unter extrakorporaler Zirkulation vergesellschaftet sind. Diesbezügliche Nachweise sind beispielsweise Brogan und Kollegen 2009 geglückt. In ihrer Studie untersuchten sie die ELSO-Datenbank der Jahre 1986 bis 2006 und konnten insgesamt 1473 Patienten einschließen. Auch eine Unteranalyse der letzten Jahre vor Studienende zeigte weiterhin eine erhöhte Mortalität innerhalb der Gruppe mit ECMO-/ECLS-Komplikationen (Brogan et al., 2009).

Hinsichtlich der mechanisch bedingten Komplikationen (z.B. Thrombose des Membranoxygenators, Pumpenkopfthrombose) sind in den letzten Jahren substantielle Fortschritte gemacht worden. So sind inzwischen ein Großteil der eingesetzten Systeme in allen Bereichen mit Blutkontakt heparinbeschichtet und zudem die Kontaktoberflächen zwischen Blut und Fremdmaterial auf ein Minimum reduziert. Hierdurch kann eine niedriger dosierte systemische Antikoagulation durchgeführt werden und die Anzahl der ECMO-/ECLS-bedingten Blutungen sinkt (Khoshbin et al., 2005). Durch Lubnow und Kollegen sind 2014 in einer (v.v.-)ECMO-Studie zudem Laborparameter identifiziert worden, die (beginnende) thrombotische Ereignisse innerhalb der Systeme frühzeitig ankündigen und das Austauschen der betroffenen Komponenten in vielen Fällen planbar machen konnten (Lubnow et al., 2014).

Weitere Komplikationen, wie das Abfallen der Thrombozytenzahlen, Hämolyse, erhöhtes HIT-Risiko etc. (siehe Tabelle 1, Seite 16) müssen ebenfalls durch

regelmäßige laborchemische Kontrollen im Blick gehalten und entsprechend reagiert werden (David et al., 2016).

Hinsichtlich einer weiteren typischen Komplikation eines ECLS ist zudem ein vielversprechender Ansatz zur Reduktion der Komplikationsrate gefunden worden. In früheren ECLS-Anwendungen ist es häufig zu Ischämien der unteren Extremität gekommen, in der sich die rückführende Kanüle in der Arteria femoralis befand. Dies zog häufig Ischämien mit Kompartmentsyndromen und dem Bedarf operativer Interventionen, wie beispielsweise Fasziotomien nach sich. Inzwischen liegt die Möglichkeit vor, mit Hilfe einer antegraden Perfusion der gefährdeten Extremität das Ischämierisiko deutlich zu vermindern. Hierfür wird distal der retrograd eingebrachten großlumigen arteriellen Kanüle eine kleinere Kanüle in antegrader Position eingeführt. Über diese wird durch das ECLS ebenfalls eine Perfusion der gefährdeten unteren Extremität sichergestellt (Smedira and Blackstone, 2001).

Eine weitere Komplikation der ECLS-Therapie ist die vermehrte Nachlast aufgrund der retrograden Perfusion der Aorta und der damit erschwerten Aortenklappenöffnung. Diesbezüglich sind regelmäßige Kontrollen der linksventrikulären Funktion während der gesamten ECLS-Dauer und bei schwergradiger Einschränkung weitere Maßnahmen nötig. So können Inotropikagaben, eine Schrittmacher-Implantation sowie der Einbau linksventrikulärer Unterstützungssysteme (zum Beispiel Impella ®) Abhilfe schaffen (David et al., 2016, Arlt et al., 2012).

Hinsichtlich weiterer mechanischer Komplikationen wie beispielsweise Kanülendislokationen oder Diskonnektionen des extrakorporalen Kreislaufs ist eine

hohe Expertise notwendig. So muss im Notfall eine Umkanülierung erfolgen oder ein Stromausfall per Handkurbel überbrückt werden können (Lubnow et al., 2014). Im Klinikum Regensburg sind für die Implantation beispielsweise immer erfahrene ärztliche Kollegen aus den Bereichen der Herzchirurgie verantwortlich, für das hämodynamische Management sind erfahrene Kollegen der Anästhesiologie zuständig. Beide Gruppen werden durch Pflegekräfte und assistenzärztliches Personal unterstützt. Zudem stehen Kardiotechniker für die Vorbereitung und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation zur Verfügung (Arlt et al., 2012). All dies spricht dafür, dass die Durchführung dieser besonderen Therapiemaßnahme ECLS hochspezialisierten Zentren vorbehalten sein sollte, die über den entsprechenden Personalschlüssel und die notwendige Expertise verfügen. Über mobile Einsatzteams kann zudem gegebenenfalls eine flächendeckendere Versorgung gewährleistet werden (Aubin et al., 2017, Beurtheret et al., 2013).

Der weiteren Vermehrung der bestehenden Kenntnisse über ECLS-typische Komplikationen kommt somit an vielen Fronten eine wichtige Bedeutung zu.

4.2.7 Bedeutung des Bedarfs an Nierenersatztherapie unter laufender ECLS hinsichtlich des Survivals bei ECLS

In der vorliegenden Studie wurden von den 57 behandelten Patienten 37 unter der laufenden ECLS dialysepflichtig. Hierbei zeigte sich eine signifikante Differenz in der Häufigkeit des Dialysebedarfs in den Subgruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden (p-Wert 0,0003). Von den 19 Überlebenden sind nur sechs Patienten

dialysiert worden (≙ 31,6% der Fälle). Bei den Nicht-Überlebenden war in 81,6% der Fälle (31 von 38 Patienten) eine Nierenersatztherapie nötig.

Das dialysepflichtige Nierenversagen ist wiederholt als wichtiger Faktor für eine erhöhte Mortalität bei ECLS-Therapie identifiziert worden. So gelang erneut Brogan und Kollegen 2009 ein entsprechender Nachweis (Brogan et al., 2009). Auch in der Studie von Thiagarajan konnte eine Dialysepflichtigkeit unter ECLS bei Zustand nach E-CPR in einer multivariablen Analyse als unabhängiger Faktor, der mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert ist, bestätigt werden (Thiagarajan et al., 2009).

Auch neuere Studien sehen diesen Zusammenhang (Aubin et al., 2017).

Die Pathogenese des akuten Nierenversagens unter der extrakorporalen Zirkulation ist noch Gegenstand aktueller Forschung. Mögliche Auslöser können die Exposition des Blutes gegenüber Fremdkörpern mit folgender systemischer Entzündungsreaktion sein. Weiterhin werden vermehrte Hyperkoagulabilität, Hämolyse und Hämoglobinurie als Auslöser und/oder Verstärker diskutiert (Haneya et al., 2015, Askenazi et al., 2012).

Das Phänomen der vermehrten Sterblichkeit bei Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit ist demnach bekannt. Es bedarf jedoch weiterer Forschung, um die Pathogenese des Nierenversagens unter extrakorporaler Zirkulation besser zu verstehen.

Weitere technische Fortschritte, die zum Beispiel die Blutexposition gegenüber Fremdmaterialien reduzieren können, wie sie bereits im Rahmen der zunehmenden Miniaturisierung der extrakorporalen Kreislaufsysteme gelungen sind, könnten diesbezüglich auch hilfreich sein (Haneya et al., 2012b).

Angesichts der oben diskutierten Ergebnisse mit vermehrter Mortalität bei hohem Laktat- und niedrigem pH-Wert und einer prognostischen Bedeutung einer zeitnahen Normalisierung beider Parameter sowie einer ebenfalls per Dialyse behandelbaren prognostisch relevanten Komplikation der Flüssigkeitsüberladung (bei ARDS/ECMO) werden weitere Studien klären müssen, zu welchem Zeitpunkt optimalerweise eine Dialyseeinleitung stattfinden sollte.

4.2.8 Bedeutung der ECLS-Dauer hinsichtlich des Überlebens unter laufender ECLS-Therapie

In der vorliegenden Studie zeigte sich, dass es eine signifikante Differenz zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden der ECLS-Therapie auch im Hinblick auf die mediane ECLS-Dauer gibt (p-Wert <0,001). So wurden die Nicht-Überlebenden im Median für vier Tage per ECLS unterstützt (1 bis 23 Tage). Die Überlebenden wurden im Median neun Tage (1 bis 41 Tage) auf diese Art versorgt.

Auch in der Studie von Guenther und Kollegen hatte sich ein vergleichbares Ergebnis gezeigt. Bei den innerhalb von 30 Tagen verstorbenen Patienten hatte es eine mediane ECLS-Dauer von 87±84 Stunden gegeben. Bei den Überlebenden betrug die mediane ECLS-Dauer 169±67 Stunden.

Ein möglicher Interpretationsansatz hierfür liegt in einer hohen Frühsterblichkeit unter ECLS. Diese wiederum könnte durch die Schwere der Erkrankungen und die starke hämodynamische und metabolische Entgleisung bei ECLS-Einleitung erklärt werden.

Sollte es jedoch durch die weitergeführte Intensiv- und ECLS-Therapie gelingen, für eine Besserung der entsprechenden Parameter zu sorgen, so ist ein Überleben gegebenenfalls häufiger möglich, auch wenn dies eine längere ECLS-Dauer bedeutet. Sollte die Stabilisierung jedoch nicht gelingen, versterben viele der Patienten entsprechend in kurzer Zeit, dargestellt durch die kürzere Dauer der ECLS-Therapie in der Subgruppe der Nicht-Überlebenden. Dies zeigt auch erneut die Schwere der initialen ECLS-pflichtigen Diagnosen.

4.2.9 Bedeutung der Beatmungsdauer vor ECMO-Implantation hinsichtlich des Survivals bei ECMO-Patienten

Es zeigte sich in der Auswertung der vorliegenden Studie, dass eine verlängerte Dauer der invasiven Beatmung vor ECMO-Implantation mit einer vermehrten Sterblichkeit assoziiert ist (p-Wert 0,019). Im Median wurden die Überlebenden einen Tag (1 bis 14 Tage) und die Nicht-Überlebenden drei Tage (1 bis 17 Tage) mechanisch ventiliert.

In der Literatur ist wiederholt eine vermehrte Sterblichkeit in Abhängigkeit von prolongierter prä-ECMO Beatmungstherapie gezeigt worden (Schmidt et al., 2015, Haneya et al., 2015). Die ELSO-Guidelines for Adult Respiratory Failure empfehlen bei einer invasiven Beatmungstherapie vor ECMO-Insertion von sieben oder mehr Tagen keine ECMO-Implantation ((ELSO), 2013b).

Schon 1997 konnte durch Pranikoff und Kollegen eine inverse Relation von Tagen der invasiven Beatmung vor ECMO-Behandlung und ECMO-Überleben festgestellt werden (Pranikoff et al., 1997).

Aufgrund von inzwischen weiterentwickelten Techniken der lungenprotektiven Beatmung und damit weniger VILI (Ventilator Induced Lung Injury) wird inzwischen von einer maximalen invasiven Beatmungsdauer von 14 Tagen prä-ECMO gesprochen (Turner and Cheifetz, 2013).

Doch zeigte sich auch in der hier diskutierten Studie erneut die Survivalverschlechterung bei langanhaltender mechanischen Ventilation vor ECMO-Implantation.

Entsprechend favorisiert auch diese Studie eine frühzeitige ECMO-Insertion anstelle einer langandauernden invasiven Beatmung vor ECMO-Beginn. Bei bereits langanhaltender Beatmungstherapie zum Zeitpunkt der Diskussion eines möglichen ECMO-Beginns sollte bei einer Beatmungsdauer >14 Tage wahrscheinlich auf die Implantation verzichtet werden.

4.2.10 Einfluss der ECMO auf laborchemische Verlaufsparameter, Blutgase und Hämodynamik unter laufender Therapie

In der vorliegenden Studie ist es gelungen, ab dem ersten Messzeitpunkt nach ECMO-Implantation eine signifikante Veränderung verschiedener Variablen festzustellen. So zeigte sich ein deutlicher Anstieg des Horowitz-Index bei gleichzeitigem vermehrtem Auswaschen des arteriellen CO_2. Korrespondierend zeigte sich ein signifikanter Anstieg des pH-Wertes bereits zwei Stunden nach ECMO-Implantation. Zudem konnte der mittlere arterielle Blutdruck trotz Reduktion der Norepinephrin-Dosierungen einen Tag nach ECMO-Implantation jeweils signifikant gebessert werden, siehe hierzu

jeweils Tabelle 12 (Seite 63). Hämoglobin-Konzentration sowie Thrombozytenzahl zeigten sich im Verlauf der ECMO-Therapie rückläufig, wobei die Änderung der

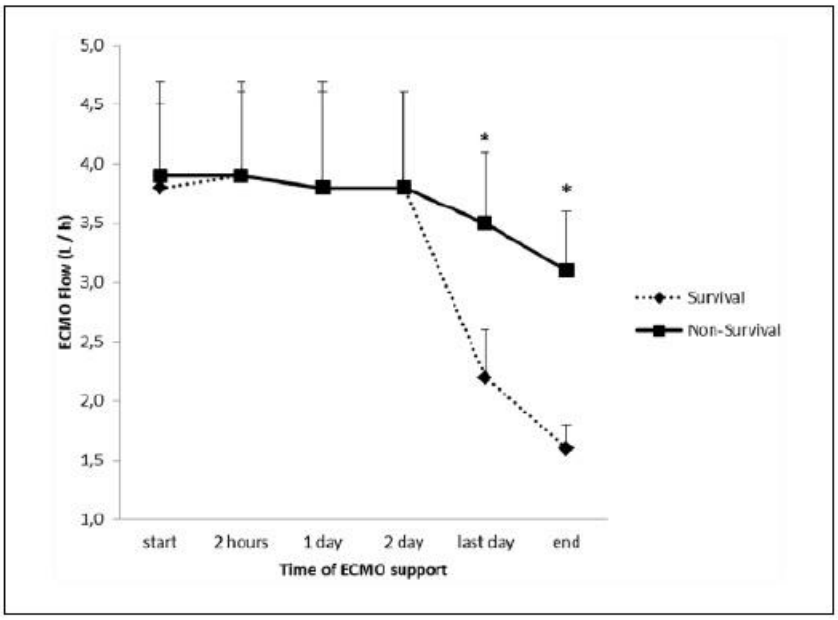

Figure 1. Blood flow in patients undergoing ECMO treatment: comparison of survivors and non-survivors during ECMO support. (* = p-value<0.05).

Abbildung 11. Blutfluss unter ECMO-Behandlung (Panholzer et al., 2017)

Thrombozytenzahl ab dem zweiten Tag nach ECMO-Implantation statistisch signifikant war. Weiterhin zeigte sich auch der Laktat-Wert im Verlauf der ECMO-Therapie rückläufig, ebenfalls mit statistischer Signifikanz ab Tag 2.

Im Hinblick auf den Horovitz-Index und den $PaCO_2$ entsprechen diese Ergebnisse dokumentierten ähnlichen Verläufen im ECMO-Zentrum Regensburg (Haneya et al., 2015, Schmid et al., 2012). In der genannten Studie von Haneya gab es hinsichtlich der Änderungen von Hämoglobinkonzentration und Thrombozytenzahl ebenfalls vergleichbare Ergebnisse mit jeweils signifikantem Abfall der Zahl, jedoch zu anderen Beobachtungszeitpunkten.

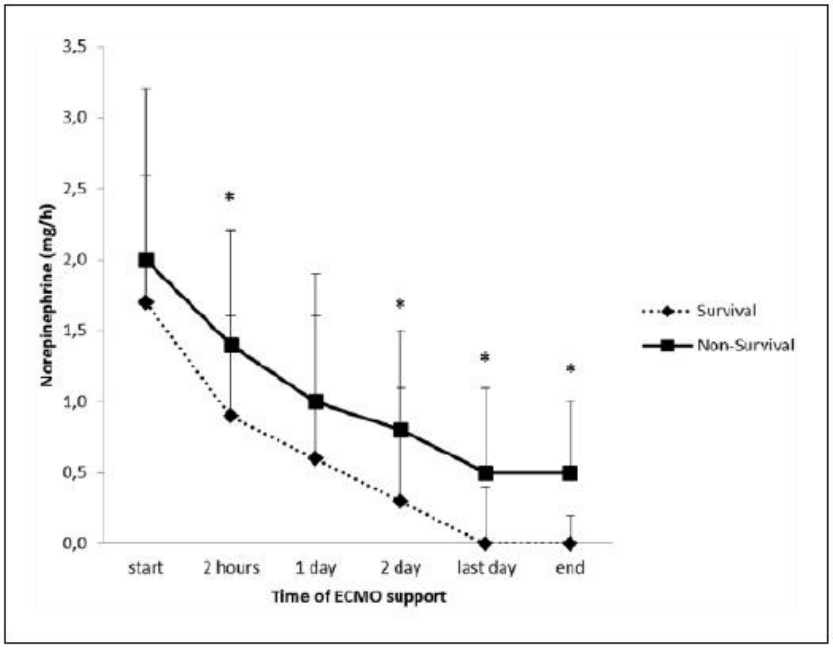

Figure2. Norepinephrine dosage in patients undergoing ECMO treatment: comparison of survivors and non-survivors during ECMO support (* = p-value<0.05).

Abbildung 12. Norepinephrin-Dosierung unter ECMO-Behandlung (Panholzer et al., 2017)

Mit den im Rahmen der vorliegenden Studie erhobenen Daten ist noch eine weitere Untersuchung veröffentlicht worden, die einen Vergleich der Überlebenden und Nicht-Überlebenden im Hinblick auf die benötigten Blutflüsse und Norepinephrin-Dosierungen unter laufender Therapie zeigt (Panholzer et al., 2017). In Panholzers Untersuchung fiel eine relevante Differenz zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden auf. Die Überlebenden benötigten niedrigere ECMO-Flussraten respektive Norepinephrin-Dosierungen als die Nicht-Überlebenden, siehe hierzu die Abbildungen 11 und 12.

Insofern kann die vorliegende Studie erneut zeigen, wie sehr durch die ECMO-Therapie Hämodynamik und Gasaustausch profitieren können (Anstieg des

Mitteldrucks, Besserung des Horowitz-Index, Senkung des $PaCO_2$), während zugleich die bekannten systemischen Komplikationen drohen (zum Beispiel Blutungen, Hämolysen, DIC).

4.2.11 Einfluss von Dialysepflichtigkeit auf das Survival bei ECMO

In der vorliegenden Studie zeigt sich eine statistisch signifikante Assoziation der Häufigkeit von Dialysepflichtigkeit unter laufender ECMO-Therapie mit Mortalität (p-Wert < 0,001). So wurde bei 36,4% der Überlebenden (≙ 8 von 22 Patienten) eine Nierenersatztherapie durchgeführt. Hingegen benötigten die Nicht-Überlebenden in 95,8% der Fälle (≙ 23 von 24 Patienten) eine Dialysetherapie.

In verschiedenen Studien wurde bereits eine hohe Assoziation von Vorliegen einer Nierenersatztherapie unter laufender ECMO-Therapie mit Mortalität nachgewiesen (Chen et al., 2011, Schmid et al., 2012). Durch Kielstein und Kollegen wurde dies in einem Kollektiv von 200 Patienten mit ECMO/ECLS-Therapie sogar in einer multivariablen Regressionsanalyse bewiesen (Kielstein et al., 2013).

Hingegen fanden Haneya und Kollegen im Rahmen einer weiteren Regressionsanalyse keinen Nachweis erhöhter Sterblichkeit bei Vorliegen einer Dialysepflichtigkeit unter ECMO, jedoch eine erhöhte Sterblichkeit bei Abhängigkeit von Nierenersatztherapie bereits vor ECMO-Implantation (Haneya et al., 2015). Zudem konnte durch Haneya und Kollegen eine unabhängige Assoziation von Nierenversagen Grad 3 nach KDIGO-Klassifikation mit erhöhter Mortalität nachgewiesen werden.

Die Indikationen für eine Dialysetherapie unter laufender ECMO/-ECLS-Therapie spielen möglicherweise eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Mortalität.

Häufig wird eine Dialysetherapie aufgrund einer Volumenüberlastung des Organismus eingeleitet. Weiterhin sind durch ein Nierenversagen ausgelöste Urämie, starke metabolische Entgleisungen (Azidosen) sowie Elektrolytauffälligkeiten Gründe für eine Dialyseeinleitung. In vorliegender Studie wurde in 71% der Fälle (22 von 31 Patienten) aufgrund einer Volumenüberlastung die Dialysetherapie eingeleitet (Panholzer et al., 2017).

Aufgrund der verschiedenen Diagnosen (Flüssigkeitsüberladung, Nierenversagen mit Urämie/ Azidose/ Elektrolytentgleisung) haben sich verschiedene Konzepte entwickelt. Patienten mit Flüssigkeitsüberladung scheinen im pädiatrischen ECMO-Gebrauch von einer eher frühzeitigen CVVH (chronische venovenöse Hämofiltration) zur Therapie oder Vorbeugung des Volumenüberschusses hinsichtlich der Mortalität zu profitieren (Swaniker et al., 2000, Hoover et al., 2008). Dementgegen stehen die Ergebnisse von beispielweise Kielstein und Chen, die eine erhöhte Mortalität bei Initiation von Nierenersatztherapie unter ECMO/ECLS zeigen.

Die Ergebnisse vorliegender Studie bestätigen nun, dass der Bedarf an Nierenersatztherapie unter ECMO mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist.

Hierbei wird in weiteren, gegebenenfalls auch prospektiven Studien noch zu klären sein, ob verschiedene Diagnosen (Nierenversagen vs. Flüssigkeitsüberlastung) oder Zeitpunkte der Dialyseeinleitung als Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden können.

4.2.12 Einfluss der Häufigkeit von Bluttransfusionen auf das Überleben unter ECMO-Therapie

In den Ergebnissen der vorliegenden Studie zeigt sich eine Assoziation von Mortalität und vermehrter Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EKs). Die Überlebenden erhielten im Median 0,4 EKs pro Tag (0,3 bis 1,2), welchen sie an der ECMO angeschlossen waren. Den Nicht-Überlebenden wurden im Median 0,9 (0,5 bis 1,6) EKs pro Tag verabreicht. Der p-Wert belief sich auf <0,001.

Dies bestätigt vorliegende Ergebnisse der Literatur. Durch Haneya und Kollegen wurde ein erhöhter Bedarf an EK-Transfusionen als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert (Haneya et al., 2015).

In der Studie von Mazzefi und Kollegen wurde eine rohe Assoziation zwischen Blutungsereignissen und vermehrter Mortalität unter laufender ECMO/ECLS gesehen. Zudem zeigte sich auch bei Mazzefi eine Assoziation von vermehrten EK-Transfusionen und vermehrter Mortalität. Nach Bereinigung um Störfaktoren zeigte sich weiterhin eine erhöhte Mortalität in Abhängigkeit von vermehrten EK-Gaben, nicht jedoch für vermehrte Blutungsereignisse. Hierfür hatten Mazzefi und Kollegen mehrere Erklärungsansätze. Zum einen hielten sie den absoluten Blutverlust, der sich in der Anzahl der benötigten EK-Transfusionen widerspiegelt für wichtiger als einzelne definierte, jedoch auch spezifisch therapierbare Blutungsereignisse. Zum anderen zogen sie auch weitere Mechanismen in Erwägung. So können Blutungen eine vermehrte entzündliche Aktivität sowie Proteasenaktivierung bewirken und so ein

Multiorganversagen auslösen. Weiterhin können die Transfusionen selbst Lungenschädigungen, eine Volumenüberladung oder eine Fehlfunktion des Immunsystems hervorrufen. Auf diese Weise könnte laut Mazzefi und Kollegen ein erhöhter Transfusionsbedarf eine erhöhte Mortalität der Patienten erklären (Mazzeffi et al., 2016).

Schmid und Kollegen sahen in der Transfusionshäufigkeit auch einen Spiegel des Gesamtzustands der Patienten, wodurch möglicherweise ebenfalls die erhöhte Transfusionshäufigkeit der Nicht-Überlebenden erklärt werden könnte (Schmid et al., 2012). Hierbei wird in der Kausalkette also eine andere Abhängigkeit angenommen.

Nachdem durch die Einführung von ECMO-Systemen, die weniger hämolytisch wirken als ihre Vorgänger, bereits ein wichtiger Auslöser für einen vermehrten Transfusionsbedarf verkleinert werden konnte, wird in Zukunft nach Möglichkeiten gesucht werden müssen, die peri-ECMO-Blutungshäufigkeit und damit den Transfusionsbedarf zu senken.

4.3. Limitationen und Zusammenfassung

4.3.1 Limitationen

In der vorliegenden Studie wurde eine retrospektive Analyse der während des Krankenhausaufenthalts erhobenen Daten durchgeführt. Weiterhin wurden sowohl die Instrumente ECMO als auch ECLS mit entsprechend stark differierender Hämodynamik und zugrunde liegender Pathologie in einer Studie behandelt.

Insgesamt findet sich eine Studienpopulation von 103 Patienten, welche jedoch nach Aufteilung in die zwei Subgruppen der ECLS- und ECMO-Patienten zu recht kleinen Studienkollektiven von 57 respektive 46 Patienten wird und somit eine geringere Aussagekraft aufweist. Zudem fand nach Entlassung der Patienten von der Intensivstation kein Follow-Up statt. Das Studienkollektiv bestand aus viel mehr Männern als Frauen. Weiterhin wurden die unterschiedlichen verwendeten Geräte zur extrakorporalen Membranoxygenierung nicht getrennt voneinander beurteilt. Die Bewertung der Röntgenbilder zur Errechnung des LIS ist stark abhängig von der Befundungsqualität. Die Implantation der ECMO- und ECLS-Systeme unterlag keinem standardisierten System sondern war ebenfalls abhängig von der klinischen Bewertung der diensthabenden Intensivmediziner und Herzchirurgen.

In dieser Studie sind keine neuen Erkenntnisse hinsichtlich der Nützlichkeit von ECMO- und ECLS-Therapie gefunden worden. Die Ergebnisse unterstützen jedoch weitestgehend die existierende Fachliteratur.

4.3.2 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden insgesamt 103 Fälle von Patienten untersucht, die am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel mit Hilfe extrakorporaler Unterstützungsmaßnahmen behandelt worden sind.

Das Gesamtüberleben belief sich auf 39,8% der Patienten. Hiermit fand sich ein im internationalen Vergleich durchschnittliches Ergebnis.

Weiterhin konnten signifikante laborchemische Unterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden der ECMO- und ECLS-Therapien identifiziert werden. Im Bereich der ECLS-Therapie gehören zu diesen der Laktat- und pH-Wert, die bei jeweils stärker pathologischen Werten mit einer vermehrten Mortalität assoziiert sind. Auch zeigte sich bei ECLS-Patienten eine erhöhte Mortalität bei Dialysepflichtigkeit bereits vor ECLS-Implantation. Weiterhin zeigte sich eine erhöhte Sterblichkeit bei den Patienten, die während der ECLS-Therapie dialysepflichtig wurden. Bei den Überlebenden wurden statistisch relevant vermehrt Interventionen durchgeführt, während es bei den Nicht-Überlebenden zu mehr Komplikationen kam. Auch fiel auf, dass die Überlebenden auf eine verlängerte Behandlungsdauer mit dem ECLS-System kamen als die Nicht-Überlebenden.

Auch in der ECMO-Kohorte zeigten sich statistisch signifikante Differenzen zwischen Überleben und Nicht-Überlebenden. Die prä-ECMO-Beatmungsdauer war in der Gruppe der Nicht-Überlebenden erhöht. Der Blutfluss der ECMO sowie die Norepinephrin-Dosis konnte bei den Überlebenden nach einiger Zeit verringert werden, während die Nicht-Überlebenden einen kontinuierlich hohen Fluss beziehungsweise hohe Dosierungen benötigten. Bei den Nicht-Überlebenden wurde viel häufiger eine Dialysetherapie nötig als bei den Überlebenden. Laborchemisch zeigte sich im Verlauf der ECMO-Therapie ein deutlicher Abfall der Thrombozytenzahlen. Bei den Nicht-Überlebenden mussten ebenfalls mehr Erythrozytenkonzentrate pro Tag verabreicht werden als bei den Überlebenden.

Diese Ergebnisse bestätigen den gegenwärtigen Wissensstand in der Literatur in den größten Teilen.

Zudem zeigte sich auch, dass Patienten, die durch ein mobiles Einsatzteam an peripheren Häusern mit ECMO/ECLS initialversorgt und nach Kiel transportiert wurden, suffizient behandelt werden konnten.

Die Verfahren zur extrakorporalen Membranoxygenierung und Kreislaufunterstützung erwiesen sich am UKSH, Campus Kiel als wertvolle Methode bei Patienten mit einer ansonsten infausten Prognose, um ein Überleben der schweren kardialen oder pulmonalen Insuffizienz zu ermöglichen. Zukünftig wären weitere und größere Studien zu beiden Einsatzgebieten der extrakorporalen Kreislaufunterstützung wünschenswert. Weiterhin ist notwendig, den optimalen Zeitpunkt für die ECMO-/ECLS-Insertion festzustellen.

Hierbei wären der Vergleich unterschiedlicher ECMO-/ECLS-Protokolle und die Schaffung zentrenübergreifender Standards wichtige Ziele.

5. Anhang

5.1 Literaturverzeichnis

(ELSO), E. L. S. O. 2013a. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Version 1.3.

(ELSO), E. L. S. O. 2013b. Guidelines for Adult Respiratory Failure.

ADAMS, H. A., BAUMANN, G., GANSSLEN, A., JANSSENS, U., KNOEFEL, W., KOCH, T., MARX, G., MULLER-WERDAN, U., PAPE, H. C., PRANGE, W., ROESNER, D., STANDL, T., TESKE, W., WERNER,

G. & ZANDER, R. 2001. [Definition of shock types]. *Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther,* 36 Suppl 2**,** S140-3.

ARDS-NETWORK, T. 2000. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med,* 342**,** 1301-8.

ARLT, M., PHILIPP, A., VOELKEL, S., RUPPRECHT, L., MUELLER, T., HILKER, M., GRAF, B. M. & SCHMID, C. 2010. Extracorporeal membrane oxygenation in severe trauma patients with bleeding shock. *Resuscitation,* 81**,** 804-9.

ARLT, M., PHILIPP, A., VOELKEL, S., SCHOPKA, S., HUSSER, O., HENGSTENBERG, C., SCHMID, C. & HILKER, M. 2012. Early experiences with miniaturized extracorporeal life-support in the catheterization laboratory. *Eur J Cardiothorac Surg,* 42**,** 858-63.

ASHBAUGH, D. G., BIGELOW, D. B., PETTY, T. L. & LEVINE, B. E. 2005. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. The Lancet, Saturday 12 August 1967. *Crit Care Resusc,* 7**,** 60-1.

ASKENAZI, D. J., SELEWSKI, D. T., PADEN, M. L., COOPER, D. S., BRIDGES, B. C., ZAPPITELLI, M. & FLEMING, G. M. 2012. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Clin J Am Soc Nephrol,* 7**,** 1328-36.

AUBIN, H., PETROV, G., DALYANOGLU, H., RICHTER, M., SAEED, D., AKHYARI, P., KINDGEN-MILLES, D., ALBERT, A. & LICHTENBERG, A. 2017. Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network-Outcome of 160 consecutively treated patients. *Resuscitation,* 121**,** 151-157.

BARTLETT, R. H., ISHERWOOD, J., MOSS, R. A., OLSZEWSKI, W. L., POLET, H. & DRINKER, P. A. 1969. A toroidal flow membrane oxygenator: four day partial bypass in dogs. *Surg Forum,* 20**,** 152-3.

BERNARD, G. R., ARTIGAS, A., BRIGHAM, K. L., CARLET, J., FALKE, K., HUDSON, L., LAMY, M., LEGALL, J. R., MORRIS, A. & SPRAGG, R. 1994. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,* 149**,** 818-824.

BEURTHERET, S., MORDANT, P., PAOLETTI, X., MARIJON, E., CELERMAJER, D. S., LÉGER, P., PAVIE, A., COMBES, A. & LEPRINCE, P. 2013. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program). *European Heart Journal,* 34**,** 112-120.

BINDSLEV, L., EKLUND, J., NORLANDER, O., SWEDENBORG, J., OLSSON, P., NILSSON, E., LARM, O., GOUDA, I., MALMBERG, A. & SCHOLANDER, E. 1987. Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology,* 67**,** 117-20.

BOTTIROLI, M., DECARIA, D., MARAFFI, T., NONINI, S., MILAZZO, F. & PAINO, R. 2015. *Blood lactate normalization following venoarterial ECMO institution for refractory cardiogenic shock*, Crit Care. 2015;19(Suppl 1):P146. Epub 2015 Mar 16 doi:10.1186/cc14226.

BRIEL, M., MEADE, M., MERCAT, A., BROWER, R. G., TALMOR, D., WALTER, S. D., SLUTSKY, A. S., PULLENAYEGUM, E., ZHOU, Q., COOK, D., BROCHARD, L., RICHARD, J. C., LAMONTAGNE, F., BHATNAGAR, N., STEWART, T. E. & GUYATT, G. 2010. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Jama,* 303**,** 865-73.

BRODIE, D. & GUERIN, C. 2015. Rescue therapy for refractory ARDS should be offered early: no. *Intensive Care Med,* 41**,** 926-9.

BROGAN, T. V., THIAGARAJAN, R. R., RYCUS, P. T., BARTLETT, R. H. & BRATTON, S. L. 2009. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med,* 35**,** 2105-14.

BRUN-BUISSON, C., MINELLI, C., BERTOLINI, G., BRAZZI, L., PIMENTEL, J., LEWANDOWSKI, K., BION, J., ROMAND, J. A., VILLAR, J., THORSTEINSSON, A., DAMAS, P., ARMAGANIDIS, A. & LEMAIRE, F. 2004. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med,* 30**,** 51-61.

BUERKE, M., LEMM, H., DIETZ, S. & WERDAN, K. 2011. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of infarction-related cardiogenic shock. *Herz,* 36**,** 73-83.

CHEN, Y. C., TSAI, F. C., CHANG, C. H., LIN, C. Y., JENQ, C. C., JUAN, K. C., HSU, H. H., CHANG, M. Y., TIAN, Y. C., HUNG, C. C., FANG, J. T. & YANG, C. W. 2011. Prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation: the impact of acute kidney injury on mortality. *Ann Thorac Surg,* 91**,** 137-42.

CHEN, Y. S., LIN, J. W., YU, H. Y., KO, W. J., JERNG, J. S., CHANG, W. T., CHEN, W. J., HUANG, S. C., CHI, N. H., WANG, C. H., CHEN, L. C., TSAI, P. R., WANG, S. S., HWANG, J. J. & LIN, F. Y. 2008. 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,* 372**,** 554-61.

COMBES, A. & RANIERI, M. 2015. Rescue therapy for refractory ARDS should be offered early: yes. *Intensive Care Med,* 41**,** 923-5.

CORTES, I., PENUELAS, O. & ESTEBAN, A. 2012. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol,* 78**,** 343-57.

CUFFE, M. S., CALIFF, R. M., ADAMS, K. F., JR., BENZA, R., BOURGE, R., COLUCCI, W. S., MASSIE, B. M., O'CONNOR, C. M., PINA, I., QUIGG, R., SILVER, M. A. & GHEORGHIADE, M. 2002. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Jama,* 287**,** 1541-7.

D. LUNZ, A. P., M. DOLCH, F. BORN, Y.A. ZAUSIG 2014. Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

Indikationen, Limitationen und praktische Anwendung. *Der Anaesthesist,* 63**,** 625-635.

DAVID, S., NAPP, L. C., KÜHN, C. & HOEPER, M. M. 2016. Extrakorporale Membranoxygenierung. *Der Internist,* 57**,** 856-863.

DE BACKER, D., BISTON, P., DEVRIENDT, J., MADL, C., CHOCHRAD, D., ALDECOA, C., BRASSEUR, A., DEFRANCE, P., GOTTIGNIES, P. & VINCENT, J. L. 2010. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med,* 362**,** 779-89.

DELLE KARTH, G., BUBERL, A., GEPPERT, A., NEUNTEUFL, T., HUELSMANN, M., KOPP, C., NIKFARDJAM, M., BERGER, R. & HEINZ, G. 2003. Hemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand,* 47**,** 1251-6.

ELSO, E. L. S. O. 2013. ELSO Guidelines for Adult Cardiac Failure.

FAGNOUL, D., COMBES, A. & DE BACKER, D. 2014. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care,* 20**,** 259-65.

FIELD, S., KELLY, S. M. & MACKLEM, P. T. 1982. The oxygen cost of breathing in patients with cardiorespiratory disease. *Am Rev Respir Dis,* 126**,** 9-13.

FLOERCHINGER, B., PHILIPP, A., FOLTAN, M., RUPPRECHT, L., KLOSE, A., CAMBONI, D., BRUENGER, F., SCHOPKA, S., ARLT, M., HILKER, M. & SCHMID, C. 2010. Switch from venoarterial

extracorporeal membrane oxygenation to arteriovenous pumpless extracorporeal lung assist. *Ann Thorac Surg,* 89**,** 125-31.

FORMICA, F., AVALLI, L., COLAGRANDE, L., FERRO, O., GRECO, G., MAGGIONI, E. & PAOLINI, G. 2010. Extracorporeal membrane oxygenation to support adult patients with cardiac failure: predictive factors of 30-day mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* 10**,** 721-6.

GATTINONI, L., PESENTI, A., MASCHERONI, D., MARCOLIN, R., FUMAGALLI, R., ROSSI, F., IAPICHINO, G., ROMAGNOLI, G., UZIEL, L., AGOSTONI, A. & ET AL. 1986. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure. *Jama,* 256**,** 881-6.

GIBBON, J. H., JR. 1954. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med,* 37**,** 171-85; passim.

GROUP, U. C. E. T. 1996. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet,* 348**,** 75-82.

GUENTHER, S., THEISS, H. D., FISCHER, M., SATTLER, S., PETERSS, S., BORN, F., PICHLMAIER, M., MASSBERG, S., HAGL, C. & KHALADJ, N. 2014. Percutaneous extracorporeal life support for patients in therapy refractory cardiogenic shock: initial results of an interdisciplinary team. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* 18**,** 283-91.

GUERIN, C., REIGNIER, J., RICHARD, J. C., BEURET, P., GACOUIN, A., BOULAIN, T., MERCIER, E., BADET, M., MERCAT, A., BAUDIN, O., CLAVEL, M., CHATELLIER, D., JABER, S., ROSSELLI, S., MANCEBO, J., SIRODOT, M., HILBERT, G., BENGLER, C., RICHECOEUR, J., GAINNIER, M., BAYLE, F., BOURDIN, G., LERAY, V., GIRARD, R., BABOI, L. & AYZAC, L. 2013. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med,* 368**,** 2159-68.

HANEYA, A., DIEZ, C., PHILIPP, A., BEIN, T., MUELLER, T., SCHMID, C. & LUBNOW, M. 2015. Impact of Acute Kidney Injury on Outcome in Patients With Severe Acute Respiratory Failure Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med,* 43**,** 1898-906.

HANEYA, A., PHILIPP, A., DIEZ, C., SCHOPKA, S., BEIN, T., ZIMMERMANN, M., LUBNOW, M., LUCHNER, A., AGHA, A., HILKER, M., HIRT, S., SCHMID, C. & MULLER, T. 2012a. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation,* 83**,** 1331-7.

HANEYA, A., PHILIPP, A., FOLTAN, M., CAMBONI, D., MUELLER, T., BEIN, T., SCHMID, C. & LUBNOW, M. 2012b. First experience with the new portable extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp for severe respiratory failure in adults. *Perfusion,* 27**,** 150-5.

HANEYA, A., PHILIPP, A., PUEHLER, T., CAMBONI, D., HILKER, M., HIRT, S. W. & SCHMID, C. 2012c. Successful use of a percutaneous miniaturized extracorporeal life support system as a bridge and assistance to left ventricular assist device implantation in a patient with severe refractory cardiogenic shock. *Perfusion,* 27**,** 18-20.

HEMMILA, M. R., ROWE, S. A., BOULES, T. N., MISKULIN, J., MCGILLICUDDY, J. W., SCHUERER, D. J., HAFT, J. W., SWANIKER, F., ARBABI, S., HIRSCHL, R. B. & BARTLETT, R. H. 2004. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg,* 240**,** 595-605; discussion 605-7.

HILL, J. D., DE LEVAL, M. R., FALLAT, R. J., BRAMSON, M. L., EBERHART, R. C., SCHULTE, H. D., OSBORN, J. J., BARBER, R. & GERBODE, F. 1972. Acute respiratory insufficiency. Treatment with prolonged extracorporeal oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 64**,** 551-62.

HOCHMAN, J. S., BULLER, C. E., SLEEPER, L. A., BOLAND, J., DZAVIK, V., SANBORN, T. A., GODFREY, E., WHITE, H. D., LIM, J. & LEJEMTEL, T. 2000. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry.

SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK? *J Am Coll Cardiol,* 36**,** 1063-70.

HOCHMAN, J. S., SLEEPER, L. A., WEBB, J. G., SANBORN, T. A., WHITE, H. D., TALLEY, J. D., BULLER, C. E., JACOBS, A. K., SLATER, J. N., COL, J., MCKINLAY, S. M. & LEJEMTEL, T. H. 1999. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock. *N Engl J Med,* 341**,** 625-34.

HOOVER, N. G., HEARD, M., REID, C., WAGONER, S., ROGERS, K., FOLAND, J., PADEN, M. L. & FORTENBERRY, J. D. 2008. Enhanced fluid management with continuous venovenous hemofiltration in pediatric respiratory failure patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Intensive Care Med,* 34**,** 2241-7.

JUNG, C., FRANZ, M., FIGULLA, H. R., SONNTAG, S., HUG, M., MUDRA, H., BAUERSCHMITT, R., KLEBER, F. X., FEINDT, P., MEHLHORN, U., VAHL, C., BRUNS, H. J. & FERRARI, M. 2015. Percutaneous extracorporeal life support in patients with circulatory failure: results of the German Lifebridge Registry. *J Invasive Cardiol,* 27**,** 93-7.

K. PILARCZYK , G. T., H.-G. JAKOB, F. DUSSE, G. MARGGRAF 2013. Extrakorporale Herz- und Lungenersatzverfahren. *Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie,* Volume 27**,** pp 37-48.

KHOSHBIN, E., ROBERTS, N., HARVEY, C., MACHIN, D., KILLER, H., PEEK, G. J., SOSNOWSKI, A. W. & FIRMIN, R. K. 2005. Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. *Asaio j,* 51**,** 281-7.

KIELSTEIN, J. T., HEIDEN, A. M., BEUTEL, G., GOTTLIEB, J., WIESNER, O., HAFER, C., HADEM, J., REISING, A., HAVERICH, A., KUHN, C. & FISCHER, S. 2013. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. *Nephrol Dial Transplant,* 28**,** 86-90.

LARM, O., LARSSON, R. & OLSSON, P. 1983. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs,* 11**,** 161-73.

LIN, C. Y., TSAI, F. C., TIAN, Y. C., JENQ, C. C., CHEN, Y. C., FANG, J. T. & YANG, C. W. 2007. Evaluation of outcome scoring systems for patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg,* 84**,** 1256-62.

LIN, J. W., WANG, M. J., YU, H. Y., WANG, C. H., CHANG, W. T., JERNG, J. S., HUANG, S. C., CHOU, N. K., CHI, N. H., KO, W. J., WANG, Y. C., WANG, S. S., HWANG, J. J., LIN, F. Y. & CHEN, Y. S. 2010. Comparing the survival between extracorporeal rescue and conventional resuscitation in adult in-hospital cardiac arrests: propensity analysis of three-year data. *Resuscitation,* 81**,** 796-803.

LUBNOW, M., PHILIPP, A., FOLTAN, M., BULL ENGER, T., LUNZ, D., BEIN, T., HANEYA, A., SCHMID, C., RIEGGER, G., MULLER, T. & LEHLE, K. 2014. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange--retrospective analysis of 265 cases. *PLoS One,* 9**,** e112316.

LUNZ, D., PHILIPP, A., JUDEMANN, K., AMANN, M., FOLTAN, M., SCHMID, C., GRAF, B. & ZAUSIG, Y. A. 2013. First experience with the deltastream(R) DP3 in venovenous extracorporeal membrane oxygenation and air-supported inter-hospital transport. *Interact Cardiovasc Thorac Surg,* 17**,** 773-7.

MARTIN, G. S., MOSS, M., WHEELER, A. P., MEALER, M., MORRIS, J. A. & BERNARD, G. R. 2005. A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med,* 33**,** 1681-7.

MAZZEFFI, M., GREENWOOD, J., TANAKA, K., MENAKER, J., RECTOR, R., HERR, D., KON, Z., LEE, J., GRIFFITH, B., RAJAGOPAL, K. & PHAM, S. 2016. Bleeding, Transfusion, and Mortality on

Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg,* 101**,** 682-9.

MOLS, G., LOOP, T., GEIGER, K., FARTHMANN, E. & BENZING, A. 2000. Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience. *Am J Surg,* 180**,** 144-54.

MORRIS, A. H., WALLACE, C. J., MENLOVE, R. L., CLEMMER, T. P., ORME, J. F., JR., WEAVER, L. K., DEAN, N. C., THOMAS, F., EAST, T. D., PACE, N. L., SUCHYTA, M. R., BECK, E., BOMBINO, M., SITTIG, D. F., BOHM, S., HOFFMANN, B., BECKS, H., BUTLER, S., PEARL, J. & RASMUSSON, B. 1994. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med,* 149**,** 295-305.

MOSCA, M. S., NAROTSKY, D. L., LIAO, M., MOCHARI-GREENBERGER, H., BECK, J., MONGERO, L. & BACCHETTA, M. 2015. Survival Following Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Mortality in a Diverse Patient Population. *J Extra Corpor Technol,* 47**,** 217-22.

MUELLENBACH, R. M., REDEL, A., KUSTERMANN, J., BRACK, A., GORSKI, A., ROSNER, T., ROEWER, N. & WURMB, T. 2011. [Extracorporeal membrane oxygenation and severe traumatic brain injury. Is the ECMO-therapy in traumatic lung failure and severe traumatic brain injury really contraindicated?]. *Anaesthesist,* 60**,** 647-52.

MURRAY, J. F., MATTHAY, M. A., LUCE, J. M. & FLICK, M. R. 1988. An Expanded Definition of the Adult Respiratory Distress Syndrome. *American Review of Respiratory Disease,* 138**,** 720-723.

NOAH, M. A., PEEK, G. J., FINNEY, S. J., GRIFFITHS, M. J., HARRISON, D. A., GRIEVE, R., SADIQUE, M. Z., SEKHON, J. S., MCAULEY, D. F., FIRMIN, R. K., HARVEY, C., CORDINGLEY, J. J., PRICE, S., VUYLSTEKE, A., JENKINS, D. P., NOBLE, D. W., BLOOMFIELD, R., WALSH, T. S., PERKINS, G. D., MENON, D., TAYLOR, B. L. & ROWAN, K. M. 2011. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *Jama,* 306**,** 1659-68.

PADEN, M. L., CONRAD, S. A., RYCUS, P. T., THIAGARAJAN, R. R. & REGISTRY, E. 2013. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J,* 59**,** 202-10.

PANHOLZER, B., MECKELBURG, K., HUENGES, K., HOFFMANN, G., VON DER BRELIE, M., HAAKE, N., PILARCZYK, K., CREMER, J. & HANEYA, A. 2017. Extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome in adults: an analysis of differences between survivors and non-survivors. *Perfusion,* 32**,** 495-500.

PAPAZIAN, L., FOREL, J. M., GACOUIN, A., PENOT-RAGON, C., PERRIN, G., LOUNDOU, A., JABER, S., ARNAL, J. M., PEREZ, D., SEGHBOYAN, J. M., CONSTANTIN, J. M., COURANT, P., LEFRANT, J. Y., GUERIN, C., PRAT, G., MORANGE, S. & ROCH, A. 2010. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med,* 363**,** 1107-16.

PEEK, G. J., MUGFORD, M., TIRUVOIPATI, R., WILSON, A., ALLEN, E., THALANANY, M. M., HIBBERT, C. L., TRUESDALE, A., CLEMENS, F., COOPER, N., FIRMIN, R. K. & ELBOURNE, D. 2009. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet,* 374**,** 1351-63.

PRANIKOFF, T., HIRSCHL, R. B., STEIMLE, C. N., ANDERSON, H. L., 3RD & BARTLETT, R. H. 1997. Mortality is directly related to the duration of mechanical ventilation before the initiation of extracorporeal life support for severe respiratory failure. *Crit Care Med,* 25**,** 28-32.

PRONDZINSKY, R., LEMM, H., SWYTER, M., WEGENER, N., UNVERZAGT, S., CARTER, J. M., RUSS, M., SCHLITT, A., BUERKE, U., CHRISTOPH, A., SCHMIDT, H., WINKLER, M., THIERY, J., WERDAN, K. & BUERKE, M. 2010. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med,* 38**,** 152-60.

PRONDZINSKY, R., UNVERZAGT, S., LEMM, H., WEGENER, N. A., SCHLITT, A., HEINROTH, K. M., DIETZ, S., BUERKE, U., KELLNER, P., LOPPNOW, H., FIEDLER, M. G., THIERY, J., WERDAN, K. & BUERKE, M. 2012. Interleukin-6, -7, -8 and -10 predict outcome in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol,* 101**,** 375-84.

RANIERI, V. M., RUBENFELD, G. D., THOMPSON, B. T., FERGUSON, N. D., CALDWELL, E., FAN, E., CAMPOROTA, L. & SLUTSKY, A. S. 2012. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *Jama,* 307**,** 2526-33.

RASTAN, A. J., DEGE, A., MOHR, M., DOLL, N., FALK, V., WALTHER, T. & MOHR, F. W. 2010. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 139**,** 302-11, 311.e1.

RILEY, J. B., SCOTT, P. D. & SCHEARS, G. J. 2009. Update on safety equipment for extracorporeal life support (ECLS) circuits. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth,* 13**,** 138-45.

ROCH, A. & PAPAZIAN, L. 2015. Rescue therapy for refractory ARDS should be offered early: we are not sure. *Intensive Care Med,* 41**,** 930-2.

ROSSAINT, R., LEWANDOWSKI, K. & ZAPOL, W. M. 2014. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome--discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med,* 40**,** 1649-58.

SANDERS, D. B., SOWELL, S. R., WILLIS, B., LANE, J., PIERCE, C., POPHAL, S., ARABIA, F. A. & NIGRO, J. J. 2012. The role of extracorporeal life support in acute myocarditis: a bridge to recovery? *J Extra Corpor Technol,* 44**,** 205-9.

SCHMID, C., PHILIPP, A., HILKER, M., RUPPRECHT, L., ARLT, M., KEYSER, A., LUBNOW, M. & MULLER, T. 2012. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant,* 31**,** 9-15.

SCHMIDT, M., STEWART, C., BAILEY, M., NIESZKOWSKA, A., KELLY, J., MURPHY, L., PILCHER, D., COOPER, D. J., SCHEINKESTEL, C., PELLEGRINO, V., FORREST, P., COMBES, A. & HODGSON, C. 2015. Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study. *Crit Care Med,* 43**,** 654-64.

SJAUW, K. D., ENGSTROM, A. E., VIS, M. M., VAN DER SCHAAF, R. J., BAAN, J., JR., KOCH, K. T., DE WINTER, R. J., PIEK, J. J., TIJSSEN, J. G. & HENRIQUES, J. P. 2009. A systematic review and meta-analysis of intra-aortic balloon pump therapy in ST-elevation myocardial infarction: should we change the guidelines? *Eur Heart J,* 30**,** 459-68.

SMEDIRA, N. G. & BLACKSTONE, E. H. 2001. Postcardiotomy mechanical support: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg,* 71**,** S60-6; discussion S82-5.

STEG, P. G., JAMES, S. K., ATAR, D., BADANO, L. P., BLOMSTROM-LUNDQVIST, C., BORGER, M. A., DI MARIO, C., DICKSTEIN, K., DUCROCQ, G., FERNANDEZ-AVILES, F., GERSHLICK, A. H., GIANNUZZI, P., HALVORSEN, S., HUBER, K., JUNI, P., KASTRATI, A., KNUUTI, J., LENZEN, M. J., MAHAFFEY, K. W., VALGIMIGLI, M., VAN 'T HOF, A., WIDIMSKY, P. & ZAHGER, D. 2012. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J,* 33**,** 2569-619.

STEINBRUECKNER, B. E., STEIGERWALD, U., KELLER, F., NEUKAM, K., ELERT, O. & BABIN-EBELL, J. 1995. Centrifugal and roller pumps--are there differences in coagulation and fibrinolysis during and after cardiopulmonary bypass? *Heart Vessels,* 10**,** 46-53.

SU, T. W., TSENG, Y. H., WU, T. I., LIN, P. J. & WU, M. Y. 2014. Extracorporeal life support in adults with hemodynamic collapse from fulminant cardiomyopathies: the chance of bridging to recovery. *Asaio j,* 60**,** 664-9.

SWANIKER, F., KOLLA, S., MOLER, F., CUSTER, J., GRAMS, R., BARLETT, R. & HIRSCHL, R. 2000. Extracorporeal life support outcome for 128 pediatric patients with respiratory failure. *J Pediatr Surg,* 35**,** 197-202.

TARZIA, V., BORTOLUSSI, G., BIANCO, R., BURATTO, E., BEJKO, J., CARROZZINI, M., DE FRANCESCHI, M., GREGORI, D., FICHERA, D., ZANELLA, F., BOTTIO, T. & GEROSA, G. 2015. Extracorporeal life support in cardiogenic shock: Impact of acute versus chronic etiology on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 150**,** 333-40.

THIAGARAJAN, R. R., BROGAN, T. V., SCHEURER, M. A., LAUSSEN, P. C., RYCUS, P. T. & BRATTON, S. L. 2009. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg,* 87**,** 778-85.

THIARA, A. P., HOYLAND, V., NORUM, H., AASMUNDSTAD, T. A., KARLSEN, H. M., FIANE, A. E. & GEIRAN, O. 2009. Extracorporeal membrane oxygenation support for 59 days without changing the ECMO circuit: a case of Legionella pneumonia. *Perfusion,* 24**,** 45-7.

TURNER, D. A. & CHEIFETZ, I. M. 2013. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Respir Care,* 58**,** 1038-52.

UZIEL, L., CUGNO, M. M., COLOMBO, A., AGOSTONI, A., ROSSI, F. & GATTINONI, L. 1986. Disseminated intravascular coagulation (DIC) during long-term bypass: incidence and clinical relevance. *ASAIO Trans,* 32**,** 542-5.

WANG, C. H., CHEN, Y. S. & MA, M. H. 2013. Extracorporeal life support. *Curr Opin Crit Care,* 19**,** 202-7.

WENGENMAYER, T., DUERSCHMIED, D., GRAF, E., CHIABUDINI, M., BENK, C., MUHLSCHLEGEL, S., PHILIPP, A., LUBNOW, M., BODE, C. & STAUDACHER, D. L. 2018. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care***,** 2048872618789052.

WERDAN, K., GIELEN, S., EBELT, H. & HOCHMAN, J. S. 2014. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock. *Eur Heart J,* 35**,** 156-67.

WIEDEMANN, H. P., WHEELER, A. P., BERNARD, G. R., THOMPSON, B. T., HAYDEN, D., DEBOISBLANC, B., CONNORS, A. F., JR., HITE, R. D. & HARABIN, A. L. 2006. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med,* 354**,** 2564-75.

WU, M. Y., LEE, M. Y., LIN, C. C., CHANG, Y. S., TSAI, F. C. & LIN, P. J. 2012. Resuscitation of non-postcardiotomy cardiogenic shock or cardiac arrest with extracorporeal life support: the role of bridging to intervention. *Resuscitation,* 83**,** 976-81.

ZANGRILLO, A., LANDONI, G., BIONDI-ZOCCAI, G., GRECO, M., GRECO, T., FRATI, G., PATRONITI, N., ANTONELLI, M., PESENTI, A. & PAPPALARDO, F. 2013. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc,* 15**,** 172-8.

ZAPOL, W. M., SNIDER, M. T., HILL, J. D., FALLAT, R. J., BARTLETT, R. H., EDMUNDS, L. H., MORRIS, A. H., PEIRCE, E. C., 2ND, THOMAS, A. N., PROCTOR, H. J., DRINKER, P. A., PRATT, P. C., BAGNIEWSKI, A. & MILLER, R. G., JR. 1979. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *Jama,* 242**,** 2193-6.

5.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Typische Komplikationen von ECMO und ECLS nach (David et al., 2016) 13

Tabelle 2. Definitionen des ARDS (Bernard et al., 1994, Ranieri et al., 2012)..... 16

Tabelle 3. Ätiologie des ARDS nach Ranieri (Ranieri et al., 2012) 17

Tabelle 4. Baseline-Daten der ECLS-versorgten Patienten..... 42

Tabelle 5. Überblick über Patienten- und ECLS-Resultate..... 44

Tabelle 6. Vergleich der ECLS-Therapie. Überlebende vs. Nicht-Überlebende 46

Tabelle 7. pH-Wert im Verlauf der ECLS-Therapie..... 48

Tabelle 8. Laktat-Plasmakonzentration im Verlauf der ECLS-Therapie..... 49

Tabelle 9. Baseline Daten der mit ECMO versorgten Patienten 51

Tabelle 10. Überblick über ECMO- und Patientenergebnisse 53

Tabelle 11. ECMO: Vergleich Überlebende vs. Nicht-Überlebende 55

Tabelle 12. Verlaufsparameter von Blutgasen, Hämodynamik und Laborwerten unter ECMO-Therapie 59

Tabelle 13. Überblick über Survival vergleichbarer Studien 63

5.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Auswahl des geeigneten Unterstützungsverfahrens nach (K. Pilarczyk 2013) 9

Abbildung 2. Aufbau einer veno-arteriellen ECMO/ECLS(D. Lunz, 2014) 9

Abbildung 3. Aufbau einer veno-venösen ECMO (K. Pilarczyk 2013) 10

Abbildung 4. Aufbau einer PECLA (K. Pilarczyk 2013)..... 12

Abbildung 5. Cardiohelp® System in Intensivstation im UKSH, Kiel..... 31

Abbildung 6. PLS System und Rotaflow®-Pumpe, Beispielbild..... 33

Abbildung 7. Deltastream® System in Intensivstation des UKSH, Kiel..... 34

Abbildung 8. Lifebridge System in Intensivstation des UKSH, Kiel..... 36

Abbildung 9. Laktat-Wert-Verlauf unter ECLS 77

Abbildung 10. pH-Wert Verlauf unter ECLS..... 78

Abbildung 11. Blutfluss unter ECMO-Behandlung (Panholzer et al., 2017)..... 93

Abbildung 12. Norepinephrin-Dosierung unter ECMO-Behandlung (Panholzer et al., 2017) 94

Abbildung 13. Kongressbeitrag 1..... 113

Abbildung 14. Kongressbeitrag 2..... 114

5.4 Ethikantrag

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL

ETHIK-KOMMISSION

A.D. 1665

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

Postadresse:
Arnold-Heller-Straße 3 / Haus 9
D-24105 Kiel

Telefon 0431 / 597-1809
Telefax 0431 / 597-5333
ethikkomm@email.uni-kiel.de

PD. Dr. med. Assad Haneya
Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Arnold-Heller-Straße 3, Haus 18
24105 Kiel

Datum: 20. Oktober 2014

AZ.:	**D 495/14** (bitte stets angeben)
Studienplan:	**Outcome von Patienten mit akutem Kreislauf- und/oder Lungenversagen nach Implantation eines extrakorporalen Unterstützungssystems** Anschreiben vom 23. September 2014; Antrag zur Durchführung einer epidemiologischen Untersuchung vom 23. September 2014 (retrospektive Datenanalyse); Variablenliste
Studienleiter und Antragsteller:	**PD. Dr. Assad Haney, UKSH, Campus Kiel**
Antrag vom:	**23. September 2014 (Eingang: 14. Oktober 2014)**

Sehr geehrter Herr Kollege Haneya,

vielen Dank für Ihren oben genannten Antrag zur Beratung gemäß § 15 Berufsordnung (BO) der Ärztekammer Schleswig-Holstein. Nach Durchsicht der Unterlagen durch die Geschäftsstelle und durch mich als stellvertretenden Vorsitzenden der Ethik-Kommission bestehen gegen die Durchführung der Studie keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken.

Die im Folgenden aufgeführten Hinweise müssen beachtet werden:

1. Es wird darauf hingewiesen, dass künftige Änderungen der Studie der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

2. Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt beim Projektleiter und den an der Studie teilnehmenden Mitarbeitern.

3. Nach Abschluss der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ingolf. Cascorbi
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

Dr. med. Christine Glinicke
Geschäftsführung der Ethik-Kommission

5.5 Akademischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum und –ort:	29.11.1989 in Dortmund
Familienstand:	ledig, eine Tochter, einen Sohn
Staatsangehörigkeit:	deutsch

Ausbildung und Dienste:

05/2008:	Abitur an der St.-Johannis-Schule in Bremen
07/2008 – 06/2009	Internationaler Freiwilligendienst in Sicuani, Peru in einem Heim für taubstumme Kinder und Jugendliche
09/2009 – 07/2010:	Studium der Politikwissenschaften mit Nebenfach Spanisch an der Universität Mannheim
10/2010 – 11/2016	Studium der Humanmedizin an der CAU zu Kiel
09/2012	Erstes Staatsexamen der Humanmedizin
10/2015	Zweites Staatsexamen der Humanmedizin
11/2016	Drittes Staatsexamen der Humanmedizin

Berufliche Erfahrung:

02/2017 – 11/2018	Assistenzarzt in Weiterbildung für Innere Medizin am Friedrich-Ebert-Krankenhaus Neumünster GmbH
Seit 01/2019	Assistenzarzt in Weiterbildung für Innere Medizin am Klinikum Oldenburg, AöR

5.6 Veröffentlichungen

5.6.1 Abstract zum Kongressbeitrag zur 44. Jahrestagung der deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie 2015, Freiburg

Thorac cardiovasc Surg 2015; 63 - OP215
DOI: 10.1055/s-0035-1544467

Extracorporeal Life Support in Non-postcardiotomy Patients with Cardiogenic Shock or Cardiac Arrest

B. Panholzer [1], A. Haneya [1], H. Igelmann [1], S. Wespa [1], C. Ivers [1], M. von der Brelie [1], A. Kowalski [1], N. Haake [1], J. Cremer [1]

[1]Department of Cardiovascular Surgery, University of Schleswig-Holstein / Campus, Kiel, Germany

Kongressbeitrag

Objectives: Extracorporeal life support (ECLS) currently establishes a place in the treatment of patients with acute cardiac failure until organ recovery and as a bridge to further therapeutic modalities.

Methods: We retrospectively analyzed a total of 53 non-postcardiotomy patients, who underwent implantation of ECLS for cardiogenic shock or cardiac arrest from January 2008 until July 2014. All assist systems were connected via peripheral vessels.

Results: Median age was 53 years (42 to 61), 9 patients (17.0%) were female. Seventeen patients from regional hospitals were too unstable for conventional transport and were placed on ECLS and then transported to our institution. Prior to ECLS start, mean pH values were 7.24 ± 0.17, mean lactate concentration was 8.7 ± 6.2 mmol/l. After ECLS-support, a prompt stabilization of the cardiopulmonary function could be achieved in 50 patients (94.3%). Cannulation-associated bleeding (11.3%) or limb ischemia (9.4%) complication rates showed very acceptable levels. In 22 cases (43.4%), the ECLS system could be explanted, after mean support of 7 days (3 to 7). Mortality was 67.9% [36 patients, due to MOF ($n = 24$), sepsis ($n = 7$), cerebral complications ($n = 4$), and heart failure ($n = 3$)].

Conclusions: Despite substantial mortality, ECLS therapy in selected patients offers additional support to conventional therapy. With a trained team, ECLS therapy also allows location-independent, out-of-center stabilization and a safe interhospital transfer of critically ill patients to a specialized center.

Abbildung 13. Kongressbeitrag 1

5.6.2 Abstract zum Kongressbeitrag zum 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie 2015, München

Interhospital transfer of critically ill patients using portable extracorporeal circulatory systems: a single center experience

Assad Haneya - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Michael von der Brelie - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Hendrik Igelmann - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Sabrina Wespa - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Christoph Schneider - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Thomas Ivers - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Bernd Panholzer - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Arne Kowalski - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Nils Haake - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland
Jochen Cremer - Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie, Kiel, Deutschland

Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 132. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie. München, 28.04.-01.05.2015. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2015. Doc15dgch578

doi: 10.3205/15dgch578, urn:nbn:de:0183-15dgch5786

Published: April 24, 2015

© 2015 Haneya et al.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 License. See license information at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/.

Text

Objectives: Modern portable extracorporeal circulatory systems (ECCS) currently establish a place in the treatment of acute severe cardiopulmonary failure with presumed improved survival. Nevertheless, ECCS require a high degree of experience, so that a restriction to specialized centers is meaningful. The aim of this report is to describe our experiences of interhospital transfer using ECCS for critically ill patients.

Methods: From January 2009 to July 2014, 42 patients (median age 51 [18-71] years, male=76.2%) were selected for transportation using ECCS. Pulmonary failure was present in 25 patients, who were provided with veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Cardiac or cardiopulmonary failure dominated in 17 patients, who underwent implantation of extracorporeal life support (ECLS). Cannulas were inserted percutaneously, employing the Seldinger technique.

Results: After ECCS-implantation, a prompt stabilization of the cardiopulmonary function could be achieved in all patients. The patients were transported by ambulance over a distance of 1-95 km. Transport was uneventful in all cases without any technical complications. On arrival at the specialized center, two patients presented with leg ischemia and underwent relocation of the arterial cannula. One patient had a cannula displacement requiring repositioning. After a median support of 13 [10-17] days for ECMO, and 8 [3-14] days for ECLS, 48.0%, and 29.4%, of patients, respectively, could be successfully weaned from the systems. Discharge rates were 44.0% for ECMO, and 11.8% for ECLS.

Conclusions: With a trained team, modern ECCS therapy allows location-independent, out-of-center stabilization and a safe interhospital transfer of critically ill patients to a specialized center.

Abbildung 14. Kongressbeitrag 2

5.7 Abkürzungen

- AECC – American European Consensus Conference

- ALI – Acute Lung Injury

- ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome

- a.v.-ECMO – ateriovenöse ECMO

- BMI – Body Mass Index

- CABG – Coronary Artery Bypass Graft

- CI – Cardiac Index

- CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

- CPR – Cardiopulmonary Resuscitation

- CT – Computertomographie

- CVVH – Continuous veno venous hemofiltration

-ECCO$_2$R+LPPV – Extracorporeal CO_2 Removal + Low Frequency Positive Pressure Ventilation

- ECLS – Extracorporeal Life Support

- ECMO – Extracorporeal Membrane Oxygenation

- E-CPR – Extracorporeal Assisted CPR

- EK - Erythrozytenkonzentrat

- ELSO - Extracorporeal Life Support Organisation

- FiO_2 – inspiratorische Sauerstofffraktion

- IABP- intraaortale Ballonpumpe

- I.E. – internationale Einheiten

- LIS – Lung Injury Score

- LVAD – Left Ventricular Assist Device

- MODS – MultiorganDysfunktionssyndrom

- $PaCO_2$ – arterieller Kohlendioxidpartialdruck

- PaO_2 – arterieller Sauerstoffpartialdruck

- PCI – Percutaneous Coronary Intervention

- PCWP – Pulmonary Capillary Wedge Pressure

- PECLA – Pumpless Extracorporeal Lung Assist

- PEEP – Positive End Expiratory Pressure

- POCT – Point Of Care Testing

- PTCA – Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty

- SIRS – Systemic Inflammatory Response Syndrome

- SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

- UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung

- UKSH – Universitätsklinikum Schleswig Holstein

- VAD – Ventricular Assist Device

- v.a.-ECM0 – veno-arterielle ECMO

- VILI – Ventilator Induced Lung Injury

- v.v.-ECMO – veno-venöse ECMO

6. Danksagung

Für die Übertragung des Themas, die Beratung und Unterstützung im gesamten Prozess der Promotion möchte ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Assad Haneya ausdrücklich bedanken.

Weiterhin gilt mein Dank dem Leiter der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Prof. Dr. med. J. Cremer, an dessen Institut ich die Arbeit durchführen durfte.

Herrn Dr. med. Bernd Panholzer danke ich herzlich für die Begleitung und Anleitung bei der Datenerfassung und Strukturierung der Arbeit.

Meiner Familie, meinen Eltern, Großeltern, meiner Tochter und vor allem Sarah danke ich besonders – ohne ihre Unterstützung und Geduld, wäre die Arbeit nicht möglich gewesen.