

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

Risikofaktoren der venoarteriellen extrakorporalen
Membranoxygenierung bei Patienten mit akuter
kardialer Dekompensation

Dissertation

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

vorgelegt von

Alina Manz

2017

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

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Hans-Michael Klein

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Klaus Grabitz

Für meine Familie

Zusammenfassung

Mechanische kardiale oder pulmonale Unterstützungsgeräte, als letzte Möglichkeit der Therapieeskalation, sind in der heutigen intensivmedizinischen Versorgung von isoliertem oder kombiniertem Herz-Lungenversagen eine wichtige Komponente. Die Überlebensraten der Patienten nach prolongierter mechanischer Kreislaufunterstützung sind noch immer unbefriedigend niedrig. Bis zum heutigen Tag fehlen Leitlinien zur Orientierung, die die Indikationsstellung für Kliniker bei Notfallpatienten erleichtern, um Überlebensraten nach der kreislaufstabilisierenden extrakorporalen Membranoxygenierung zu verbessern. Diese retrospektive Arbeit betrachtet die Ergebnisse des Einsatzes der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf aus zwei Jahren. In diesem Zeitraum erhielten 257 Patienten eine Kreislaufunterstützung durch die ECMO nach vorausgegangener Herzoperation, als Erstmaßnahme bei primärem Herz-Kreislaufversagen oder als Unterstützungstherapie nach vorausgegangener Operation in einem anderen chirurgischen Fachgebiet. Patientendaten aus dem klinischen Verlauf wurden umfassend erhoben. Ziel dieser Studie ist die Identifizierung von Vorhersagewerten zur Vermeidung von Komplikationen, Verbesserung der Überlebensraten und die Erleichterung der Auswahl geeigneter Patienten im klinischen Notfallsetting. Mithilfe multipler logistischer Regressionsanalysen wurden aussagekräftige Prädiktoren identifiziert, die die Überlebenswahrscheinlichkeit prognostizieren können. Primär lag das Augenmerk auf Risikofaktoren, die vor ECMO-Anlage bekannt waren und sekundär auf Komplikationen, die sich während der extrakorporalen Unterstützung demaskierten und den Outcome beherrschten. Der MELD-Score als Prädiktorvariable zur Einstufung der Schwere von Lebererkrankungen vor Lebertransplantation, wurde aufgrund seiner aktuellen Präsenz in der Literatur im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz in unseren Analysen berücksichtigt. Als besonders determinierende Prädiktoren vor ECMO-Insertion erwiesen sich onkologische Erkrankungen und eine extendierte Reanimationsdauer. Weitere einflussreiche Risikofaktoren waren eine herzchirurgische Anamnese, pulmonale Hypertonie, das weibliche Geschlecht, ein bestehendes akutes Nierenversagen und eine bekannte PAVK. Ein niedriger MELD-Score war verknüpft mit besserem Überleben. Führende prädiktive Komplikationen für das Patientenüberleben nach ECMO-Insertion waren Leber- und Multiorganversagen, Blutungen und erhöhte Laktatwerte direkt nach Insertion. Trotz der bisher unzureichenden Überlebenszahlen, ist die ECMO eine potente Möglichkeit, einem schwer kranken Herzen die Gelegenheit zur Erholung zu bieten. Das bedeutet für die Zukunft, dass vorhersagekräftige Prädiktoren zur Entscheidungsfindung herangezogen und berücksichtigt werden sollten, um das Potential der ECMO vollumfänglich ausschöpfen zu können.

Summary

Mechanical cardiac or lung assist devices, as a final alternative in escalation of therapy, are an integral component in today's intensive care treatment of acute heart or lung failure. Survival rates of patients after prolonged mechanical life support are still unsatisfactorily low. Until today, there is no reliable orientation guide to simplify decision-making in case of emergency to improve survival. This retrospective study views the results of ECMO-application in the Department of Cardiovascular Surgery of the Heinrich-Heine-University in Dusseldorf over two years. During this period 257 patients needed extracorporeal circulatory support following cardiac arrest after cardiac surgery, as a first instance therapy or after surgery in other medical disciplines. In the clinical course patient data were comprehensively collected. The focus of the study aims at identifying predictable variables to prevent complications, improve survival rates and ease the selection of eligible patients in the case of emergency. Using multiple regression analysis, meaningful predictors to prognosticate conditional probability of survival were identified. Primary attention were risk factors known pre-ECMO-insertion and secondary focus were complications unmasking during extracorporeal assistance, which influenced the outcome. Concurring with current discussions and its actual presence in the literature regarding to cardiac insufficiency, MELD-score as a predictor in end-stage liver disease before liver transplantation was observed. Significant risk factors pre-ECMO-insertion were tumour illness and extended CPR duration. Furthermore, history of preceding cardiac surgery, pulmonary hypertension, female gender, acute renal failure and systemic atherosclerotic disease were influencing factors. A low MELD score yields a connection to a better chance at survival. Leading predictable complications for the patients' survival were multiple organ failure and liver failure, bleeding and high lactate levels immediate after insertion. Despite low survival rates, ECMO support provides potential to facilitate recovery of a critically ill heart. In the future, predictable factors should be considered in the process of decision-making to exploit the potential of extracorporeal membrane oxygenation to the full extent.

Abkürzungsverzeichnis

A.: Arteria	GFR: Glomeruläre Filtrationsrate
AC(V)B: aortokoronarer(Venen)Bypass	HLM: Herz-Lungen-Maschine
aHTN: arterielle Hypertonie	HRST: Herzrhythmusstörungen
AIC: Akaike Informationskriterium	HTX: Herztransplantation
ALT: Alanin-Aminotransferase	INR: <i>International Normalized Ratio</i>
AMI: <i>acute myocardial infarction</i>	KHK: Koronare Herzkrankheit
ARDS: <i>acute respiratory distress syndrome</i>	LDH: Laktat-Dehydrogenase
AST: Aspartat-Aminotransferase	LVAD: <i>left ventricular assist device</i>
BGA: Blutgasanalyse	MELD: <i>Model of endstage liver disease</i>
BMI: Body-Mass-Index	NI: Niereninsuffizienz
BVAD: <i>biventricular assist device</i>	NYHA: <i>New York Heart Association</i>
CI: <i>confidence interval</i>	O₂: Sauerstoff
CK: Creatinkinase	OR: <i>odds ratio</i>
CO₂: Kohlendioxid	PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit
COPD: <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>	RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
CPR: <i>cardiopulmonary Resuscitation</i>	ROC: <i>receiver operating characteristic</i>
CT: Computertomographie	ROSC: <i>return of spontaneous circulation</i> , Rückkehr eines Spontankreislaufs
ECLS: <i>extracorporeal life support</i>	RVAD: <i>right ventricular assist device</i>
ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung/ <i>extracorporeal membrane oxygenation</i>	SD: Standardabweichung
ECPR: <i>Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation</i>	SIRS: <i>systemic inflammatory response syndrome</i>
ELSO: <i>Extracorporeal Life Support Organization</i>	VAD: <i>ventricular assist device</i>
ENCOURAGE: <i>prEdiction of Cardiogenic shock Outcome foR AMI patients salvaGed by VA- ECMO</i>	V.: Vena
	WHO: <i>World Health Organization</i>
	Z.n.: Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Einführung und Überblick	6
1.2 Historie	7
1.3 Definition Herzinsuffizienz	9
1.4 Extrakorporale Membranoxygenierung	12
1.4.1 Funktionsweise und Aufbau	12
1.4.2 Kanülierungswege	13
1.5 Indikation und ethische Herausforderung	15
1.6 State of the Art	17
1.7 Ziele	19
2. Patienten, Material und Methoden	20
2.1 Datenerfassung und Verarbeitung	20
2.2 Statistische Analyse	20
2.3 Analytische Strategie	21
2.4 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien	21
2.5 Studienaufbau und Patientendaten	22
3. Ergebnisse	23
3.1 Patientencharakterisierung und demographische Daten	24
3.2 Indikationen	25
3.3 Prä-ECMO Risikoprofil	26
3.3.1 Alter und Geschlecht	26
3.3.2 Chronische Begleiterkrankungen/Komorbiditäten	27
3.3.3 Akute Beeinträchtigungen	28
3.3.4 Reanimationszeit	29
3.3.5 Laborkonstellationen	30
3.3.6 Vorherige Operationen	31
3.3.7 Häufigkeiten der prä-ECMO Risikofaktoren bezogen auf einzelne Indikationen	32
3.4 Peri-ECMO Risikoprofil	34
3.4.1 Unterstützungszeit	34
3.4.2 Komplikationen	35
3.4.3 Komplikationen entsprechend der Kanülierung	37
3.4.4 Laborwerte	39
3.4.5 Transfusionsbedarf	40

3.4.6 Einflussreiche Peri-ECMO Risikofaktoren bezogen auf Indikation der ECMO	40
3.5 Vorhersagemodelle: Regressionsanalysen	42
3.5.1 Prä-ECMO Vorhersagemodell ohne MELD-Score	42
3.5.2 Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score	45
3.5.3 Peri-ECMO Vorhersagemodell: Komplikationen	50
3.6 Nachbeobachtung/ Langzeitüberleben	52
3.7 Lebensqualität	53
3.8 ECMO als <i>Bridging</i> -Möglichkeit	54
4. Diskussion	55
4.1 Einflüsse Prä-ECMO	56
4.2 Prä-ECMO Risikoprofil bezogen auf die Indikation	61
4.3 Einflussreiche Peri-ECMO Risikofaktoren	62
4.4 Einflussreiche Peri-ECMO Risikofaktoren bezogen auf die Indikation	66
4.5 Langzeitüberleben und Lebensqualität	67
5. Schlussfolgerung	68
6. Literatur- und Quellenverzeichnis	70
7. Anhang	78
8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	80

1. Einleitung

1.1 Einführung und Überblick

Mechanische extrakorporale Herz-/Lungenunterstützungssysteme sind heutzutage eine etablierte intensivmedizinische Behandlungsmethode zur Therapie von isoliertem oder kombiniertem therapierefraktärem Herz-, Lungenversagen. Es sind temporäre Kreislauf- und Lungenunterstützungssysteme, die im Rahmen der akuten Herzinsuffizienz oder im akuten Lungenversagen (ARDS) implantiert werden und dabei die Funktion von Herz und Lunge und damit die Oxygenierung des Blutes und die Kreislaufversorgung übernehmen. Eine Pumpe generiert dabei den Blutfluss und ein systemintegrierter Membranoxygenator sichert den Gasaustausch im Blut.

Sie funktionieren im Sinne einer modifizierten Form eines kardiopulmonalen Bypasses zur Gewebeoxygenierung im akuten Herz-Lungenversagen, jedoch ist die Zirkulation kleiner, sie sind transportabel und abgeschlossen von der Atmosphäre (1). Ist die kardiale Ejektionsleistung nicht ausreichend, um eine suffiziente Sauerstoffversorgung der Gewebe zu gewähren, ist die Gabe von Inotropika die erste Behandlungsoption laut Erstlinientherapie. Spricht die Herzfunktion auf die medikamentöse Unterstützung nicht an, kann die mechanische Herz-Kreislaufunterstützung zum Einsatz kommen (2).

Die Anwendung einer ECMO reduziert überdies iatrogene Schäden durch erhöhte Beatmungsdrücke oder die Applikation von zu hohen Dosen an Katecholaminen und Inotropika (3).

Durch die technische und medizinische Weiterentwicklung ist es heutzutage möglich, eine prolongierte Therapie über Tage bis Wochen durchzuführen, bis sich Herz und Lunge erholt und ihre Funktion ohne externe Unterstützung wiedererlangt haben. Die Optimierung der maschinellen Ausstattung und die wachsende Erfahrung spiegeln sich nicht nur in steigender Verlässlichkeit der Technik wider, sondern auch in der Verbesserung klinischer Ergebnisse (1,2).

Die temporäre Unterstützung soll entweder in eine Erholung der Organe münden (*bridge to recovery*) oder sie dient als Überbrückungsmaßnahme für permanente Unterstützungssysteme oder eine Herztransplantation (*bridge to permanent devices* oder *bridge to transplantation*).

1.2 Historie

Der erste erfolgreiche Eingriff am Herzen, der, lange vor der Ära der Herz-Lungen-Maschine, in der Versorgung einer Stichwunde des Herzens bestand, gelang Ludwig Rehn im Jahre 1896. Dieser Erfolg, der den Glauben an die Unverletzbarkeit des Herzens widerlegte, markierte den Beginn der kardiovaskulären Chirurgie (4).

Eine weitere Landmarke war die Entdeckung der Möglichkeit einer Operation am stillgelegten Herzen mit Hilfe der generalisierten oberflächlichen Hypothermie. Dieser Zustand verringert den Bedarf an Sauerstoff im Körper und ermöglichte die Exklusion des Herzens aus dem Kreislauf für einen gewissen Zeitraum. Damit war Chirurgie unter Sicht möglich (5). Lewis war daraufhin der erste, dem der operative Verschluss eines Vorhofseptumdefekts bei einem 5-jährigen Mädchen gelang (6).

Den Grundstein für die wohl wichtigste Therapieoption der extrakorporalen Zirkulation legten 1954 Gibbon et al. durch die Entwicklung und Etablierung der ersten Herz-Lungen-Maschine (7).

Sowohl die Möglichkeit der Hypothermie, als auch die extrakorporale Zirkulation an der HLM, sind auch heutzutage eine der wichtigsten Voraussetzungen zur sichtkontrollierten Operation am stillgelegten offenen Herzen.

Die frühen Anfänge der extrakorporalen Zirkulation waren geprägt von Komplikationen, die auf die direkte Exposition von Blut mit oxygeniertem Gas zurückzuführen waren. Durch die Traumatisierung der Blutbestandteile beschränkten akute Blutungen, Hämolyse und Thrombozytopenien die Eingriffsdauer dadurch auf wenige Stunden (3).

Die ersten Oxygenatoren gehörten zum Typ der *Bubble*-Oxygenatoren (Blasen-Oxygenatoren). Diese wurden durch von Schroder 1882 entwickelt, um isolierte Nieren zu oxygenieren. Frey und Gruber führten 1885 die Filmoxygenatoren ein, die einen dünnen Blutfilm mit Luft in Kontakt bringen (8). Beide Arten besaßen keine intervenierende Barriere zwischen Blut und Gas (Sauerstoff) und hießen daher *direct-contact-oxygenators*. Der direkte Kontakt verursachte allerdings die Denaturierung von Proteinen, Koagulationen und die Schädigung von Blutzellen. Erst die Membranoxygenatoren führten die schützende Membran zwischen Blut und Gasphase ein (9).

In den darauffolgenden Jahren lag nun das Augenmerk auf der Überarbeitung dieser unerwünschten Effekte. Die Lösung war, durch Interposition von Silikonmembranen zwischen Gas und Blut, eine schützende Barriere zu bilden, die die Schäden an zellulären Blutbestandteilen verhinderte. Nun konnte die HLM auch über Stunden bis Tage eingesetzt werden (10).

Doch der Weg dorthin war lang und beschäftigte diverse Arbeitsgruppen:

1956 entwickelte Clowes et al. eine künstliche Lunge, die Blut und Gasphase durch eine ethylcellulosehaltige Membran trennte (11).

1957 verbesserten Kammermeyer et al. die Membranen durch die Verwendung von Silikon Gummi als selektive Membran, welches einen effektiven Gastransfer ins Blut mit weniger Komplikationen erzeugte (12).

In den 60er Jahren perfektionierten Kolobow et al. die bisher verfügbaren Silikonmembranen in ihrer Schichtung und optimierten dadurch das Gasströmungsverhalten im Blut, das letztendlich eine extendierte Therapiedauer ermöglichte (13,14).

Dieser Membranoxygenator gilt als der fundamentale Eckstein für die Entwicklung heutiger Oxygenatoren.

Für die sichtkontrollierte kardiovaskuläre Chirurgie ist es essentiell ein blutungs- und bewegungsarmes Operationsfeld zu schaffen. Die Isolation des Herzens von der systemischen Zirkulation durch Abklemmen der Aorta und die Unterbrechung der Herzkontraktionen durch elektrochemischen kardialen Arrest sind dabei das wichtigste Hilfsmittel. Maßnahmen zum Schutz der myokardialen Funktion standen im Fokus der Forschung. Sie sollen das Herz sowohl vor globalen akuten ischämischen Schäden, als auch vor reperfusionsbedingten Schäden bewahren.

1955 entwickelten Melrose et al. mit Hilfe einer Kaliumcitratlösung das erste Konzept zum elektrochemischen kardialen Arrest. Diese verursachte allerdings myokardiale Nekrosen (15).

In den darauffolgenden 10-20 Jahren gab es zahlreiche Verbesserungen dieser kardioplegischen Lösung. 1964 bot Bretschneider eine Überarbeitung an (16) und anschließend publizierte das St. Thomas Hospital die Entwicklung ihrer kardioplegischen Lösung (17). Beide elektrochemischen Lösungen sind auch heutzutage noch immer im klinischen Gebrauch, haben aber weitere Nachbesserungen durchlaufen (18).

Die Einführung der HLM war ein entscheidender Schritt für die rasante Weiterentwicklung in der Herzchirurgie. Die HLM erlebte technische Erneuerungen und Veränderungen in den Behandlungsalgorithmen. Postoperativ entschieden sich viele Chirurgen zu einer Unterstützungspfusion nach Wiedererwärmung und Reperfusion, um dem Herzen noch für einige Stunden ein Zeitfenster zur Erholung zu bieten. Die positiven Erfolge lenkten dadurch den Einsatz der HLM zu weitgreifenden Einsatzgebieten.

Seinen erstmaligen Einsatz fand das Prinzip der HLM als extrakorporales Herz-Lungenunterstützungssystem vor über 30 Jahren in der Notfalltherapie und Intensivmedizin, als

Hill et al. den ersten Erfolg in der Behandlung des akuten Lungenversagens bei einem 24-jährigen Mann verzeichneten (19). Zur erstmaligen Therapie des kardialen Arrests kam die ECMO im Jahre 1976. Es war die Einführung eines batteriebetriebenen transportablen kardiopulmonalen Bypassgeräts (20).

Dies war der Startschuss für die Anwendung der extrakorporalen Unterstützungssysteme auch bei postoperativem *low cardiac output* oder postoperativ aufgrund nicht realisierbarer Entwöhnung von der HLM. Außerdem fand die ECMO auch ihren Einsatz in der primären Notfalltherapie im akuten kardiogenen Schock.

Die erste Generation der extrakorporalen Unterstützungssysteme war teuer, unhandlich, schwierig zu bedienen, limitiert in der Anwendung für speziell ausgebildete Herzzentren und wurde überwiegend in der Therapie von Kindern eingesetzt. Die nächste Generation hingegen ist kleiner und handlicher, das Material preisgünstiger, sicherer und benutzerfreundlicher in der Handhabung und dem Transport in Notfallsituationen (21).

Tragbare Mini-ECMOs wurden 2008 eingeführt und ermöglichen seitdem auch die Anwendung in externen Krankenhäusern. Patienten, die hochgradig katecholamin- und beatmungspflichtig sind, für die aber in diesem Zustand sonst keine Transportmöglichkeit in spezialisierte Zentren bestand, können nun auch von dieser Hightechmedizin profitieren (22,23). Die Fortschritte in der Technik haben dazu beigetragen, dass sich der Einsatz der ECMO weltweit rapide etabliert hat (24,25).

Mit den neuen Geräten treten akute Blutungen seltener auf und man erhofft sich in der nächsten Dekade eine Weiterentwicklung, die Antikoagulation und Blutungsrisiko minimiert bis ausschließt und so die ECMO zur Routinetherapie in der intensivmedizinischen Behandlung des kardiogenen Schocks und der respiratorischen Insuffizienz werden lässt (21). Die Fortschritte in der Technik haben die Resultate in der Therapie von Erwachsenen über die Jahre deutlich verbessert. Die *Extracorporeal Life Support Organization* hat eine Datenbank mit ECMO-Patientenfällen gegründet, bei der in den 1980er Jahren die Überlebensrate bei 0% lag und sich mittlerweile auf 30-40% in den 1990er Jahren und auf 40-50% in den 2000er Jahren verbessert hat (26).

1.3 Definition Herzinsuffizienz

Pathophysiologisch ist die Herzinsuffizienz definiert als das Unvermögen des Herzens bei normalen Füllungsdrücken die Körperperipherie ausreichend mit Blut, Sauerstoff und Substraten, zu versorgen, um den Gewebestoffwechsel in Ruhe oder bei Belastung

sicherzustellen. Aus klinischer Sicht ist die Herzinsuffizienz ein Syndrom einer gemeinsamen Endstrecke vielfältigster kardialer Erkrankungen, die sich mit charakteristischen, jedoch nicht spezifischen Symptomen, wie Dyspnoe, Leistungsabnahme, Kongestion und anderen mehr, darstellen (27–29).

Die neueren Definitionen, insbesondere der WHO und der *European Society of Cardiology* (1995), konzentrieren sich auf drei wesentliche Kriterien zur Diagnosefällung (30):

1. Herzinsuffizienzsymptome in Ruhe und unter Belastung
2. Objektiviert kardiale Dysfunktion
3. Ansprechen auf Herzinsuffizienzmedikation

Je nach klinischer Symptomatik unterscheidet man eine akute von einer chronischen Herzinsuffizienz. Die akute Herzinsuffizienz, die sich als akute Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz oder als De-novo-Herzinsuffizienz zeigen kann, ist potenziell als lebensbedrohliche Notfallsituation einzustufen und erfordert ein unverzügliches intensivmedizinisches Handeln zur Sicherung einer suffizienten Organdurchblutung. Sie kann sich in einem Zeitraum von Stunden bis Tagen aus unterschiedlichsten Ursachen entwickeln, beispielsweise: Herzrhythmusstörungen, mechanische Behinderung der Herzkammerfüllung, plötzliche Herzklappendysfunktionen, Myokarditis, Myokardinfarkt, einer Lungenembolie und vielen weiteren Gründen.

Der kardiogene Schock ist eine schwere akute Kreislaufstörung mit progredientem Pumpversagen und konsekutiv vermindertem Herzminutenvolumen, der sich als klinische Endstrecke der akuten Herzinsuffizienz manifestiert. Es kommt zu einer kritischen Minderperfusion der lebenswichtigen Organe. Im kardialen Pumpversagen kommt es zu einer raschen Hypotonie (systolisch $<80\text{mmHg}$), die zur Aktivierung des Sympathikus mit Ausschüttung von Katecholaminen führt und eine Steigerung der Herzfrequenz/Tachykardie ($>100/\text{min}$) und eine periphere Vasokonstriktion unter Vermittlung des RAAS bewirkt. Dadurch wird die Durchblutung der Peripherie zugunsten zentraler und lebenswichtiger Organe wie Gehirn, Herz und Lunge gedrosselt (=Zentralisation). Über einen bestimmten Zeitraum hinweg kann das Herzminutenvolumen somit kompensatorisch aufrechterhalten werden. Der sinkende Kapillardruck veranlasst eine Strömung der interstitiellen Flüssigkeit in die Kapillaren (Autotransfusion), wodurch es kurzzeitig wieder zu einer Erhöhung des intravasalen Blutvolumens und somit des Blutdrucks kommt. Bei bestehendem Schock, ohne intensivmedizinisches Eingreifen, nimmt die zentralisierende Wirkung des Sympathikus durch den vorherrschenden Sauerstoffmangel

ab. Vasodilatierende Metabolite fallen als Stoffwechselprodukte an, steuern der Zentralisation entgegen und begünstigen den weiterhin abfallenden Blutdruck. Der persistierende Sauerstoffmangel hat Gewebnekrosen mit Endothelschäden und konsekutiven Permeabilitätssteigerungen mit extravasalem Flüssigkeitsaustritt zur Folge. Die intravasale Konsistenz des Blutes wird viskos, der Blutfluss stagniert und es resultiert eine disseminierte intravasale Thrombosierung. Final kann der kardiogene Schock durch die permanente Sauerstoffabstinenz ein Multiorganversagen und/oder einen Hirnschaden initiieren. Im Rahmen des Multiorganversagens kann es zu einem prärenalen Nierenversagen mit Wasserretention und folglich konsekutiver Flüssigkeitsbelastung des Herzens kommen, wodurch sich das Herzminutenvolumen weiter vermindert (31,32).

Die chronische Herzinsuffizienz manifestiert sich hingegen über Jahre. In dieser Zeit durchlebt der Körper Kompensationsprozesse, die einen Ausgleich der Herzinsuffizienz anstreben. Man unterscheidet dabei die funktionellen, morphologischen und neurohumoralen Anpassungsvorgänge. Funktionelle Kompensationsprozesse steigern das Herzminutenvolumen nach dem Frank-Starling-Mechanismus über Erhöhung der Nachlast/Vorlast. Morphologische Kompensationsmechanismen zeigen sich durch die vom Herzen geleistete Mehrarbeit in einer Hypertrophie der Herzmuskelfasern (*Remodelling*). Neurohumorale Kompensationsvorgänge beeinflussen das sympathische Nervensystem über eine Desensitivierung der Barorezeptoren und die hormonellen Regelkreisläufe (RAAS, ADH, Natriuretische Peptide und Stickstoffmonoxid). Alle diese Kompensationsmaßnahmen stabilisieren die Herzfunktion über einen gewissen Zeitraum, münden aber letztendlich in eine myokardiale Dysfunktion, die sich als Herzinsuffizienz ausprägt. Im kompensierten Stadium zeigen sich je nach Verlaufsform und Schweregrad keine Symptome oder erst bei mittelschwerer körperlicher Belastung. Kommt es zur Dekompensation, klagen die Patienten bereits in Ruhe oder bei nur leichter Belastung über Dyspnoe, Synkopen, Übelkeit oder thorakale Schmerzen. Weitere klinische Symptome die mit einer Herzinsuffizienz vergesellschaftet sind, sind Beinödeme, Nykturie, Halsvenenstauung, Stauungsleber, Pleuraergüsse, Müdigkeit, Schwäche, verminderte Leistungsfähigkeit, Lungenödeme oder eine beginnende Niereninsuffizienz (31,32).

1.4 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die ECMO ist wie oben erwähnt eine miniaturisierte HLM, die im partiellen oder totalen Herz-Lungenversagen eine Ultima-Ratio-Therapie darstellt. Die Übernahme der körpereigenen Funktionen wird insofern partiell bis total übernommen, indem durch einen Oxygenator das venöse Blut arterialisiert, CO₂ eliminiert und somit die Lunge umschleust wird. Durch eine Pumpe wird das sauerstoffhaltige Blut aktiv in den Kreislauf zurückgepumpt und so auch zusätzlich eine hämodynamische Entlastung des Herzens ermöglicht.

1.4.1 Funktionsweise und Aufbau

Im Grunde besteht eine ECMO vereinfacht gesagt aus einem vaskulären Zugang, Schläuchen, einer treibenden Kraft wie eine Pumpe (Zentrifugalpumpe), einer *Backup*-Batterie mit Ladegerät, einem Wärmesystem und einer Gasaustauscheinheit, dem Oxygenator.

Es ist eine mobile Einheit, die auf Rädern schnell über Krankenhausflure und in Aufzügen transportiert werden kann (33,34).

Der Unterschied zur intraoperativ eingesetzten herkömmlichen HLM, die ein offenes System ist, besteht darin, dass eine ECMO über kein dauerhaftes venöses Reservoir verfügt und keine Aussicht auf eine Autotransfusion bietet. Damit ist die ECMO ein geschlossenes System (35). Die Flussregelung erfolgt bei der ECMO über eine Zentrifugalpumpe und bei der HLM über eine Rollerpumpe. Die ECMO besitzt überdies auch nur eine Steuerungspumpe und generiert einen nichtpulsatilen Fluss.

Oxygenatoren:

In der Geschichte der Kardiotechnik wurden mehrere Systeme zum effizienten Gasaustausch erprobt und beschrieben. Bekannt sind die *Bubble*-, Film- und Membranoxygenatoren. Heutzutage sind vorwiegend beschichtete Hohlfaser-Diffusionsmembranoxygenatoren in Betrieb.

Die Hohlfasermembranoxygenatoren sind aufgrund kleinerer Pumpvolumina, höherer Gastransfermenge und geringerem Widerstand theoretisch den Silikonmembranoxygenatoren überlegen, dennoch überschatten die Nachteile der Plasmaleckage ihren Gebrauch (34). Das Auftreten von Plasmalecks ist durch die Entwicklung plasmafester Fasern in den letzten Jahren jedoch deutlich reduziert worden und stellt im heutigen klinischen Einsatz kaum mehr ein Problem dar (35).

Der Oxygenator dient der Wärmeregulation auf Körpertemperatur und dem Gasaustausch. Das venöse Blut wird beim Durchfluss von 75% Sauerstoffgehalt auf 95% angereichert, jedoch hängt das Ausmaß des Sauerstofftransfers von der Maximalflussrate ab, die sich über die Geometrie des Oxygenators bestimmt. Dabei sind die Dicke des Blutfilms, die Austauschfläche, sowie Dicke und Beschaffenheit der Membran von Bedeutung (35). Ein Oxygenator kann während einer Behandlungseinheit bei Bedarf ausgetauscht werden.

Pumpen:

Die größte Entwicklung durchliefen die Pumpensysteme. Heutzutage sind miniaturisierte High-End-Pumpen im Einsatz, die Flussraten von 0-10 l/min fördern (34). Man unterscheidet Roller- von Zentrifugalpumpen, jedoch sind heutzutage die Zentrifugalpumpen bevorzugt im Einsatz. Die Zentrifugalpumpen fördern das Blut durch einen rotierenden glatten Kegel oder durch ein Flügelrad und sind damit für den verlängerten Bypass blutschonender. Allerdings verfügen sie über kein venöses Reservoir. Im Vergleich dazu stehen die Rollerpumpen, die mit einem Reservoir ausgestattet sind. Rollerpumpen pressen das Blut jedoch durch einen Schlauch. Dadurch wird die Entstehung von Turbulenzen begünstigt und daher höhere Hämolyseraten beobachtet (36). Rollerpumpen sind noch heute in der HLM im Einsatz.

Oberflächenbeschichtung:

Um Thrombogenität und Kaskadenaktivierungen zu verhindern, die systemische Antikoagulation zu verringern und Komplikationen zu minimieren, tragen die Systeme eine innere Beschichtung. Neben kovalenten Heparinbeschichtungen gibt es auch die neueren bioaktiven Heparinbeschichtungen, die die natürlichen endothelialen Verhältnisse nachahmen (37–39).

1.4.2 Kanülierungswege

Die Implantation einer ECMO startet beim heparinisierten Patienten mit der Kanülierung. Bevorzugt wird bei peripherer femoro-femorale Kanülierung die Seldinger-Technik: Chirurgische Präparation in der Leistengegend und Punktion der Femoralgefäße oder lediglich die perkutane Punktion. Die distale Spitze der venösen Kanüle wird dabei unter echokardiographischer Navigation in den rechten Vorhof vorgeschoben. Die distale

Spitze der arteriellen Kanüle wird in der A. iliaca communis oder in der distalen Bauch- aorta platziert. Die korrekte Lokalisation der Kanülen wird über eine Röntgen-Thorax- Aufnahme abgesichert (40). Der Zugang zu den femoralen Gefäßen ist einfach, schnell und überall im Krankenhaus möglich, während der Patient über eine Herzdruckmassage weiter reanimiert werden kann.

Üblicherweise variiert der Durchmesser der arteriellen Kanüle zwischen 17-21 French und der der venösen zwischen 20-24 French (1mm = 3 French) (33).

In analoger Weise ist in Seldinger-Technik auch die Punktion der axillären Gefäße mög- lich (A. subclavia, A. axillaris). Patienten, die intraoperativ einer Sternotomie unterlagen, werden transthorakal über die Aorta und den rechten Vorhof mit der ECMO konnektiert, wobei da die bereits vorhandenen Zugänge der HLM wiederverwendet werden.

Um einer Extremitätenischämie vorzubeugen, die bedingt durch die Punktion der großen ernährenden Femoral- und Axillargefäße wahrscheinlich wird, sollte immer eine Perfusionskanüle eingelegt werden.

Die Kanülierungsart und damit auch der Anwendungs- und Indikationsbereich richtet sich nach der primären Grunderkrankung. Bei laufender ECMO wird das venöse Blut über eine große Kanüle aus dem rechten Vorhof, der V. cava inferior oder aus der V. femoralis drainiert und einer künstlichen Lunge zur Oxygenierung zugeführt. Dabei passiert das Blut eine künstliche Membran, den Oxygenator. An dieser Stelle findet der Gasaustausch statt. Das im Körper anfallende CO₂ wird eliminiert und das Blut mit O₂ insuffliert. Das arterialisierte Blut wird nun entweder in eine Arterie (venoarteriell) oder in eine Vene (venovenös) zurückgepumpt. Der femorale Zugang wird dabei eher präferiert, da eine Sternotomiewunde das Blutungs- und Infektionsrisiko steigert (41). Bei einem günstigen Verlauf kann im Zuge des Thoraxverschlusses bei zentraler Konnektion der arterielle Anschluss der ECMO auf peripher verlagert werden.

Venoarteriell

Die venoarterielle Kanülierung, die sowohl peripher als auch zentral erfolgen kann, findet sich vorwiegend in der notfallmäßigen Therapie des kardiogenen Schocks oder bei post- operativem *low-cardiac-output*-Syndrom wieder. Dabei werden sowohl die Lunge, als auch das Herz, temporär unterstützt. Am häufigsten handelt es sich dabei um Situationen wie Postkardiotomieversagen, akutes Koronarsyndrom mit kardiogenem Schock, Myokarditis, post Herztransplantation und infolge einer Kardiomyopathie (1).

Die Bezeichnung arteriovenös verweist auf venös gewonnenes Blut, welches ins arterielle System nach der Gasaustauschphase zurückkehrt und dabei das Herz umgeht. In diesem Fall wird sowohl die kardiale als auch die pulmonale Funktion maschinell übernommen. Die Kanülierung kann hierbei peripher femoral oder zentral aortal erfolgen (1).

Durch eine periphere femorale Kanülierung besteht die Möglichkeit, eine laufende CPR nicht für die Implantation einer ECMO unterbrechen zu müssen.

Für Patienten, die nach Bypass-Operation am offenen Thorax ins akute Herz-Kreislauf-Versagen verfallen, wird die ECMO-Implantation erleichtert, indem die vorher inserierten Katheter übernommen werden. Notfälle während einer perkutanen transluminalen Katheteruntersuchung bieten eher die Möglichkeit der femoralen Kanülierungstechnik, die bereits für die Katheteruntersuchung angewendet wurde (42).

Venovenös

Die venovenöse Kanülierung findet ihre Indikation im akuten Lungenversagen, in dessen Rahmen die Herzfunktion nicht beeinträchtigt ist. Am häufigsten beobachtet man bei Erwachsenen ein ARDS, nicht zu beherrschende Pneumonien, Trauma oder primäres Gewebeversagen nach Lungentransplantation.

Auch im Bereich der Neonatologie und Pädiatrie wird die ECMO zur Therapie der respiratorischen Insuffizienz bei zum Beispiel nicht ausreichend maturierten Lungen oder mangelndem Surfactant-Faktor eingesetzt. Die Bezeichnung venovenös bedeutet, dass das venös drainierte Blut nach Oxygenierung und Decarboxylierung wieder zurück in das venöse System geleitet wird (1). Dieser Modus entlastet die Lungenfunktion und setzt eine gesunde Herzfunktion voraus.

1.5 Indikation und ethische Herausforderung

Das Indikationsfeld zur ECMO-Therapie ist breit gefächert. Sowohl primär kardial vorerkrankte Patienten, als auch Patienten, die sekundär kardial dekompenzieren und keine spezifische kardiale Anamnese aufweisen, können von dieser Therapieoption profitieren. Gleiches gilt für Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen, sowie Patienten die sekundär im Rahmen einer anderen Erkrankung ein akutes Lungenversagen entwickeln.

Speziell für die kardiale Dekompensation kann man eine Bandbreite an Anwendungen aufstellen. Die häufigste Verwendung findet die ECMO beim Postkardiotomieversagen, wenn der Patient nach der Reperfusionzeit nicht von der extrakorporalen Zirkulation

entwöhnt werden kann (1). Der Einsatz der ECMO hat sich aber auch nach Herztransplantation mit Transplantatversagen (43) oder in der Notfalltherapie anderer kardiogener Schockformen mit *low-cardiac-output*, wie bei Myokarditis, terminaler Kardiomyopathie, akutem Koronarsyndrom, Drogenüberdosis oder Sepsis etabliert (1,44).

Die Ätiologie des *low-cardiac-output*-Syndroms ist in den meisten Fällen multifaktoriell, aber inkludiert myokardiale Ischämie während der Abklemmzeit der Aorta, Reperfusionsschäden, kardioplegie-induzierte myokardiale Dysfunktion, SIRS und vorbestehende kardiale Beeinträchtigungen (45,46).

Trotz dieser vielen Indikationen, bleibt die ECMO bislang aber lediglich eine Notfalltherapie an spezialisierten Zentren.

Die Entscheidung zur ECMO kann jedoch nicht allein über die Indikation gestellt werden. Der Patient muss im Gesamten, mit seinen Komorbiditäten und der akuten Situation betrachtet werden. Dieser Anspruch stellt allerdings noch immer einen hohen Schwierigkeitsgrad dar, auch wenn einige Zentren bereits Kontraindikationen formuliert haben.

Bei der Vielfalt von Anwendungsmöglichkeiten der ECMO für besonders kritische Patienten, sind die ethischen und moralischen Überlegungen zur Initiierung also unausweichlich.

Die ECMO ermöglicht zwar eine Stabilisation und dient als Überbrückung zu weiteren Maßnahmen, aber es ist keine kausale Therapie der zugrundeliegenden Pathologie (47). Besondere Umstände zeigen sich dann, wenn ein Patient mit ECMO letztendlich keine Transplantation oder Endstreckentherapie mit einem ventrikulären Unterstützungssystem erwarten kann, oder eine Rekonvaleszenz der eigenen myokardialen Funktion nicht anzunehmen ist. Wird die Prognose des Patienten als infaust eingestuft, hat diese Entscheidung nicht nur Auswirkung auf ihn selbst, sondern auch auf sein familiäres Umfeld, das Ärzte- und Pflegepersonal und das Gesundheitssystem (25).

Scheitert die kardiopulmonale Wiederbelebung, greifen Kliniker gerne auf die ECMO als Hilfsmaßnahme zurück (ECPR). Der refraktäre kardiogene Schock ist definiert als das Ausbleiben der Rückkehr des Spontankreislaufs (ROSC) nach einer Zeitspanne von mindestens 30 Minuten, ohne vorbestehende Hypothermie (48). Diese Situation ist meistens mit dem Versterben des Patienten verbunden und stellt somit eine Indikation zur Beendigung der CPR dar (49). Nach welcher Zeit ist es also noch angemessen und erfolgsversprechend, die ECMO überhaupt zu inserieren? Die Diskussion um die Bedeutung dieser Art von Reanimation oder einer *do-not-resuscitate*-Anordnung ist im Hinblick auf eine durch die ECMO ausgelöste *bridge-to-nowhere*-Situation essentiell (25).

Studien zu dieser Fragestellung präsentieren sich widersprüchlich. Auf der einen Seite wird die Grenze des Erfolgs auf 45 Minuten beschränkt, auf der anderen Seite haben Zentren noch nach 150 Minuten einen erfolgreichen Ausgang erzielt (49,50).

Besonders in Notsituationen ist eine Evaluation des Patientenwillens kompliziert. Ist nach ECMO-Implantation und erfolgreicher Kreislaufstabilisierung sekundär eine Patientenverfügung vorhanden, in der eine solche Maßnahme vom Patienten nicht gewünscht war, verkompliziert dies die Entscheidung des Arztes zur weiteren Vorgehensweise (47). Unsere Verpflichtung, die Patientenautonomie zu respektieren und mit dem Patienten ein gemeinsames Ziel zu verfolgen, ist trotz Etablierung eines neuen Geräts unverändert (25). Der Anspruch an die richtige Entscheidungsfindung stellt den Kliniker also vor einen bedeutsamen ethischen Konflikt, der es bedarf, die Risiken und Nutzen sorgfältig gegeneinander aufzuwiegen.

1.6 State of the Art

Die HLM hat eine lange Tradition in der kardiovaskulären Chirurgie. Sie ist mittlerweile ein fundamentales Instrument in der täglichen Chirurgie geworden. Über die letzten zehn Jahre hat sich die Anzahl der Hochrisiko-Patienten, die bislang den koronararteriellen Bypass umgangen sind, massiv erhöht. Diese Tatsache ist auf die alternde Bevölkerung, die ansteigenden Komorbiditäten (Diabetes, arterielle Hypertonie, Adipositas, Apoplex), begleitende Herzklappenpathologien und die Fortschritte in der perkutanen Koronarintervention zurückzuführen (18,51). Die Entscheidung zur Implantation einer ECMO oder gegen lebenserhaltende Maßnahmen gestaltet sich schwierig, da es keine konkreten Vorgaben und Kontraindikationen gibt, die eine Entscheidung erleichtern würde. Es muss viel mehr in jedem individuellen Fall spontan entschieden werden. Zurzeit wird die ECMO in einigen Kliniken sehr großzügig eingesetzt. Diese Großzügigkeit birgt jedoch einige Nachteile. Zum einen ist die assistierte Zirkulation mit vielen Risiken durch die umfangreiche Antikoagulation und die Kreislaufunterstützung über Katecholamine verbunden, zum anderen ist sie ein hoher Kostenfaktor für das Gesundheitssystem. Bis zum heutigen Tage sind die Zahlen zu den Überlebensraten nicht zufriedenstellend. Obwohl es viele Fortschritte in der Technik und dem klinischen Management gibt, bleibt die Prognose trotz ECMO-Unterstützung prekär (24,52,53).

Studien berichten über *Weaning*-Erfolge zwischen 31% bis 60% und korrespondierender Mortalität von 59% bis 84% (41–43,54–58). Vergleicht man jedoch Studienergebnisse

von 1990-2000 mit 2001-2011, kann man eine Verbesserung des Überlebens von 38% auf 45% verzeichnen (24). Die ELSO berichtet in ihrem internationalen Register von 2016, dass 41% aus dem Krankenhaus entlassen werden können (59).

Die zum Teil schlechten Resultate bringen die Kliniker immer wieder zu dem Punkt, neue Studien anzusetzen, die das klinische Management vereinfachen und Risikofaktoren aufdecken sollen. Viele Zentren versuchen sich daher an einer Vereinfachung der Therapieentscheidungen, um dem Kliniker in diesen speziellen Notsituationen einen Leitfaden an die Hand zu geben.

Prädeterminierte Kriterien, als auch Richtlinien und Empfehlungen, sind zur optimalen Entscheidungsfindung, Ressourcennutzung und Ergebniserzielung von entscheidender Bedeutung. Die Herausforderungen im klinischen Alltag, die hohe Kosten, Komplikationen, Ressourcennutzung und die potentielle *bridge-to-nowhere*-Situation implizieren, erzeugen eine ethische Verpflichtung, Risiko und Wohltat in ECMO-Patienten sehr sorgfältig zu reflektieren (60). Der Literatur folgend sind terminale onkologische Erkrankungen, irreversibles Multiorganversagen, erwartetes Versterben binnen 12-24 Stunden, Lebensalter >65 Jahre, hohe Laktatwerte, Endstadium einer kardialen Erkrankung ohne Hoffnung auf Rekonvaleszenz oder eine Transplantationsoption und eine kardiopulmonale Reanimationsdauer >30 Minuten als präoperative Ausschlussfaktoren zu berücksichtigen (25,33,43,47,61–67). Obwohl die Literatur bereits eine Bandbreite von Risikofaktoren aufzeigt, existiert bisher kein verlässlicher Risiko-Score, der die Überlebenschancen sicher prognostizieren kann (68). Ein erster Risiko-Score wurde 2015 durch eine Arbeitsgruppe in Philadelphia erstellt. Der „*simple cardiac ECMO score*“ beinhaltet Postkardiotomie, akutes Nierenversagen sowie hohe Laktatwerte und kann erfolgreich durch Punktevergabe die präinsertionelle Mortalität vorhersagen (68). Ein weiterer Risiko-Score, der *ENCOURAGE*-score, prognostiziert speziell für Patienten mit akutem Myokardinfarkt den Ausgang der ECMO-Therapie. Dieser Score kombiniert sieben Faktoren, die vor ECMO-Implantation verfügbar und schnell ermittelbar sind (69). Doch nicht nur präoperative Risikofaktoren, sondern auch Komplikationen, die während der ECMO-Therapie entstehen, können ernstzunehmende Konsequenzen bei diesen hoch gefährdeten Patienten verursachen und sind dabei häufig mit einem letalen Ausgang verbunden. Besonders hervorzuheben sind schwere Blutungen, neurologische und zerebrovaskuläre Ereignisse, Ischämie der Extremitäten, akutes Nierenversagen, Laktatazidose und verschleppte Infektionen über die Kanülen (2,53,60,70). Bei dieser Vielzahl von Komplikationen stellt sich die Frage, wann die Entscheidung zur Diskonnektion und

damit zum Abstellen der lebenserhaltenden Maßnahme zu erwägen ist, wenn die Regeneration der eigenen myokardialen Funktion, eine Überbrückung zur Herztransplantation oder zu ventrikulären *assist devices* nicht mehr zu erwarten ist?

Trotz vieler Erkenntnisse sind sich die Autoren einig, dass ihre Ergebnisse lediglich neue Impulse im klinischen Umgang erzeugen und weitere Studien notwendig sind, um die Hauptrisikofaktoren zu identifizieren und die Letalität zu verringern, sodass zukünftig mehr Patienten von dieser Therapieoption profitieren können. Ein Risiko-Score stellt zwar eine Prognose auf, doch in den individuellen klinischen Situationen bleibt es eine Herausforderung für den Arzt, die richtige Entscheidung zu fällen.

1.7 Ziele

In der Düsseldorfer Herzchirurgie sind bisher keine definierten Indikationen und Kontraindikationen in der Anwendung der extrakorporalen Membranoxygenierung formuliert. Der Einsatz der ECMO gestaltete sich großzügig und zeigt bislang ernüchternde Ergebnisse auf. Um die frühe Entscheidungsfindung zu verbessern und fatale Ausgänge zu verhindern, ist es wichtig, dass aussagekräftige, vorhersagekräftige und verlässliche Faktoren zügig verfügbar sind, um vor einer ECMO-Insertion die Chancen des Patienten richtig einzuschätzen.

Diese Studie zielt darauf ab, mit Hilfe von multiplen Regressionsanalysen eine Risiko-Übersicht zu generieren, die präoperativ die ECMO-Mortalität für kardiale ECMO-Patienten vorhersagen kann. Es soll genauer beleuchtet werden, welche prädisponierenden ECMO-Faktoren mit höherer Mortalität verknüpft sind und welche zusätzliche Wirkung Komplikationen haben, die während der ECMO-Unterstützung neu auftreten. Außerdem wurde das Überleben über die Jahre beobachtet und in einem Fragebogen die gesundheitsbezogene Lebensqualität erfragt, die der Patient nach der Therapie an der ECMO heute erfährt.

Abschließend wird eine Übersicht über alle Patienten bereitgestellt, die im Zeitraum von 2013-2014 eine ECMO- oder VAD-Therapie erhielten oder sich einer Herztransplantation unterzogen haben.

2. Patienten, Material und Methoden

In der folgenden retrospektiven Analyse wurden die Daten von 257 Patienten im Zeitraum von 2013-2014 erhoben. Die Liste anhand der die Dateneingabe erfolgte, kam aufgrund der Datenliste der hiesigen Kardiotechnik zustande. Die Studie wurde durchgeführt in Übereinstimmung mit der Ethikkommission. Das Aktenzeichen, das von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im Rahmen der ethischen und rechtlichen Beratung vergeben wurde, lautet 4765. Um das Verständnis zu vereinfachen, soll in dieser Arbeit ausschließlich mit dem Begriff ECMO gearbeitet werden.

2.1 Datenerfassung und Verarbeitung

Die Patientendaten wurden elektronisch mit den Programmen „Qims“ und „Medico“ erfasst und mir zur Auswertung zur Verfügung gestellt. Die Datensammlung erfolgte anonymisiert in einer Tabelle mit Microsoft Excel, Version Microsoft Office 2007. Angaben Überlebender wurden durch persönliche Kontaktaufnahme mit den Patienten gewonnen. Die überlebenden Patienten wurden telefonisch kontaktiert und mit Hilfe eines spezifischen Fragebogens befragt. Der Fragebogen ist im Anhang einsehbar. Von besonderem Interesse war hierbei die persönliche Einschätzung der Belastbarkeit, Lebensqualität, alltäglichen Einschränkungen, Reintegration in den eigenen Alltag, Freizeitgestaltung und möglicher Rückkehr in den Beruf.

2.2 Statistische Analyse

Alle statistischen Analysen wurden mit „R“ 3.3.1 und Statistical Package for the Social Science Version 23 durchgeführt. Deskriptive statistische Daten wurden stratifiziert dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, wenn sie annähernd normalverteilt sind. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten beschrieben. Die Unabhängigkeit von Variablen wurden mit dem X^2 -Test (*Chi-Quadrat nach Pearson*) evaluiert. Mittelwertsunterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mit Einsatz des Zweistichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben dargelegt. Die zugrundeliegenden mathematischen Modelle für die Vorhersage über potente prä-ECMO Risikofaktoren und einflussreiche Komplikatio-

nen, die sich während der Unterstützungszeit entwickelten, sind multiple logistische Regressionsmodelle. Aus einer Vielzahl von potentiellen Prädiktoren wurden die für das Modell entscheidenden Prädiktoren, basierend auf dem Akaike Informationskriterium, mit einer schrittweisen Rückwärts-Selektion ausgewählt. Der Einfluss einzelner Prädiktoren wurde durch das OR, dem oberen und unteren 95%-CI und dem p-Wert ausgedrückt. Ein $OR < 1$ stellt ein erniedrigtes Risiko zu versterben, im Sinne eines protektiven Prädiktors, dar. Reziprok bedeutet ein $OR > 1$ eine gesteigerte Chance zu versterben, im Sinne eines negativen Prädiktors. Eine umgekehrte Interpretation verlangt die Betrachtung des *Weaning*-Erfolgs. Hierbei gilt es zu beachten, dass ein $OR < 1$ eine geringere Erfolgchance darstellt den Patienten von der extrakorporalen Zirkulation zu entwöhnen, ein $OR > 1$ wiederum eine größere Chance. Nachfolgend werden die Ergebnisse noch in einer Vierfeldertafel dargestellt. So kann eine Berechnung von Sensitivität und Spezifität zur Beurteilung der Güte des Tests erfolgen. Hierzu wird ein Schwellenwert (*Cutpoint*/c-Wert) festgelegt. Der *Cutpoint* ist der Wert in einem quantitativen diagnostischen Test, der zwischen zwei Testergebnissen (positiv und negativ bzw. 1 und 0) unterscheidet und damit einen Patienten einem der zwei untersuchten Krankheitszuständen (z.B. Versterben 1 versus Überleben 0) zuordnet. Je höher der *Cutpoint*, desto besser ist die prognostische Güte. Die graphische Darstellung erfolgt als ROC- Kurve. Das Langzeitüberleben wird gemäß der Kaplan-Meier-Methode präsentiert. Das statistische Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ definiert.

2.3 Analytische Strategie

Der Endpunkt der Studie war der Tod nach ECMO-Unterstützung. Dabei wurde das Überleben ab fünf Tagen nach Entwöhnung von der ECMO als Überleben klassifiziert, und ein Versterben unter fünf Tagen, oder wenn keine Entwöhnung möglich war. Der Zeitpunkt von fünf Tagen wurde anhand der Überlebenszeiträume definiert. Ein späteres Versterben muss nicht zwangsläufig mit der ECMO-Therapie korrespondieren.

2.4 Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien

Alle Patienten, die das 16. Lebensjahr erreicht oder übertroffen haben, wurden in die Studie integriert (≥ 16 Jahre). Weitere Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien sind nicht formuliert.

2.5 Studienaufbau und Patientendaten

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse von 257 Patienten am Universitätsklinikum Düsseldorf, Deutschland, die im Zeitraum vom 01.01.2013- 31.12.2014 in der Abteilung für kardiovaskuläre Chirurgie mit einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung therapiert wurden. 40 Patienten wurden dabei durch das ECMO-Team in einem externen Krankenhaus an eine ECMO angeschlossen, 217 Patienten waren intern im UKD mit einer assistierten Zirkulation versorgt worden. Der Einbau erfolgte abhängig von der Systemindikation im Operationssaal, im Herz-Katheterlabor, in der Notaufnahme oder in externen Krankenhäusern mit anschließendem Transport auf die Intensivstation des UKDs. Sämtliche Patienten wurden auf der hiesigen Intensivstation medizinisch versorgt. Nach Sternotomie und Operation an der HLM wurden die zentralen Zugänge zur Anlage der ECMO genutzt. In allen anderen Fällen wurde peripher kanüliert (meistens femoral). Die verschiedenen Laborparameter wurden neben den demographischen Daten zu verschiedenen Zeitpunkten registriert: Präinsertionem, direkt nach Insertion, 24h, 72h und 120h später sowie 24h nach erfolgreicher Explantation. Laborchemische Parameter waren dabei: Aspartat-Aminotransferase, Alanin-Aminotransferase, Bilirubin, Laktat-Dehydrogenase, Kreatinkinase, Troponin-C, Kreatinin, Harnstoff, Glomeruläre Filtrationsrate. Während des intensivmedizinischen Aufenthalts wurde bei Bedarf die Menge und Stoffgruppe von Inotropika notiert: Suprarenin, Dobutamin, Corotrop und Arterenol. Ein weiterer Laborparameter waren die Blutgasanalysen, bei denen eine Elektrolytverschiebung, pH-Wert Verschiebungen und Oxygenierungs- sowie Decarboxylierungsstörungen registriert wurden. Laktatwerte wurden konsekutiv erhoben: Direkt nach Insertion, 24h, 72h, 120h später und 24h nach Explantation. Transfusionsmedizinische Maßnahmen wurden als Menge an Erythrozyten-, Thrombozyten- und Plasmakonzentraten über die Dauer der ECMO-Therapie addiert. Präinsertionell wichtig imponierende Daten waren Alter, Geschlecht, bereits bekannte herzchirurgische oder interventionelle Maßnahmen in der Vergangenheit, NYHA Klassifikation, BMI, Nikotin-und Drogenabusus sowie gesundheitsschädlicher Alkoholkonsum, mit Herzerkrankungen positiv belastete Familien, Heimmedikation, organspezifische Beschwerden (kardial, zerebral, pulmonal, gastrointestinal und multiorganversagend) und Vorerkrankungen (Diabetes mellitus mit oder ohne daraus resultierende Pathologien, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Klappenpathologien, Kardiomyopathie, angeborene Herzerkrankungen, Vorhofflimmern/Herzrhythmusstörungen, vorhandener Schrittmacher oder Defibrillator, Zustand der Nieren (chronische

Niereninsuffizienz mit und ohne Dialyse, akutes Nierenversagen mit oder ohne Nierenersatztherapie), gastrointestinale, endokrinologische, hämostaseologische, skelettale, rheumatologische, infektiologische, pulmonale oder hepatische Begleiterkrankungen, arteriosklerotisch manifeste Erkrankungen anderer Organe mit oder ohne operativ stattgefundenem Eingriff, Malignome aktuell oder ausgeheilt, venöse Erkrankungen, Z.n. Apoplex, Störungen des Fettstoffwechsels, Hyperurikämie und anamnestisch stattgefundene Organtransplantationen). Die Patienteneingangskriterien wurden in die verschiedenen Indikationen zur Insertion der ECMO unterteilt. Erstrangig ist dabei die Unterteilung in primäre und sekundäre Therapiemaßnahmen, wobei die sekundäre eine Operationsfolge darstellt und die primäre eine Erstmaßnahme ist. Im Falle einer sekundären Insertion, waren die vorherigen Operationen oder Maßnahmen von Interesse. Dabei wird zwischen kardiochirurgischen Eingriffen wie Aorten Chirurgie, Bypassoperationen, Herzklappenoperationen (Aorten-, Mitralklappen-, Pulmonal- und Trikuspidalklappe), Herztransplantation, linksventrikulärer oder rechtsventrikulärer *Assist-Device* Implantation und chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen unterschieden.

Weitere relevante Daten sind überdies: Betriebsdauer der ECMO, Ausbau oder an ECMO verstorben, Überlebensrate nach Ausbau bis zur telefonischen Kontaktaufnahme im Februar 2016, Zugangsweg, Einsatzort intern oder extern, weitere Operationen im Zuge der Therapie und die gleichzeitige Therapie mit einer intraaortalen Ballonpumpe. Komplikationen, die unter Betrieb der ECMO auftraten, wurden umfangreich notiert.

Von Interesse soll in dieser Dissertation nur die Betrachtung derjenigen Patienten sein, die mit einer venoarteriellen ECMO therapiert wurden. 255 Patienten erhielten eine venoarterielle ECMO. 2 Patienten waren zunächst nur venovenös versorgt, sind aber dann aufgrund einer progredienten kardialen Verschlechterung ebenfalls venoarteriell konnektiert worden.

Für einen ersten Überblick wurde anfangs noch umfangreich untersucht. Im Laufe der Berechnungen zeigten sich jedoch Gewichtungen, sodass sich die Parameteranzahl stetig mit fortlaufenden Untersuchungen verkleinerte und folglich daher nur die relevanten Ergebnisse dargestellt werden.

3. Ergebnisse

Die absolute und prozentuale Häufigkeit eines Parameters wird in Bezug auf die Gesamtpatientenzahl von $n = 257$ betrachtet.

3.1 Patientencharakterisierung und demographische Daten

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 48 Monate, vom 01.01.2013 bis 31.12.2014, in denen 257 Patienten mit einem extrakorporalen Unterstützungssystem behandelt wurden. 40 Patienten (15,6%) wurden dabei durch das ECMO-Team in einem externen Krankenhaus an eine ECMO angeschlossen, 217 Patienten (84,4%) waren intern im UKD mit einer extrakorporalen Therapie versorgt worden. Ein venovenöses System war primär bei 2 Patienten notwendig, sie wurden im Verlauf jedoch auf ein venoarterielles System umkanüliert. Ein primär venoarterielles System wiesen 255 Patienten auf. 53 (20,6%) Patienten bekamen additiv eine intraaortale Ballonpumpe als zusätzliche supportive Maßnahme.

Die Patienten n= 257 haben ein durchschnittliches Alter von $61,7 \pm 14,1$ Jahren, in einer Spannweite von 26-93 Jahren. Das Medianalter liegt bei 64 Lebensjahren. Die Geschlechterverteilung liegt bei männlich n= 171 (66,5%) zu weiblich n= 86 (33,5%) Patienten. Die durchschnittliche Unterstützungszeit liegt bei $4,95 \pm 5,31$ Tagen. Ist mithilfe der ECMO eine Stabilisierung der Herzfunktion und Kreislaufverhältnisse möglich, kann eine Entwöhnung von der extrakorporalen Zirkulation angestrebt werden.

Die Entwöhnung (*Weaning*) war nur bei 109 Patienten (42,4%) erfolgreich. Bei 148 Patienten (57,6%) wurde die ECMO-Unterstützung eingestellt, da sich die Herzfunktion nicht regenerierte, sodass diese Patienten im Verlauf starben. 22 Patienten (8,6%), die zwar erfolgreich entwöhnt wurden, verstarben in rascher Folge innerhalb der nächsten 5 Tage. Folglich verstarben nach der zuvor formulierten Definition 170 Patienten (66,1%), trotz maximaler Therapieeskalation. Tabelle 1 zeigt eine Zusammenfassung dieser Resultate.

Gesamt n=257	
Alter (Mittelwert + SD; Median)	61,7 ± 14,1; 64
Geschlecht m (%) w (%)	171 (66,5) 86 (33,5)
Altersspannweite in Jahren	26-93
durchschnittliche Unterstützungszeit (d ± SD)	4,95 ± 5,31
<i>Weaning</i> erfolgreich (%)	109 (42,4)
Exitus (binnen 5 Tagen bei erfolgreicher Entwöhnung oder bei erfolgloser Entwöhnung)	170 (66,1)
Implantationsort intern (%) extern (%)	217 (84,4) 40 (15,6)

Tabelle 1: Technische und demographische Daten

3.2 Indikationen

Die Indikationen, die zur Notwendigkeit der ECMO-Unterstützung führten, sind kardiales Versagen nach kardiochirurgischem Eingriff in 126 Fällen (49%), extrakorporaler Unterstützungsbedarf als Erstmaßnahme bei kardialem Versagen bei 104 Patienten (40,5%) und ECMO-Unterstützung nach chirurgischen Eingriffen in anderen Disziplinen in 27 Fällen (10,5%) (Allgemeinchirurgie, Gefäßchirurgie, Unfallchirurgie/Orthopädie, Gynäkologie, Neurochirurgie). Eine Veranschaulichung bietet Abbildung 1 und eine Relation zum Überleben Tabelle 2. Obwohl allen drei Indikationen zufolge mehr Patienten verstorben sind, als überlebt haben, ist dennoch kein signifikanter Zusammenhang ersichtlich. In der Analyse kristallisierten sich nur Operationen in anderen Fachgebieten als Prädiktor für eine potenzierte Sterblichkeit heraus. Keine ECMO-Indikation als solche ist signifikant mit Mortalität assoziiert.

Verteilung der Indikation

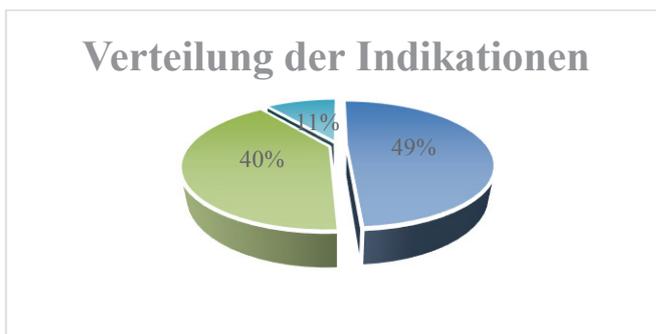


Abb. 1: **Verteilung der Indikationen.** Hellblau: Chirurgische Eingriffe in anderen Disziplinen, grün: Erstmaßnahme bei kardialem Versagen, dunkelblau: Nach kardiochirurgischem Eingriff.

Indikation	Verstorbene (n= 170) (%)	Überlebende (n= 87) (%)	p-Wert	OR (CI)
Erstmaßnahme bei kardialem Versagen	66 (38.8)	38 (43.7)	0.54	0,818 (0,485; 1,382)
chirurgische Eingriffe in anderen Disziplinen	22 (12.9)	5 (5.7)	0.12	0,911 (0,543; 1,527)
nach kardiochirurgischem Eingriff	82 (48.2)	44 (50.6)	0.82	2,438 (0,89; 6,679)

Tabelle 2: **Indikationen zur ECMO-Insertion**

3.3 Prä-ECMO Risikoprofil

Die Frage, die es zu beantworten gilt, ist: Welche Faktoren sind mit zeitabhängigem Überleben assoziiert und bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine ECMO-Unterstützung bekannt?

Jene Faktoren, die zum Zeitpunkt der geplanten Insertion bekannt sind, fließen also in das prä-ECMO Risikoprofil ein.

Mögliche Einflussfaktoren stellen hierbei das Alter, das Geschlecht, chronische Begleiterkrankungen/Komorbiditäten, akute Beeinträchtigungen (z.B. Multiorganversagen, Sepsis, akutes Nierenversagen), Reanimationszeit, Laborkonstellationen und vorangegangene Chirurgie dar. Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte näher beleuchtet. Da die Risikofaktoren mit der Folge Tod korrelieren, sollen vergleichend überlebende und verstorbene Patienten betrachtet werden.

3.3.1 Alter und Geschlecht

Das durchschnittliche Alter der verschiedenen Geschlechter unterscheidet sich kaum vom Gesamtdurchschnitt. Frauen sind im Schnitt $61,6 \pm 15,4$ Jahre alt und Männer $61,7 \pm 13,6$. Verstorbene Patienten waren im Durchschnitt $62,5 \pm 14,2$ Jahre alt, die Überlebenden hingegen nur $60,1 \pm 14,2$ Jahre alt. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hierbei jedoch nicht ($p = 0,31$). Da das Alter in vielen medizinischen Zusammenhängen einen einflussreichen Faktor darstellt, wurde eine Unterteilung in ≥ 75 Jahre und jünger 75 Jahre getroffen. Hierbei hat sich kein signifikanter Unterschied im Bezug auf das Überleben ($p = 0,89$, $OR = 1,117$, $CI = 0,558; 2,238$) ergeben. Demgegenüber zeigt sich gemäß Tabelle 3 ein signifikanter Unterschied in der Betrachtung des Geschlechts auf das Überleben ($p = 0,016$), wobei das weibliche Geschlecht als Risikofaktor zu sehen ist.

		Geschlecht n= 257 (%)		p-Wert	OR (CI)
		Männlich	Weiblich		
verstorben	nein	67 (40)	20 (23)		
	ja	104 (60)	66 (77)		
gesamt		171	86	0,016	2,126 (1,182; 3,824)

Tabelle 3: **Geschlecht und Outcome**

3.3.2 Chronische Begleiterkrankungen/Komorbiditäten

Die chronischen Grunderkrankungen wurden ausführlich dokumentiert. In der folgenden Tabelle 4 werden auserwählte Parameter mit absoluten und relativen Häufigkeiten sowie der Zusammenhang zum Überleben dargestellt. Zusätzliche, in den Methoden gelistete Parameter, zeigten keine Wichtigkeit und wurden hier nicht mehr berücksichtigt.

In der Literatur wird bereits eine bestehende maligne Erkrankung als Ausschlusskriterium für eine ECMO-Therapie beschrieben. Daher wurde der Fokus auch in dieser Arbeit auf einen möglichen negativen Zusammenhang gelegt. Zum Vergleich wurde dabei eine konservativ behandelte onkologische Erkrankung einem operativ therapierten Tumor gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass eine operativ therapierte onkologische Grunderkrankung nahezu signifikant mit einem Versterben assoziiert ist ($p=0,06$).

Die Kardiomyopathie präsentierte sich als ein signifikant protektiver Faktor ($p=0,002$). Für weitere Grunderkrankungen ergab sich keine weitere signifikante Prägnanz.

Variable	Verstorbene (n= 170) n (%)	Überlebende (n= 87) n (%)	p-Wert	OR (CI)
Z.n. thrombotischem Ereignis	12 (7,1)	8 (9,2)	0,72	0,750 (0,295; 1,909)
COPD	27 (15,9)	10 (11,5)	0,45	1,454 (0,669; 3,161)
Pulmonale Hypertonie	30 (17,6)	11 (12,6)	0,39	1,418 (0,703; 3,119)
Hepatische Erkrankungen	28 (16,5)	10 (11,5)	0,38	1,518 (0,701; 3,291)
Positive kardiale Familienanamnese	19 (11,2)	16 (18,4)	0,16	0,558 (0,271; 1,150)
KHK	116 (68,2)	68 (78,2)	0,13	0,60 (0,329; 1,096)
Z.n. Myokardinfarkt	28 (16,5)	15 (17,2)	1,000	0,946 (0,476; 1,884)
Kardiomyopathie	36 (21,2)	35 (40,2)	0,002	0,399 (0,227; 0,702)
aHTN	108 (63,5)	55 (63,2)	1,00	1,013 (0,593; 1,732)
Herzrhythmusstörungen	62 (36,5)	27 (31)	0,47	1,276 (0,735; 2,214)
Z.n. Apoplex	22 (12,9)	14 (16,1)	0,62	0,775 (0,375; 1,603)
Diabetes mellitus	59 (34,7)	31 (35,6)	0,99	0,960 (0,559; 1,649)
PAVK	51 (30)	22 (25,3)	0,52	1,266 (0,706; 2,271)

Herzchirurgische Voroperationen	36 (21,2)	13 (14,9)	0,3	1,529 (0,763; 3,064)
Chronische Niereninsuffizienz	35 (20,6)	13 (14,9)	0,35	1,465 (0,789; 2,718)
Onkologisch operative Therapie	13 (7,6)	1 (1,1)	0,06	7,121 (0,916; 55,364)
Onkologisch konservative Therapie	4 (2,4)	0 (0)	0,36	0,656 (0,60; 0,717)

Tabelle 4: **Komorbiditäten**

3.3.3 Akute Beeinträchtigungen

Akute Beeinträchtigungen	Verstorbene (n= 170) n (%)	Überlebende (n= 87) n (%)	p-Wert	OR (CI)
Akutes Nierenversagen	56 (32,9)	16 (18,4)	0,021	2,180 (1,161; 4,092)
Linksherzinsuffizienz	49 (30,4)	25 (29,8)	1,00	1,033 (0,581; 1,836)
Sepsis	25 (14,7)	10 (11,5)	0,60	1,328 (0,606; 2,907)
Pneumonie	25 (14,7)	11 (12,6)	0,79	1,191 (0,556; 2,551)
Multiorganversagen	11 (6,5)	1 (1,1)	0,11	5,950 (0,755; 46,862)
Infektiöse Endokarditis	10 (5,9)	4 (4,6)	0,89	1,279 (0,395; 4,261)
Myokarditis	1 (0,6)	2 (2,3)	0,27	0,251 (0,022; 2,813)
MI	32 (18,8)	19 (21,8)	0,62	0,830 (0,439; 1,570)

Tabelle 5: **Akute Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation**

Zu den akuten Beeinträchtigungen zählen ein aktuell bestehendes akutes Nierenversagen, Sepsis, ein bestehendes Multiorganversagen, Myokarditis, infektiöse Endokarditis, akuter Myokardinfarkt, Pneumonie und Zeichen einer Linksherzinsuffizienz (Tabelle 5). Eine imponierende Größe in Bezug auf den Outcome stellt das akute Nierenversagen präinsertionell dar ($p= 0,021$). Obwohl es nur einen Überlebenden und 11 Verstorbene mit vorher bestehendem Multiorganversagen gibt, ist das Multiorganversagen kein signifikanter Risikofaktor.

3.3.4 Reanimationszeit

In der Studienpopulation wurde zwischen der Dauer der Reanimation differenziert. Insgesamt sind 130 Patienten (52,8%) reanimiert worden (n= 246). Davon gehören 44 Patienten (33,8%) in die Gruppe der Überlebenden, 86 Patienten (66,2%) sind verstorben. Es sind 19 überlebende und 54 verstorbene Patienten nach einer 30-minütigen Reanimationsdauer und 9 überlebende und 37 verstorbene Patienten nach einer 60-minütigen Wiederbelebungsphase zu beobachten. Eine Extension der Reanimationszeit auf über 60 Minuten ist signifikant mit einer höheren Chance zu versterben verkettet ($p= 0,028$). Das Gleiche ist übertragbar für die Chance auf Entwöhnung von der ECMO. Hierbei zeigt jedoch bereits eine Wiederbelebungsphase von 30 Minuten eine erhöhte Tendenz zu versterben. Bei der Betrachtung des *Weaning*-Erfolgs gilt es zu beachten, dass ein $OR < 1$ eine geringere Erfolgchance darstellt den Patienten von der extrakorporalen Zirkulation zu entwöhnen. Zusammenfassend zeigt eine extendierte Reanimationsdauer eine deutlich erhöhte Sterblichkeitswahrscheinlichkeit. Die Tabellen 6 und 7 dienen der besseren Veranschaulichung.

Variable	Überlebende n (%)	Verstorbene n (%)	p-Wert	OR (CI)
Reanimation	44 (33,8)	86 (66,2)	0,910	1,068 (0,631; 1,808)
Reanimationszeit >30 min	19 (22,4)	54 (33,5)	0,093	1,753 (0,956; 3,214)
Reanimationszeit >60 min	9 (10,6)	37 (23)	0.028	2,520 (1,152; 5,510)
<u>Reanimationszeit</u>				
Keine Reanimation	41 (48,2)	75 (46,6)		
<30 min	25 (29,4)	30 (18,6)		
>30 min	10 (11,8)	18 (11,2)		
>60 min	5 (5,9)	15 (9,3)		
>90 min	2 (2,4)	14 (8,7)		
>120 min	2 (2,4)	9 (5,6)		

Tabelle 6: Reanimationsdauer in Bezug auf das Überleben

Variable	Keine Entwöhnung n (%)	Entwöhnung möglich n (%)	p-Wert	OR (CI)
Reanimation	78 (60)	52 (40)	0,364	0,765 (0,461; 1,27)
Reanimationszeit >30 min	50 (35,7)	23 (21,7)	0,025	0,499 (0,280; 0,888)
Reanimationszeit >60 min	35 (25,0)	11 (10,4)	0,006	0,347 (0,167; 0,722)
<u>Reanimationszeit</u>				
Keine Reanimation	62 (44,3)	54 (50,9)		
<30 min	26 (18,6)	29 (27,4)		
>30 min	16 (11,4)	12 (11,3)		
>60 min	14 (10)	6 (5,7)		
>90 min	13 (9,3)	3 (2,8)		
>120 min	9 (6,4)	2 (1,9)		

Tabelle 7: **Reanimationsdauer im Bezug auf die Entwöhnung von der ECMO**

3.3.5 Laborkonstellationen

Die Menge der Laborparameter war zum Zeitpunkt der Insertion zu gering, um aussagekräftige Ergebnisse zu erzielen. Aufgrund dessen wurden sie nicht in weiterführende Analysen integriert. Eine Ausnahme zeigt der MELD-Score. Der MELD-Score wird zur Einstufung des Schweregrades einer Lebererkrankung bestimmt. Der Literatur folgend wird ein Zusammenhang zwischen MELD-Score und Herzversagen diskutiert. Aus diesem Anlass wurde in dieser Arbeit der MELD-Score näher beleuchtet. Die notwendigen Laborparameter zur Berechnung des MELD-Scores sind Bilirubin, INR und Kreatinin. Da diese Laborwerte nicht Teil des Routinelabors sind oder im Notfall nicht zur Verfügung stehen, sind sie nur für 197 (76%) Patienten vollständig. Zunächst sollten ausschließlich Laborwerte berücksichtigt werden, die tatsächlich vor der Insertion bekannt waren. Da dies in solchen speziellen Notsituationen nicht oft der Fall ist, wurden auch Blutwerte hinzugezogen, die kurz nach der ECMO-Anlage erhoben wurden. Der MELD-Score wird in dieser Studie daher als rekonstruierte Variable betrachtet. Patienten, die Marcumar als Hausmedikation einnehmen, wurden für diese Berechnung exkludiert, da der therapeutisch hohe INR durch die Antikoagulation keine gültige Aussagekraft erbringt. Ein MELD-Score von 0-19 wird als risikoarm eingestuft. Es zeigte sich ein signifikant besseres Überleben ($p=0,022$, $OR=0,435$). Der Bereich von 20-25 ist als relativ risikoreich einzustufen und ab 25 ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko zu rechnen. Der prä-ECMO MELD-Score war niedriger bei den Überlebenden (16 ± 7 vs. 19 ± 8). Die Wahrscheinlichkeit zu sterben ist geringer mit einem niedrigen

MELD-Score ($OR= 0,435$). Patienten mit einem Wert von 20-25 haben eine 2-fach erhöhte Sterblichkeitschance gegenüber den anderen Patienten. Tabelle 8 gibt eine Übersicht.

Variable	Überlebende n=197 n (%)	Verstorbene n=197 n (%)	p-Wert	OR (CI)
MELD-Score 0-19	54 (75)	72 (57,6)	0,022	0,435 (0,239; 0,859)
MELD-Score 20-25	8 (11,1)	28 (22,4)	0,075	2,309 (0,990; 5,385)
MELD-Score >25	10 (13,9)	25 (20)	0,375	1,550 (0,697; 3,446)
MELD-Score Gesamt	16 ±7	19± 8	0,299	

Tabelle 8: MELD-Score in Beziehung zum Überleben

3.3.6 Vorherige Operationen

Da das größte Patientenkontingent vor der ECMO-Pflicht herzchirurgisch operiert wurde, sollen in diesem Abschnitt die Operationsarten in ihrem Risikoprofil näher erörtert werden. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine war in 115 Fällen notwendig. Betrachtet werden Operationen der Aorta, Aortenklappe, Mitralklappe, Trikuspidalklappe, sowie Bypass-Operationen und die Herztransplantation. Zusammenfassend bedeutet keine der genannten Operationen eine Chance für das spätere Versterben an der extrakorporalen Zirkulation. Tabelle 9 präsentiert einen Überblick.

Operationsart	Überlebende n= 170 n (%)	Verstorbene n= 87 n (%)	p-Wert	OR (CI)
Operation mit HLM	74 (43,5)	41 (47,1)	0,68	0,865 (0,515; 1,453)
AC(V)B	55 (32,4)	29 (33,3)	0,99	0,957 (0,552; 1,657)
Aorta	12 (7,1)	6 (6,9)	1,00	1,025 (0,371; 2,832)
Aortenklappe	28 (16,5)	11 (12,6)	0,53	1,362 (0,643; 2,887)
Mitralklappe	20 (11,8)	6 (6,9)	0,31	1,800 (0,695; 4,661)

Trikuspidalklappe	9 (5,3)	1 (1,1)	0,2	4,807 (0,599; 38,578)
HTX	4 (2,4)	1 (1,1)	0,85	2,072 (0,228; 18,829)

Tabelle 9: Vorausgegangene Operationen

3.3.7 Häufigkeiten der prä-ECMO Risikofaktoren bezogen auf einzelne Indikationen

In den folgenden Tabellen 10-12 wird das prä-ECMO Risikoprofil in Bezug auf die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Indikationen abgebildet. Dargestellt sind nur die Eigenschaften der verstorbenen Patienten. Für eine bessere Anschaulichkeit werden nur die Einflussfaktoren gefiltert dargestellt, die von Geltung sind. Mortalitätsbestimmend sind bei den Patienten nach kardiochirurgischem Eingriff besonders ihre schwerwiegenden Grunderkrankungen (COPD, Pulmonale Hypertonie, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, aHTN, Diabetes mellitus, PAVK, Herzchirurgische Voroperationen, Chron. NI). Patienten, die nach einer operativen Therapie anderer Fachdisziplinen ECMO-pflichtig wurden, waren besonders durch akute relevante Kreislaufstörungen beeinträchtigt und/oder haben eine maligne Tumorerkrankung. Extendierte Reanimationen und ein akuter Myokardinfarkt sind modulierende Umstände für den Erfolg einer ECMO als Erstmaßnahme bei kardialen Versagen.

Variable	Erstmaßnahme bei kardialen Versagen n=66 Verstorbene (Gesamthäufigkeit der Variable)	p-Wert	OR (CI)
Akute Beeinträchtigungen			
CPR >60 Minuten	29 (46)	0,000	8,683 (4,263; 17,482)
CPR >30 Minuten	37 (73)	0,000	6,084 (3,258; 11,363)
MI	25 (51)	0,000	3,87 (2,027; 7,389)

Tabelle 10: Risikofaktoren der ECMO als Erstmaßnahme bei kardialen Versagen

Variable	chirurgische Eingriffe in anderen Disziplinen n=22 Verstorbene (Gesamthäufigkeit der Variable)	p-Wert	OR (CI)
Akute Beeinträchtigungen			
Onkologisch operative Therapie	12 (14)	0,000	139,8 (25,521; 710,151)
Akutes Nierenversagen	14 (72)	0,000	5,341 (2,133; 13,373)
Sepsis	7 (35)	0,023	3,45 (1,295; 9,193)

Tabelle 11: Risikofaktoren der ECMO nach chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen

Variable	nach kardiochirurgischem Eingriff n= 82 Verstorbene (Gesamthäufigkeit der Variable)	p-Wert	OR (CI)
Geschlecht weiblich	37 (86)	0,01	2,114 (1,225; 3,650)
Chronische Erkrankungen			
COPD	18 (37)	0,03	2,309 (1,138; 4,684)
Pulmonale Hypertonie	23 (41)	0,001	3,4 (1,713; 6,749)
KHK	68 (184)	0,009	2,47 (1,283; 4,756)
Z.n. Myokardinfarkt	21 (43)	0,015	2,394 (1,228; 4,667)
aHTN	64 (163)	0,001	2,73 (1,495; 4,985)
Diabetes mellitus	38 (90)	0,014	2,043 (1,188; 3,512)
PAVK	36 (73)	0,000	2,919 (1,655; 5,148)
Herzchirurgische Voroperationen	25 (49)	0,003	2,76 (1,459; 5,221)
Chron. NI	28 (48)	0,000	4,019 (2,094; 7,714)

Akute Beeinträchtigungen			
Infektiöse Endokarditis	9 (14)	0,017	4,192 (1,358; 12,939)

Tabelle 12: Risikofaktoren der ECMO Postkardiotomie

3.4 Peri-ECMO Risikoprofil

Eine weitere essentiell zu beantwortende Frage drehte sich um peri-ECMO Faktoren. Diese Faktoren ergeben sich erst während der extrakorporalen Unterstützung. Jene Ereignisse und Komplikationen, die also bei laufender ECMO als Risikofaktoren auftreten und mit einem Versterben assoziiert sind, sollen im Folgenden näher beleuchtet werden. Betrachtet wird hier die Unterstützungszeit, auftretende Komplikationen wie Blutungen und Ischämien, Laborwertveränderungen und Transfusionsbedarf.

3.4.1 Unterstützungszeit

Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation wurde über die Tage dokumentiert. Es wird sowohl ein Bezug auf die Entwöhnung von der ECMO genommen, als auch die Mortalität elaboriert. Bei der Betrachtung des *Weaning*-Erfolgs in Relation zur Unterstützungsdauer gilt es zu beachten, dass ein $OR < 1$ eine geringere Erfolgschance darstellt den Patienten von der extrakorporalen Zirkulation zu entwöhnen. Eine kurze Betriebsdauer von 0-3 Tagen zeigt eine signifikant höhere Sterblichkeit gegenüber einer Zeitspanne von 4-7 Tagen, die sich prägnant besser auf das Überleben auswirkt. Die gleiche Tendenz ergibt sich auch bei der Entwöhnungswahrscheinlichkeit. Zusammenfassend erhöht die Unterstützungsdauer die Möglichkeit zur Entwöhnung und auch die Überlebenschance. Allerdings kehrt es sich ab einer Unterstützungszeit von mehr als 11 Tagen um. Die Tabellen 13 und 14 erleichtern den Überblick.

Variable	Überlebende n= 87 n (%)	Verstorbene n= 170 n (%)	p-Wert	OR (CI)
Unterstützungsdauer 0-3d (in Tagen)	28 (32,2)	107 (62,9)	0,000	3,579 (2,071; 6,184)
Unterstützungsdauer 4-7d (in Tagen)	40 (46)	22 (12,9)	0,000	0,175 (0,094; 0,323)
Unterstützungsdauer 8-11d (in Tagen)	12 (13,8)	20 (11,8)	0,790	0,833 (0,387; 1,795)

Unterstützungsdauer >11d (in Tagen)	7 (8)	21 (12,4)	0,403	1,611 (0,657; 3,952)
Unterstützungsdauer Gesamt (in Tagen)	6 ± 4	5 ± 6		

Tabelle 13: Einfluss der Unterstützungsdauer auf das Überleben

Variable	Entwöhnung n= 109 n (%)	Keine Entwöhnung möglich n= 148 n (%)	p-Wert	Odds Ratio (CI)
Unterstützungsdauer 0-3d (in Tagen)	31 (28,4)	104 (70,3)	0,000	0,168 (0,097; 0,290)
Unterstützungsdauer 4-7d (in Tagen)	50 (45,9)	12 (8,1)	0,000	9,605 (4,768; 19,345)
Unterstützungsdauer 8-11d (in Tagen)	18 (16,5)	14 (9,5)	0,133	1,893 (0,897; 3,998)
Unterstützungsdauer >11d (in Tagen)	10 (9,2)	18 (12,2)	0,577	0,730 (0,323; 1,650)
Unterstützungsdauer Gesamt (in Tagen)	6 ± 4	4 ± 6		

Tabelle 14: Einfluss der Unterstützungsdauer auf die Entwöhnung von der ECMO

3.4.2 Komplikationen

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht aller nennenswerten Komplikationen. Patienten mit einem zentralen ECMO-Zugang haben ein 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko ($OR= 2,4$). Patienten mit peripherer Kanülierung, haben hingegen eine verringerte Chance ($OR= 0,4$). Wir konnten eine hohe Inzidenz von generellen Blutungskomplikationen dokumentieren, die mit einer erhöhten Mortalität verknüpft sind ($p= 0,000$). Hervorzuheben sind besonders die intraabdominellen Blutungen, die eine signifikante Tendenz aufzeigen ($p= 0,015$). Demgegenüber stehen Begünstigungen durch intraabdominelle Infarkte ($p= 0,015$). Darunter werden Milzinfarkte, Leberinfarkte und Niereninfarkte zusammengefasst. Im postoperativen Verlauf nach ECMO-Insertion zeigte sich bei 73 Patienten ein Multiorganversagen. Diese fatale Komplikation überlebte niemand. Demzufolge zählt das Multiorganversagen zu den bedeutungsvollen Risikofaktoren ($p= 0,000$). Auch das Leberversagen, das 18 Patienten zeigten, weist keine Überlebenden auf und impliziert ebenso eine beachtliche Gefahr zu versterben ($p= 0,004$). Für multiples Organversagen und Leberversagen konnte statistisch kein OR berechnet werden. Ein konsekutives Rechtsherzversagen unter ECMO-Therapie zeigte sich bei 82 Patienten. Davon sind 46 Patienten verstorben. Dennoch ist dieser Faktor als protektiv einzustufen ($p= 0,035$,

OR= 0,533). Die gleichzeitige Unterstützung mit einer intraaortalen Ballonpumpe erbrachte keinen erwähnenswerten Mehrertrag ($p= 0,25$).

Ein akutes Lungenversagen entwickelte sich bei 27 Patienten trotz ECMO-Unterstützung. 24 dieser betroffenen Patienten verstarben. Das Lungenversagen ist ebenso als Risikofaktor zu eruieren ($p= 0,015$). Obwohl man aufgrund der Diskrepanzen von Überleben und Sterben bei einigen Komplikationen, wie der Ischämie der Extremitäten, Sepsis, Infektionen, Pneumonien oder intrakraniellen Blutungen auf eine Signifikanz schließen könnte, zeigten sich keine respektablen statistischen Bedeutungen. 104 Patienten wurden während der extrakorporalen Unterstützung dialysepflichtig. Ein frühzeitiger Beginn mit einer Nierenersatztherapie erbrachte jedoch keinen signifikanten therapeutischen Überlebensvorteil. Kanülierungsbezogene Komplikationen waren Ischämien (26,5%), Kompartmentsyndrom (11,3%) der Extremitäten sowie Blutungen aus den Kanülen (14%).

Variable	Verstorbene (n= 170) n (%)	Überlebende (n= 87) n (%)	p-Wert	OR (CI)
IABP Unterstützung	31 (18,2)	22 (25,3)	0,25	0,659 (0,354; 1,226)
<u>Komplikationen</u>				
Ischämie der Extremitäten	46 (27,1)	22 (25,3)	0,88	1,096 (0,608; 1,977)
Kompartmentsyndrom der Extremitäten	18 (10,6)	11 (12,6)	0,78	0,818 (0,368; 1,819)
Thrombus	13 (7,6)	14 (16,1)	0,06	0,432 (0,193; 0,965)
Sepsis	31 (18,2)	13 (14,9)	0,63	1,270 (0,626; 2,573)
Blutungen	102 (60)	29 (33,3)	0,000	3,000 (1,746; 5,154)
Blutungen aus den Kanülen	25 (14,7)	11 (12,6)	0,8	1,191 (0,556; 2,551)
Infektionen	50 (29,4)	34 (39,1)	0,155	0,650 (0,378; 1,117)
Pneumonie	54 (31,8)	36 (41,4)	0,16	0,659 (0,386; 1,126)
Hämatoperikard	15 (8,8)	6 (6,9)	0,77	1,306 (0,488; 3,495)
Hämatothorax	52 (30,6)	18 (20,7)	0,12	1,689 (0,915; 3,118)
Pneumothorax	12 (7,1)	10 (11,5)	0,33	0,585 (0,242; 1,413)
Darmischämien	17 (10)	3 (3,4)	0,11	3,111 (0,886; 10,923)

Gastrointestinale Blutungen	15 (8,8)	3 (3,4)	0,18	2,710 (0,763; 9,627)
Abdominelles Kompartmentsyndrom	11 (6,5)	1 (1,1)	0,11	5,950 (0,755; 46,862)
Intraabdominelle Blutungen	24 (14,1)	3 (3,4)	0,015	4,603 (1,346; 15,745)
Nierenversagen	76 (44,7)	41 (47,1)	0,81	0,907 (0,54; 1,523)
Dialysepflicht	73 (42,9)	31 (35,6)	0,32	1,359 (0,797; 2,318)
Start der Nierenersatztherapie postinsertionem (Tage)	1,4 (\pm 2,2)	2,2 (\pm 3,2)	0,32	
Leberversagen	18 (10,6)	0 (0)	0,004	
Multiorganversagen	73 (42,9)	0 (0)	0,000	
Intraabdominelle Infarkte (Milz, Leber, Niere)	21 (12,4)	2 (2,3)	0,015	5,990 (1,371; 26,173)
Zerebrale Hypoxie	5 (2,9)	1 (1,1)	0,64	2,606 (0,3; 22,661)
Hirnödem nach >2d	9 (5,3)	3 (3,4)	0,73	1,565 (0,413; 5,936)
Hirnödem nach <2d	21 (12,4)	2 (2,3)	0,015	5,990 (1,371; 26,173)
Apoplex	26 (15,3)	12 (13,8)	0,9	1,128 (0,539; 2,362)
Intrakranielle Blutungen	21 (12,4)	5 (5,7)	0,15	2,311 (0,84; 6,358)
Aszites	22 (12,9)	6 (6,9)	0,21	2,007 (0,782; 5,15)
Blutungen in der Lunge	14 (8,2)	2 (2,3)	0,11	3,814 (0,847; 17,179)
Lungenversagen	24 (14,1)	3 (3,4)	0,015	4,603 (1,346; 15,745)
Rechtsherzversagen	46 (28,6)	36 (42,9)	0,035	0,533 (0,307; 0,925)
Lungenödem	11 (6,8)	9 (10,7)	0,42	0,611 (0,243; 1,539)
Arrhythmien	71 (41,8)	47 (54)	0,08	0,61 (0,363; 1,027)
Operationen aufgrund Komplikationen	100 (58,8)	48 (55,2)	0,67	1,161 (0,689; 1,955)

Tabelle 15: **Komplikationen während der Unterstützungsperiode**

3.4.3 Komplikationen entsprechend der Kanülierung

In 216 Fällen wurde eine periphere perkutane ECMO inseriert (84%), in 41 Fällen eine zentral aortal gelegene (16%). Bei der zentralen ECMO-Anlage wurden postoperativ die Zugänge der HLM genutzt. Um eine Ischämie der Extremitäten vorzubeugen, wird

zusätzlich eine Reperfusionsskanüle eingelegt. Eine knappe Tendenz zur Signifikanz demonstriert sich bei der Mortalität. Eine zentrale ECMO ist mit einer höheren Chance zu versterben assoziiert. Ebenso waren Blutungen aus den Kanülen, Ischämien der Extremitäten und ein Kompartmentsyndrom der Extremitäten charakteristisch mit der peripheren ECMO verkettet, allerdings nicht statistisch nennenswert. Als bezeichnende Komplikationen entpuppten sich generelle Blutungen und Hämatothoraces bei zentraler ECMO-Anlage ($p= 0,01$). Alle betrachteten Komplikationen zeigt Tabelle 16. Unterstrichene Werte in der jeweiligen Spalte zeigen die Tendenz der erhöhten Chancen. OR und CI werden hier aufgrund der Übersichtlichkeit nicht extra aufgeführt.

Variable	zentral n=41 n (%)	peripher n= 216 n (%)	p-Wert
Exitus	<u>33</u> (80,5)	137 (63,4)	0,05
Blutungen aus Kanüle	2 (4,9)	<u>34</u> (15,7)	0,111
Ischämie der Extremitäten	6 (14,6)	<u>62</u> (28,7)	0,093
Kompartmentsyndrom der Extremitäten	1 (2,4)	<u>28</u> (13)	0,092
Operationen aufgrund Komplikationen	22 (53,6)	<u>126</u> (58,3)	0,702
Sepsis	4 (9,8)	<u>40</u> (18,5)	0,255
Blutungen	<u>29</u> (70,7)	102 (47,2)	0,01
Infektionen	<u>15</u> (36,6)	69 (31,9)	0,690
Pneumonie	15 (36,6)	75 (34,7)	0,960
Lungenödem	2 (4,9)	<u>18</u> (8,3)	0,597
Rechtsherzversagen	<u>17</u> (41,5)	65 (30,1)	0,314
Perikarderguss	4 (9,8)	<u>31</u> (14,4)	0,590
Hämatoperikard	<u>6</u> (14,6)	15 (7)	0,181
Hämatothorax	<u>22</u> (53,6)	48 (22,2)	0,000
Darmischämien	<u>4</u> (9,8)	16 (7,4)	0,844
Gastrointestinale Blutungen	2 (4,9)	<u>16</u> (7,4)	0,804
Abdominelles Kompartmentsyndrom	0 (0)	<u>12</u> (5,6)	0,253
Intraabdominelle Blutungen	2 (4,9)	25 (11,6)	0,315
Nierenversagen	<u>23</u> (56,1)	94 (43,5)	0,190
Dialysepflicht	<u>21</u> (51,2)	83 (38,4)	0,175
Leberversagen	1 (2,4)	<u>17</u> (7,9)	0,360
Multiorganversagen	<u>21</u> (51,2)	52 (24)	0,001
Intraabdominelle Infarkte (Milz, Leber, Niere)	3 (7,3)	<u>20</u> (9,3)	0,920

Zerebrale Hypoxie	0 (0)	<u>6</u> (2,8)	0,606
Hirnödem nach >2d	1 (2,4)	<u>11</u> (5,1)	0,738
Apoplex	<u>9</u> (21,9)	29 (13,5)	0,242
Intrakranielle Blutungen	3 (7,3)	<u>23</u> (10,6)	0,714
Blutungen in der Lunge	<u>3</u> (7,3)	13 (6)	1,000

Tabelle 16: **Komplikationen entsprechend der Kanülierung.** Unterstrichen hervorgehobene Werte stellen eine erhöhte Chance dar. Das odds ratio war >1.

3.4.4 Laborwerte

In diesem Abschnitt soll das besondere Augenmerk auf den Laktatwerten liegen. Laktat fällt als Endprodukt der anaeroben Glykolyse an, die besonders in anaerober Stoffwechsellage wie bei akuter Herzinsuffizienz, Sepsis, im Schock und Herz-Kreislauf-Versagen stattfindet. Die aufgeführten Werte entstammen den Blutgasanalysen und werden in mmol/l in der Intensivkurve festgehalten. Als Normalwert wurde <2 mmol/l betrachtet. Die Laktatwerte wurden im Hergang näher unter dem Aspekt der Laktatazidose (Werte >8 mmol/l) betrachtet. Dabei zeigte sich eine Laktatazidose in der Blutgasanalyse bei 166 Patienten (64,6%). Von diesen 166 Patienten sind 131 verstorben ($p=0,000$). Im gesamten Dokumentationszeitraum erscheint Laktat als ein Wert, der als ein signifikanter Prädiktor für das Versterben enthüllt werden kann, da die Verstorbenen stetig einen höheren Wert aufweisen, als die Überlebenden. Tabelle 17 zeigt die signifikanten Ergebnisse.

Variable	Verstorbene n= 170 n (%) oder Mittelwert ± SD	Überlebende n=87 n (%) oder Mittelwert ± SD	p-Wert	OR (CI)
Laktatwert nach Insertion (mmol/l)	14,8 (±16,4)	7,4 (±5,5)	0,024	
Laktatwert nach 24h (mmol/l)	6,7 (±6,3)	3,1 (±3,0)	0,008	
Laktatwert nach 72h (mmol/l)	3,3 (±4,2)	1,3 (±1,3)	0,001	
Laktatwert nach 5d (mmol/l)	2,3 (±2,6)	0,8 (±1,1)	0,000	
Laktatazidose (ab 8 mmol/l)	131 (77,5)	35 (43,2)	0,000	4,531 (2,565; 8,003)

Tabelle 17: **Relation zwischen dem Überleben und der Höhe der Laktatwerte**

3.4.5 Transfusionsbedarf

Eine Komplikation, die bei fast allen Patienten auftrat, war der Bedarf an Transfusionsprodukten wie Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten und Frischplasma. Für 256 Patienten konnte die Menge an Transfusionsprodukten nachvollzogen werden. Der Absolutbetrag pro Patient, der ab Zeitpunkt der Implantation bis zur Explantation benötigt wurde, war wie folgt (Tabelle 18):

	Erythrozyten	Thrombozyten	Frischplasma
Mittelwert +/- SD	23,1 ± 20,1	9,7 ± 11,6	21,7 ± 23,5
Minimum:	0	0	0
Maximum:	142	91	171

Tabelle 18: **Menge transfundierter Blutprodukte**

Der Transfusionsbedarf bei den verstorbenen Patienten war signifikant höher als bei den Überlebenden (Tabelle 19).

	Verstorbene n= 169 (Mittelwert ± SD)	Überlebende n= 87 (Mittelwert ± SD)	p-Wert
Erythrozyten	26 ± 21,8	17,4 ± 14,8	0,000
Thrombozyten	11 ± 12,8	7,2 ± 8,2	0,000
Frischplasma	25,8 ± 25,7	13,7 ± 15,8	0,004

Tabelle 19: **Relation Transfusionsbedarf und Überleben**

3.4.6 Einflussreiche Peri-ECMO Risikofaktoren bezogen auf Indikation

In den folgenden Tabellen 20-22 werden Komplikationen in Bezug auf die in Abschnitt 3.2 aufgeführten Indikationen vorgestellt, die sich peri-ECMO entwickelt haben. Dargestellt sind nur Werte für verstorbene Patienten. Für eine bessere Anschaulichkeit werden nur die Einflussfaktoren gefiltert dargestellt, die von Rang sind.

Variable	Erstmaßnahme bei kardial- lem Versagen n=66 Verstorbene (Gesamthäufigkeit der Variable)	p-Wert	OR (CI)
Blutungen aus Kanüle	19 (36)	0,000	4,138 (1,995; 8,58)
Ischämie der Extremitäten	25 (68)	0,023	2,099 (1,149; 3,832)
Abdominelles Kompartmentsyndrom	7 (12)	0,021	4,414 (1,35; 14,427)
Intraabdominelle Blutungen	14 (27)	0,010	3,101 (1,373; 7,005)
Laktatazidose (>8mmol/l)	54 (166)	0,003	2,893 (1,448; 5,779)
Intrakranielle Blutungen	12 (26)	0,022	2,81 (1,226; 6,437)
Zerebrale Hypoxie	5 (6)	0,005	15,574 (1,785; 135,899)

Tabelle 20: **Komplikationen nach Erstmaßnahme bei kardialem Versagen**

Variable	chirurgische Eingriffe in anderen Disziplinen n=22 Verstorbene (Gesamthäufigkeit der Variable)	p-Wert	OR (CI)
Leberversagen	5 (18)	0,010	5,023 (1,601; 15,756)
Multiorganversagen	11 (73)	0,036	2,79 (1,152; 6,759)

Tabelle 21: **Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen**

Variable	nach kardiochirurgischem Eingriff n= 82 Verstorbene (Gesamthäufigkeit der Variable)	p-Wert	OR (CI)
Blutungen	57 (131)	0,000	3,112 (1,782; 5,435)
Hämatothorax	41 (70)	0,000	5,034 (2,795; 9,067)
Hämatoperikard	12 (21)	0,019	3,162 (1,275; 7,842)
Multiorganversagen	38 (72)	0,000	3,455 (1,952; 6,112)

Tabelle 22: **Komplikationen Postkardiotomie**

3.5 Vorhersagemodelle: Regressionsanalysen

Das Vorhersagemodell ist ein multiples logistisches Regressionsmodell. Die Prädiktoren wurden mit Hilfe einer schrittweisen Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium ausgewählt. Dabei sind sowohl jene Prädiktoren von Interesse, die vor der ECMO-Implantation bekannt sind, als auch die Faktoren, die sich während der Unterstützungszeit manifestieren. Diese Komplikationen gilt es frühzeitig zu detektieren und zu behandeln. Die Vorhersagemodelle sollen die klinische Einschätzung des Patienten und die Therapieentscheidung erleichtern. Die nun folgenden Modelle zu präexisten-ten Werten und den auftretenden Komplikationen werden sowohl mit Inklusion des MELD-Scores als auch ohne diesen vorgestellt. Bezeichnet werden sie als prä-ECMO und peri-ECMO Vorhersagemodelle, jeweils in Anlehnung an die namensgleichen Profile.

3.5.1 Prä-ECMO Vorhersagemodell ohne MELD-Score

Dieses Modell inkludiert alle Risikofaktoren, die zur Entscheidungsfindung für oder gegen eine ECMO-Unterstützung dienen sollen. Diese Variablen wurden zuvor aus den beobachteten statistischen Zusammenhängen der Chi-Quadrat-Analysen und auch aus dem klinischen Erfahrungsschatz selektiert. Die Variablen sind:

weibliches Geschlecht, bestehende Pneumonie, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex, obstruktive Lungenerkrankungen, pulmonale Hypertonie, Lebererkrankungen, ECMO als Erstmaßnahme, Postkardiotomieversagen, postoperativer Zustand bei maligner Tumorerkrankung, konservativ therapierte Tumorerkrankung, bestehendes Multiorganversagen, herzchirurgische Anamnese, Diabetes mellitus, PAVK, Reanimationszeit >60 Minuten, Alter >75 Jahre, Reanimationszeit >30 Minuten, bestehendes akutes Nierenversagen, Linksherzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz

In die logistische Regressionsanalyse flossen die Daten von 234 Patienten ein. Das OR beschreibt die Erhöhung der Chance zu sterben. Ein Wert <1 bedeutet eine Protektion, ein Wert >1 hingegen eine erhöhte Gefährdung. Einen signifikanten Rang zeigen eine kardiopulmonale Reanimationsphase von mehr als 60 Minuten, der postoperative Zustand bei maligner Tumorerkrankung, ein bestehendes akutes Nierenversagen, eine PAVK, eine herzchirurgische Anamnese und das weibliche Geschlecht als unabhängige prädiktive Faktoren für eine erhöhte Sterblichkeit. Ein bestehendes Multiorganversagen

und eine extendierte Reanimationszeit erhöhen die Mortalität 5-fach, die anderen Prädiktoren stellen immerhin eine doppelte Chance dar. Eine onkologische Erkrankung ist sogar mit einer 9-fach höheren Sterblichkeitschance assoziiert. Allerdings ist das CI sehr groß. Für 95 von 100 Patienten würde eine einfache bis 76-fache Chancenerhöhung bestehen. Die statistische Sicherheit über eine korrekte Abschätzung ist damit gering. Dennoch stellt die maligne Tumorerkrankung einen nicht zu leugnenden negativen Einflussfaktor dar. In Tabelle 23 wird die Wichtigkeit der jeweiligen Prädiktoren in absteigender Reihenfolge wiedergegeben.

Variablen n=234	p-Wert	OR (CI)	Signifikanz	Wichtigkeit
(Intercept)	0,007	0,458 (0,259; 0,811)	**	
postoperativer Zustand bei maligner Tumorerkrankung	0,043	9,055 (1,076; 76,188)	*	1
Multiorganversagen	0,136	5,243 (0,592; 46,242)		2
Reanimationszeit >60 Minuten	0,000	5,182 (2,134; 12,585)	***	3
weibliches Geschlecht	0,004	2,677 (1,37; 5,233)	**	4
Herzchirurgische Anamnese	0,043	2,345 (1,028; 5,349)	*	5
akutes Nierenversagen	0,021	2,337 (1,135; 4,811)	*	6
PAVK	0,026	2,171 (1,096; 4,302)	*	7
Pulmonale Hypertonie	0,065	2,166 (0,954; 4,918)	.	8

Tabelle 23: **Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium.**
Signifikanzcodes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 '.' 1

Stellt man die Testergebnisse als Vierfeldertafel dar (Tabelle 24), ergeben sich Sensitivität und Spezifität. Die Sensitivität bezeichnet den Anteil der test-positiven Personen unter allen Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test die Kranken auch als krank zu identifizieren. In unserer Analyse beschreibt die Sensitivität somit diejenigen Patienten, die versterben würden. Die Spezifität beschreibt den Anteil der test-negativen Personen unter allen Nicht-Erkrankten einer Stichprobe, d. h.

die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren. In unserer Analyse kennzeichnet die Spezifität die Überlebenden.

Beobachtet			
	Tod	Überleben	Versterben
Vorhergesagt	Überleben	81	134
	Versterben	1	18

Tabelle 24: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse

Ein Schwellenwert („*Cutpoint*“) teilt die Messergebnisse in zwei Gruppen: 0 bedeutet überleben, 1 reziprok versterben. Je höher der *Cutpoint* gewählt wird, desto wahrscheinlicher kann die Aussage getroffen werden, dass ein Patient überleben wird. Mit steigendem *Cutpoint* sinkt somit die Sensitivität und die Spezifität steigt. Ethisch gesehen ist eine hohe Spezifität anzustreben, um möglichst viele Patienten zu detektieren, die überleben können und die ECMO-Unterstützung gerechtfertigt erhalten. Der oben abgebildeten Vierfeldertafel entspricht der *Cutpoint* 0,7. Mit diesem *Cutpoint* erzielt das Modell eine Sensitivität von 36% und eine Spezifität von 90%. Mit diesem *Cutpoint* ist es nun möglich, die Gefährdung des Patienten einzuordnen. Ein Wert unterhalb von 0,7 bedeutet, dass der Patient überleben wird, reziprok signalisiert ein Wert oberhalb von 0,7, dass der Patient versterben wird. Visualisiert man die Vierfeldertafel, wurden 81 Patienten als korrekt Überlebende nach ECMO-Therapie klassifiziert. 134 Patienten wurden als Überlebende eingeordnet, verstarben aber während/nach der extrakorporalen Unterstützung. Nur ein Patient wurde vermeintlich als Versterbender kategorisiert, hätte die Therapie aber überlebt. Die graphische Darstellung der Ergebnisse von Sensitivität und Spezifität erfolgt in der sogenannten ROC-Kurve (Abb. 2). Je mehr sich die Kurve von der Winkelhalbierenden entfernt, desto exakter ist die Vorhersage. Die Winkelhalbierende entspricht einem *Cutpoint* von 0,5. 0,5 charakterisiert eine Zufallsverteilung bei der Paarbildung von überleben und versterben.

Prä-ECMO Vorhersagemodell ohne MELD-Score

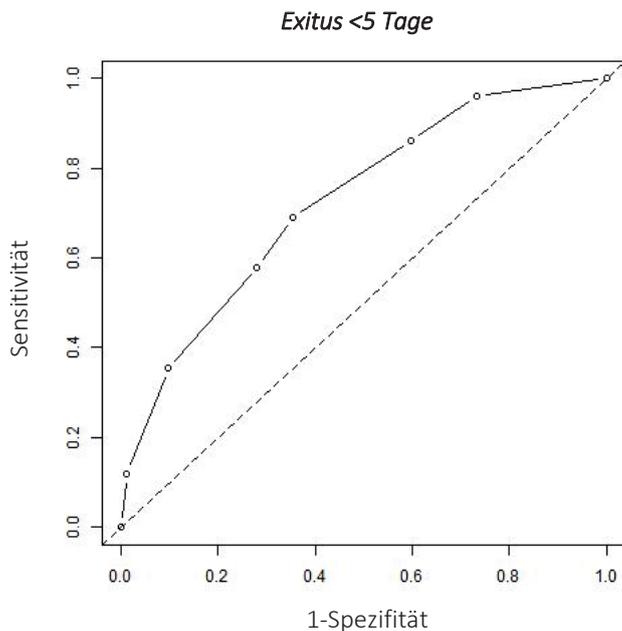


Abb. 2: **Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (mit MELD-Score).** ROC-Kurve Exitus < 5. Cutpoint 0,7; Sensitivität 36%, Spezifität 90%. ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, MELD= Model of end stage liver disease.

3.5.2 Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score

Dieses Modell inkludiert die gleichen Variablen wie zuvor, zusätzlich werden jedoch die Wertebereiche des MELD-Scores berücksichtigt, die in der vorausgegangenen univariaten Analyse einen signifikanten Zusammenhang boten. Um einen zuverlässigen Vergleich zu erzielen, wird die Stichprobengröße auf 179 Patienten reduziert. Anschließend wird ein Vergleich zweier Modelle dargeboten, bei dem ein Modell den MELD-Score beinhaltet. Die Variablen sind:

weibliches Geschlecht, bestehende Pneumonie, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex, obstruktive Lungenerkrankungen, pulmonale Hypertonie, Lebererkrankungen, ECMO als Erstmaßnahme, Postkardiotomieversagen, postoperativer Zustand bei maligner Tumorerkrankung, konservativ therapierte Tumorerkrankung, bestehendes Multiorganversagen, herzchirurgische Anamnese, Diabetes mellitus, PAVK, Reanimationszeit >60 Minuten, Alter >75 Jahre, Reanimationszeit >30 Minuten, bestehendes akutes Nierenversagen, Linksherzinsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz, MELD-Score 0-19, MELD-Score 20-25.

Mit MELD-Score: n=179

Im ersten Modell werden die prä-ECMO Risikofaktoren und der MELD-Score gemeinsam analysiert. Als signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität präsentieren sich eine erweiterte Reanimationsdauer über 60 Minuten, eine pulmonale Hypertonie und das weibliche Geschlecht. Patienten nach einer 60-minütigen Reanimation zeigten eine 6-fach erhöhte Chance. Auch das Multiorganversagen ist hier mit einer erhöhten Chance verknüpft, dies ist jedoch nicht statistisch nennenswert.

Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit onkologischer Erkrankung, die jedoch alle verstorben sind, ergibt das Konfidenzintervall statistisch nicht darstellbare Werte. Dennoch verbleibt dieser Prädiktor mit seiner nicht definierbar hohen Risikoeinschätzung auf Platz eins der Wichtigkeit. In Tabelle 25 wird die Wichtigkeit der jeweiligen Prädiktoren in absteigender Reihenfolge wiedergegeben.

Variablen n=179	p-Wert	OR (CI)	Signifikanz	Wichtigkeit
(Intercept)	0,002	0,334 (0,167; 0,667)	**	
postoperativer Zustand bei maligner Tumorerkrankung	0,987	35300418,158 (0; unendlich)		1
Reanimationszeit >60 Minuten	0,000	5,822 (2,254; 15,038)	***	2
Pulmonale Hypertonie	0,010	5,059 (1,462; 17,507)	*	3
Multiorganversagen	0,232	4,212 (0,399; 44,457)		4
herzchirurgische Anamnese	0,068	3,325 (0,917; 12,060)	.	5
PAVK	0,030	2,534 (1,096; 5,858)	*	6
weibliches Geschlecht	0,038	2,278 (1,048; 4,949)	*	7
akutes Nierenversagen	0,161	1,922 (0,771; 4,795)		8
MELD-Score 0-19	0,285	1,729 (0,634; 4,715)		9
MELD-Score 20-25	0,400	1,567 (0,550; 4,466)		10

Tabelle 25: **Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium.** Signifikanzcodes: 0 '***' 0,001 '**' 0,01 '*' 0,05 '.' 0,1 '.' 1

Die Vierfeldertafel ergab eine Sensitivität von 38% und eine Spezifität von 94% (Tabelle 26). Der *Cutpoint* ist bei 0,8 einzuordnen. 63 Patienten wurden als wahrhaftig Überlebende nach ECMO-Therapie eingestuft. 69 Patienten wurden zwar als Überlebende eingeordnet, verstarben aber während/nach der extrakorporalen Unterstützung. Nur vier Patienten wurden fälschlicherweise als Versterbende rubriziert, hätten eine Therapie jedoch überlebt.

Beobachtet			
	Tod	Überleben	Versterben
Vorhergesagt	Überleben	63	69
	Versterben	4	43

Tabelle 26: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse

Eine Illustration von Sensitivität, Spezifität und *Cutpoint* zeigt die folgende ROC-Kurve (Abb. 3).

Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (mit MELD-Score)

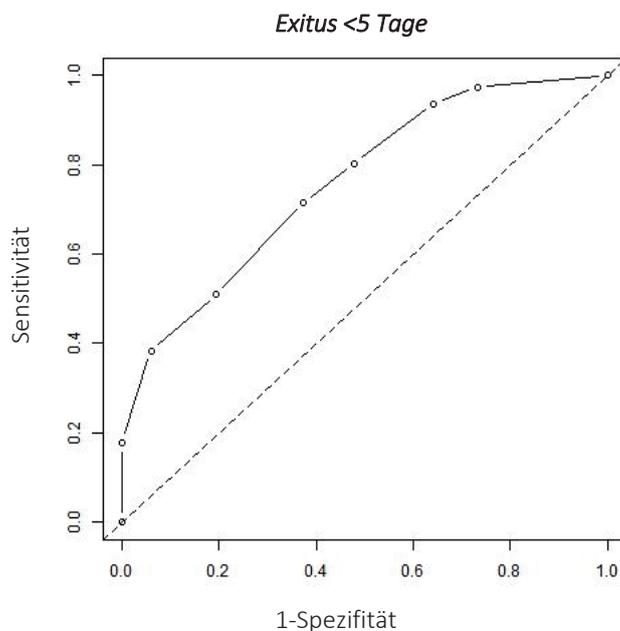


Abb. 3: Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (mit MELD-Score). ROC-Kurve Exitus <5 Tage. Cutpoint 0,8; Sensitivität 38%, Spezifität 94%. ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, MELD= Model of end stage liver disease.

Ohne MELD-Score: n=179

Im zweiten Modell werden nur die zuvor genannten prä-ECMO Risikofaktoren in einer reduzierten Stichprobe von 179 Patienten untersucht. Hier enthüllen sich eine extendierte Wiederbelebungszeit von mehr als 60 Minuten, eine pulmonale Hypertonie, eine herzchirurgische Anamnese, eine PAVK und das weibliche Geschlecht als signifikante Prädiktoren für eine erhöhte Sterblichkeit. Patienten nach einer 60-minütigen Reanimation zeigten ein 5-fach erhöhte Chance. Auch hier präsentierten sich wieder auffällig breite Konfidenzintervalle, die der zu kleinen Stichprobe zuzuordnen sind. Trotzdem erkennt man über das OR die Chancenbehaftung der einzelnen Prädiktoren. Die Wichtigkeit der einzelnen Variablen ergibt sich wieder aus der gelisteten Reihenfolge in Tabelle 27.

Variables: n=179	p-Wert	Odds Ratio (CI)	Signifikanz	Wichtigkeit
(Intercept)	0,004	0,374 (0.193;0.725)	**	
postoperativer Zustand bei maligner Tumorerkrankung	0,988	3579192,293 (0; unendlich)		1
Reanimationszeit >60 Minuten	0,000	5,819 (2,274; 14,889)	***	2
Pulmonale Hypertonie	0,009	5,175 (1,5; 17,849)	**	3
Multiorganversagen	0,179	4,897 (0,483; 49,524)		4
herzchirurgische Anamnese	0,037	3,812 (1,084; 13,412)	*	5
PAVK	0,004	2,355 (1,04; 5,33)	*	6
weibliches Geschlecht	0,032	2,372 (1,074; 5,041)	*	7
akutes Nierenversagen	0,059	2,300 (0,97; 5,455)	.	8

Tabelle 27: **Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium.**

Signifikanzcodes: 0 '****' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Die Vierfeldertafel ergab eine Sensitivität von 41% und eine Spezifität von 87% (Tabelle 28). Der *Cutpoint* ist bei 0,7 einzuordnen. 58 Patienten wurden richtig als Überlebende nach ECMO-Therapie eingeschätzt. 66 Patienten wurden zwar als Überlebende eingeordnet, verstarben aber während/nach der extrakorporalen Unterstützung. Hier wurden 9

Patienten fälschlicherweise als Versterbende beurteilt, hätten eine Therapie jedoch überlebt.

Beobachtet			
Vorhergesagt	Tod	Überleben	Versterben
	Überleben	58	66
	Versterben	9	42

Tabelle 28: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse

Eine Illustration von Sensitivität, Spezifität und *Cutpoint* zeigt die folgende ROC-Kurve (Abb. 4).

Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (ohne MELD-Score)

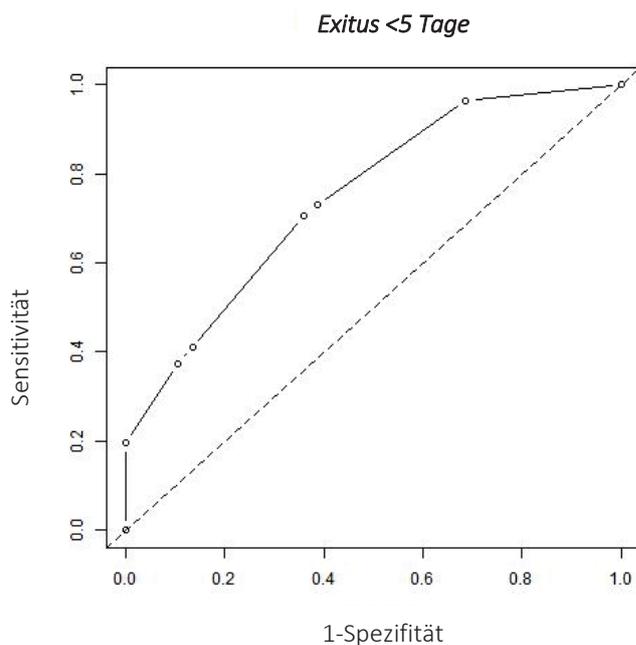


Abb. 4: **Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (ohne MELD-Score)**. ROC-Kurve Exitus <5 Tage: Cutpoint 0,7; Sensitivität 41%, Spezifität 87%. ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, MELD= Model of end stage liver disease.

Fazit:

Vergleicht man die zwei Modelle, zeigt der Einschluss des MELD-Scores keine Verbesserung oder Verschlechterung der Vorhersage. In beiden Modellen demaskieren sich eine

übermäßig lange Reanimation, die pulmonale Hypertonie und das weibliche Geschlecht als negative Prädiktoren. Zusammenfassend sind die Chancenverhältnisse, dargestellt mit dem OR, ähnlich wie im Vorhersagemodell mit 234 Patienten.

3.5.3 Peri-ECMO Vorhersagemodell: Komplikationen

Dieses Modell beinhaltet alle Risikofaktoren, die zur frühzeitigen Identifikation riskanter Komplikationen anwendbar sind. Die Variablen wurden zuvor aus den beobachteten statistischen Zusammenhängen der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstests und auch aus dem klinischen Erfahrungsschatz selektiert. Die Variablen sind:

Kompartmentsyndrom der Extremitäten, Blutungen aus den Kanülen, generelle Blutungen, Hämatothorax, Hämoperikard, Hämatothorax, Darmischämien, gastrointestinale Blutungen, abdominelles Kompartmentsyndrom, intraabdominelle Blutungen, Dialysepflicht, intrakranielle Blutungen, Sepsis, Lungenblutungen, Laktatazidose, Thrombozytentransfusion >2/d, Erythrozytentransfusion >2/d, Arrhythmien, abdominelle Infarkte ((Milz, Leber, Niere), Laktatanstiege direkt nach Insertion (0-8 mmol/l, 8-16 mmol/l, 17-24 mmol/l, >24 mmol/l), Operationen aufgrund Komplikationen, Multiorganversagen, Leberversagen, Infektionen, Pneumonie.

Die Patientenkohorte umfasst 202 vollständige Patientenfälle. Nachträglich wurden die Parameter Multiorgan- und Leberversagen für weitere Kalkulationen exkludiert, da alle davon betroffenen Patienten verstorben sind. Daher können sie nicht als Parameter dienen, die eine periprozedurale Sterblichkeit frühzeitig prognostizieren. Die Ergebnisse in Tabelle 29 sagen aus, dass Blutungen, eine Laktatazidose und ein Transfusionsbedarf an Thrombozyten von mehr als zwei Konzentraten pro Tag einen ungünstigen Verlauf signifikant präzisieren können. Ein Laktatwert zwischen 8 und 16 mmol/l bedingt eine 2-fach erhöhte Chance zu versterben; hingegen präsentieren sich niedrigere Werte im Bereich von 0-8 mmol/l mit überleben. Ebenso ist ein Auftreten von Arrhythmien eher bei den Überlebenden zu finden, jedoch nicht als signifikanter Prädiktor. Laktatränge von 17-24 mmol/l sind im Verlauf immer als fatal einzuordnen.

Tabelle 29: Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium.

Variables: n=202	p-Wert	OR (CI)	Signifikanz	Wichtigkeit
(Intercept)	0,000	0,261 (0,130; 0,522)	***	
Laktatlevel 17-24 mmol/l	0,989	13810779,688 (0; unendlich)		1
Lungenblutungen	0,112	3,855 (0,73; 20,365)		2
Thrombozytentransfusionen >2/d	0,001	3,839 (1,765; 8,35)	***	3
Laktatazidose	0,005	3,387 (1,452; 7,905)	**	4
Blutungen	0,007	2,658 (1,301; 5,432)	**	5
Laktatlevel 8-16 mmol/l	0,186	2,119 (0,697; 6,448)		6
Laktatlevel 0-8 mmol/l	0,993	0,996 (0,411; 2,412)		7
Arrhythmien	0,13	0,573 (0,277; 1,185)		8

Signifikanzcodes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

In der Vierfeldertafel ergab sich eine Sensitivität von 51% und eine Spezifität von 90% (Tabelle 30). Der *Cutpoint* ist bei 0,8 einzuordnen. 71 Patienten wurden richtig als Überlebende nach ECMO-Therapie angekündigt, 60 Patienten wurden zwar als Überlebende eingeordnet, verstarben aber während/nach der extrakorporalen Unterstützung. Acht Patienten wurden fälschlicherweise als Nicht-Überlebende klassifiziert, hätten eine Therapie jedoch überlebt.

Beobachtet			
	Tod	Überleben	Versterben
Vorhergesagt	Überleben	71	60
	Versterben	8	63

Tabelle 30: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse

Abbildung 5 zeigt eine Illustration von Sensitivität, Spezifität und *Cutpoint* in der ROC-Kurve.

Peri-ECMO Vorhersagemodell: Komplikationen

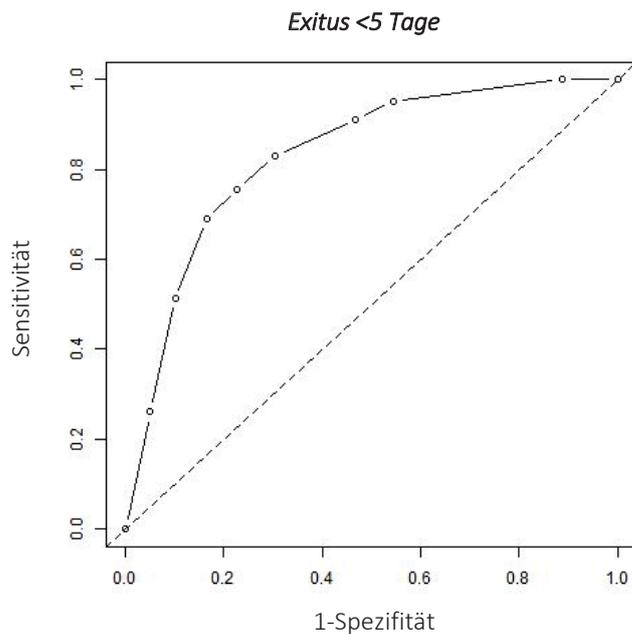


Abb. 5: **Peri-ECMO Vorhersagemodell: Komplikationen.** ROC-Kurve Exitus <5 Tage. Cutpoint 0,8; Sensitivität 51%, Spezifität 90%. ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, MELD= Model of end stage liver disease.

3.6 Nachbeobachtung/ Langzeitüberleben

Das Langzeitüberleben derjenigen, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung in die Kategorie der Überlebenden fielen, wurde nach einem Zeitraum von etwa 14 Monaten nach Datenerhebungsende (31.12.2014) im Februar 2016 über telefonische Kontaktaufnahme ermittelt. Nach Abschluss der Datenerhebungsphase, galten 59 Patienten als Überlebende (23%). Zwei Patienten waren nicht erreichbar und gelten als *lost-to-follow-up*. Nach Beendigung der Telefonate konnte in der Nachbeobachtung festgestellt werden, dass zum Zeitpunkt Februar 2016 noch 47 Patienten (18,7%) lebten. Im Detail überlebten 38 Männer (80%) und 9 Frauen (20%). Anteilig auf alle Männer und Frauen der Studie mit $n=255$ Patienten, überlebten 22,2% der Männer ($n=171$) und 10,7% der Frauen ($n=84$, statt 86, da zwei weibliche Patienten nicht erreichbar waren) langfristig. Im Langzeitüberleben wirkt das weibliche Geschlecht ebenso als Risikofaktor.

Für alle verstorbenen Patienten wurde eine Überlebenskurve erstellt, die das Langzeitüberleben nach Entwöhnung bis zum Todestag darstellt (Abb. 6). 76% der verstorbenen Patienten starben bereits während der assistierten Zirkulation. Die ersten 100 Tage nach dem *Weaning* überlebten näherungsweise 19% der Patienten.

Kaplan-Meier-Überlebenskurve

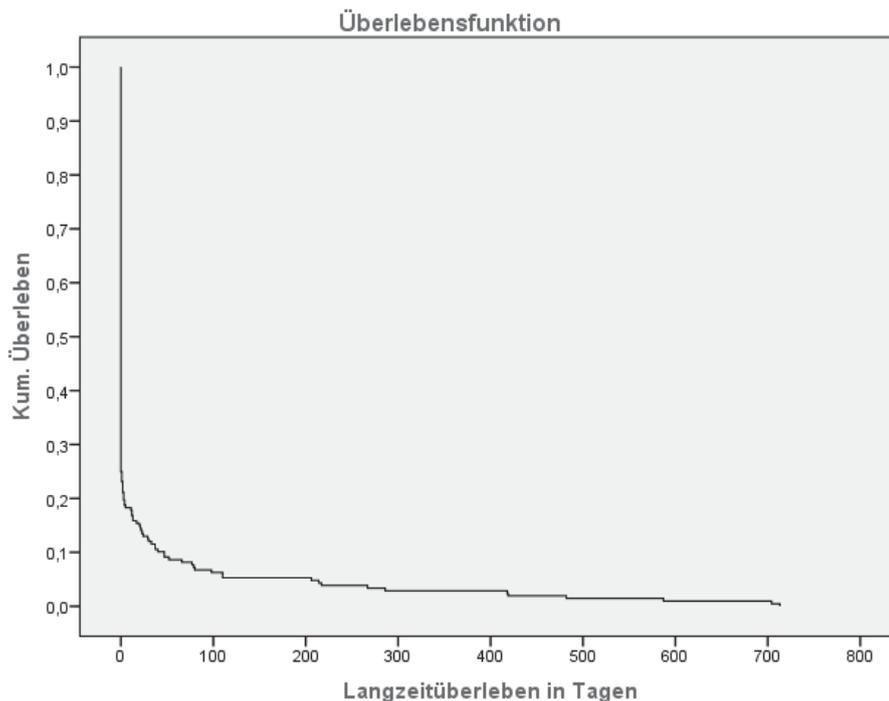


Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve. Langzeitüberleben von n=255.

3.7 Lebensqualität

Im Folgenden soll die Aufmerksamkeit auf die überlebenden Patienten gerichtet werden, die persönlich zu ihrer Lebensqualität, Mobilität, Freizeitgestaltung und ihrer emotionalen Befindlichkeit befragt wurden. Ziel einer jeden Therapie ist nicht nur das bloße Überleben, sondern auch die Lebensqualität, die ein Patient wieder erreichen kann.

Als Medium diente hierbei ein leicht verständlicher Fragebogen, der die Beantwortung mit ja und nein oder eine kurze Beschreibung beanspruchte. Ein beantworteter Fragebogen lag bei 45 Patienten vor. In die spätere Auswertung flossen nicht alle gestellten Fragen ein, da nicht alle Antworten suffizient und auswertbar waren. Der Fragebogen befindet sich zur Ansicht im Anhang. Die Mehrheit der Überlebenden ist mit ihrer Lebensqualität zufrieden (70,2%). 79% können wieder ihrem Alltag nachgehen. 11 Befragte (24,4%) sind wieder berufstätig, 16 (35,6%) sind Rentner und 18 (40%) nicht mehr arbeitsfähig. 31 Überlebende (66%) können sogar wieder eine aktive Freizeitgestaltung ausüben. 18 Patienten (38,3%) berichten von emotionaler Instabilität bis hin zu depressiven Verstimmungen oder Angstzuständen. 6 Patienten (13%) äußern Funktionseinschränkungen zum Teil aufgrund der Punktion in der Leistengegend mit Verletzung des

N. femoralis: Taubheitsgefühle, Schmerzen, Schwäche und rezidivierende Leistenbrüche. 8 Überlebende (17,8%) beklagen Luftnot oder Kurzatmigkeit und 3 (6,7%) schildern neurologische/kognitive Einschränkungen; einer davon befindet sich sogar im Wachkoma. Tabelle 31 listet die wichtigsten Inhalte des Fragebogens.

Parameter	n=45 (%)
mit Lebensqualität zufrieden	33 (70,2)
in den Alltag integriert	37 (78,7)
Berufstätigkeit	11 (23,4)
Freizeitaktivitäten möglich	31 (66)
emotionale Instabilität/depressive Stimmungsschwankungen	18 (38,3)

Tabelle 31: Ergebnisse der Umfrage zur Lebensqualität

3.8 ECMO als *Bridging*-Möglichkeit

Im Erfassungszeitraum von 2013-2014 wurden 257 ECMO-Therapien umgesetzt. 13 Patienten wurden auf ein linksventrikuläres System überbrückt, einer auf ein rechtsventrikuläres Unterstützungssystem und 6 Patienten auf eine biventrikuläre Unterstützungseinheit. Unter den 47 Langzeitüberlebenden lassen sich zwei Patienten mit bestehender biventrikulärer Herzunterstützung finden und zwei Patienten die zuvor einen LVAD benötigten, wurden erfolgreich transplantiert.

In den Jahren 2013-2014 wurden in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Universitätsklinik Düsseldorf 26 Herztransplantationen durchgeführt. Bis zum Schluss der Datenerhebung im Februar 2016 konnten davon 17 Überlebende verzeichnet werden. Bei 16 Patienten mit LVAD ist eine Herztransplantation realisiert worden, unter diesen haben 10 Transplantierte überlebt. 10 Transplantationsbedürftige konnten ohne vorhergehende mechanische kardiale Unterstützungstherapie herztransplantiert werden; unter diesen wurden 7 Überlebende erfasst. Infolge von Transplantatversagen unmittelbar nach Transplantation bedurften 5 Patienten einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung; nur einer von diesen konnte überleben. Einen Eindruck über alle Patienten, die eine ECMO, VAD oder Herztransplantation durchgemacht haben, gibt die folgende Übersicht (Tabelle 32 und Abb. 7).

2013-2014	Venoarterielle ECMO: n= 257
	Überlebende: 47
2013-2014	HTX: n= 26
	Überlebende: 17

Tabelle 32: Überblick ECMO und HTX

Schrittweise Übersicht über die Herzunterstützungssysteme

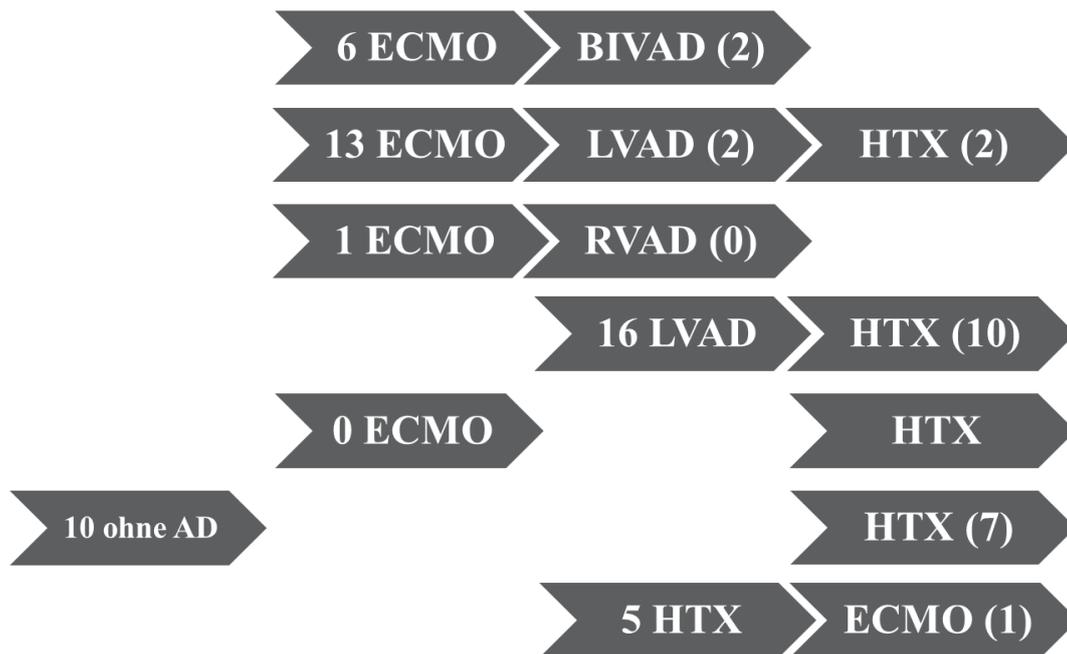


Abb. 7: Schrittweise Übersicht über die Herzunterstützungssysteme. Patienten, die eine ECMO, VAD oder Herztransplantation durchgemacht haben. (Überlebende).

4. Diskussion

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist eine gut etablierte Behandlungsoption, um ein akutes kardiopulmonales Versagen zu überwinden. Fortentwicklungen der extrakorporalen Technologien und Techniken, sowie das Ansammeln von Daten, haben ein außerordentliches Interesse ausgelöst und eine schlagartige Zunahme der ECMO-Einsätze vorangetrieben (71). Besonders in der Therapie der älteren Patienten erfährt die ECMO in den Jahren von 2004-2010 zur Periode von 2011-2015 einen Anstieg um 280%. In der jüngeren Population lediglich um 190% (72).

Für die Versorgung kritischer Patienten findet die extrakorporale Unterstützung heutzutage viele potentielle Anwendungsmöglichkeiten, aber die Entscheidung für die ECMO ist unvermeidbar mit ethischen Bedenken verknüpft (25). Die Vorteile müssen gegen die inhärenten Risiken abgewogen werden, da es eine beachtliche Anzahl von Faktoren gibt, die das Überleben der Patienten mit assistierter Zirkulation beeinflussen können.

Angesichts der hohen Sterblichkeit, den hohen Kosten und dem Bedarf an Ressourcen ist es wichtig Prädiktoren zu finden, die für ein besseres Langzeitüberleben sprechen (61), oder ebendiese negativen Einflüsse aufdecken, die eine fatale Prognose begünstigen. Ein besseres Verständnis der möglichen Effekte von Risikofaktoren würde zukünftig die Entscheidungsbildung erleichtern.

4.1 Einflüsse Prä-ECMO

In dieser Studie lag der Fokus auf potentiell beeinflussenden Prädiktoren, die vor Insertion der ECMO bekannt waren. Im Folgenden sollen unsere Ergebnisse mit bereits publizierten Erkenntnissen verglichen werden. Das Alter stellt sich in der Literatur bislang kontrovers dar und wird in verschiedenen Zentren als Kontraindikation betrachtet. Das Alter ist eine Größe, die auf nahezu alle Krankheitsbilder eine Auswirkung zeigt. Es erscheint somit unwahrscheinlich, dass die extrakorporale Unterstützung eine Ausnahme darstellt, da die Anwendung dem Körper großen physiologischen Stress aufbürdet (2). Allerdings repräsentiert sich in dieser Studie das Alter nicht als auffälliger Bestimmungsfaktor. Ein detaillierterer Blick auf Patienten, die älter als 75 Jahre sind, erbringt ebenso keinen signifikanten Nachweis ($p = 0,89$). Diese Aussage stimmt mit den Resultaten von Lan et al. und Saito et al. überein, die konkludieren, dass ältere Patienten ein ebenso gutes Überleben zeigen, wie die jüngeren (2,73). Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2017 resümiert, dass die ECMO effektiv auch für ältere Patienten geeignet ist, die nach einer kardiochirurgischen Operation einen kardiogenen Schock entwickeln. Die Komplikationsrate und die Überlebensrate in der Klinik sind vergleichbar mit denen der Patienten, die jünger sind als 75 Jahre (74). Der Einsatz der ECMO als Unterstützungsmaßnahme für ältere Patienten, die nach herzchirurgischer Operation eine kardiale Dekompensation entwickeln, ist gerechtfertigt (75). Im Kontrast dazu stehen die Erkenntnisse älterer Studien: Smedira et al. erklären, dass das Alter in ihrer Studie sehr wohl unter den führenden Risikofaktoren zu finden ist; sogar bereits mit einem offensichtlichen Überlebensunterschied ab einem Alter von 55 Jahren (67). Papadopoulos et al. stellten

ebenfalls ein assoziiertes Sterblichkeitsrisiko bei Patienten älter als 75 Jahre fest (76). Die Forschungsgruppe um Massimo Massetti geht noch einen Schritt weiter und konstatiert eine Altersbegrenzung von 75 Jahren in ihren Kontraindikationen. Gleiches gilt auch für Patienten mit terminaler maligner Erkrankung (40). Zusammenfassend erscheint das Alter also weiterhin als diskussionswürdiger Risikofaktor. Nach aktueller Studienlage sollten ältere Patienten jedoch nicht von der extrakorporalen Versorgung nur aufgrund ihres Alters disqualifiziert werden (72,77). Basierend auf dem akzeptablen Überleben der entlassenen Patienten aus der Klinik nach refraktärem kardiogenen Schock konstatiert die ELSO 2017, dass ein hohes Alter allein nicht als absolute Kontraindikation betrachtet werden sollte. Obwohl ältere Patienten (>70 Jahre) eine erhöhte Krankenhaussterblichkeit haben, ist die Mortalitätsrate dennoch nicht inakzeptabel (72).

Das Geschlecht als weiteres demographisches Merkmal, verkörpert in dieser Studie im Gegensatz zum Alter jedoch tatsächlich einen Risikofaktor. Frauen sind vulnerabler und erfahren eine nahezu 3-fach erhöhte Sterblichkeitswahrscheinlichkeit ($p=0,02$). In der Studie von Alain Combes offenbart sich das weibliche Geschlecht ebenso als früher unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Sterberate (53). Die Assoziation des weiblichen Geschlechts mit ECMO-Versagen ist verblüffend, ungeachtet dessen, dass diese Tatsache mit vielen Studien übereinstimmt, in denen sich für Frauen ein schlechterer Ausgang nach kardialen Eingriffen zeigte (78,79). Im *ENCOURAGE mortality risk score* von Muller et al. wird das weibliche Geschlecht auch als Risikokomponente aufgeführt (69). In unserer Studie war das Geschlecht maßgeblich mit einer erhöhten Mortalität, besonders Postkardiotomie, assoziiert ($p=0,01$, $OR=2,114$).

Eine prolongierte Reanimation ist mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet. Nur wenige Patienten können nach einer solchen Komplikation das Krankenhaus wieder unversehrt verlassen und in ihr ursprüngliches Leben zurückkehren. Leick und Kollegen berichten, dass der Zeitpunkt bis zur ECMO-Implantation signifikanten Einfluss auf die Mortalität nimmt. Patienten, denen in weniger als 30 Minuten die extrakorporale Zirkulation zugeführt wurde, zeigten ein signifikant besseres Überleben (66,80). In unserem Patientenkollektiv bildet sich ein 3-fach erhöhtes Sterberisiko nach einer extendierten Reanimation über 60 Minuten ab ($p=0,028$). Eine Reanimationsdauer von mehr als 30 Minuten erscheint dagegen nicht signifikant in Bezug auf das Überleben ($p=0,093$). Magovern und Simpson oder auch Fiser erzielten in ihren Studien vergleichbare Ergebnisse: Eine prolongierte Reanimation ist mit erhöhter Mortalität verbunden (42,43). Patienten, die nach weniger als zwei Tagen ein Hirnödem entwickelten, wurden zuvor beträchtlich lange

reanimiert. Bei einer mehr als 30 Minuten andauernden Reanimation, ist die Chance an einem Hirnödem im Nachgang zu versterben 7-fach erhöht, bei mehr als 60 Minuten 4-fach. Haneya et al. und Leick et al. klassifizieren eine irreversible Hirnschädigung daher als Ausschlusskriterium für eine ECMO (66,81). Im klinischen Alltag ist es jedoch erschwert eine solche zerebrale Schädigung vor ECMO-Anlage zu detektieren, da meistens nicht viel Zeit zwischen Reanimation, ECMO-Anlage, CT-Diagnostik und korrekter klinischer Beurteilung vergeht. Außerdem ist ein Hirnödem nicht zwingend infaust. Angesichts der erhöhten Chance ein Hirnödem nach extendierter Reanimation davonzutragen, sollte die Anlage einer ECMO in solchen Fällen dennoch sorgfältig reflektiert werden. Die Reanimationszeit ist auch mit der Chance auf Entwöhnung assoziiert. Hierbei erweisen sich sowohl der Zeitraum von 30 Minuten als auch von 60 Minuten als bedeutungsvoll ($p = 0,025$, $p = 0,006$). Unsere Ergebnisse bestätigen, dass eine Verzögerung in der Wiedererlangung eines suffizienten Spontankreislaufs (ROSC) ein potenter Faktor für die Diskonnektion von der ECMO ist. Aus den Leitlinien der ELSO für ein kardiopulmonales Versagen bei Erwachsenen resultiert, dass eine ausgedehnte CPR ohne adäquate Gewebepfusion als eine absolute Kontraindikation für eine ECMO-Therapie überlegt werden sollte (82).

Ein vorbestehendes Multiorganversagen wird in der Literatur ebenfalls als Kontraindikation thematisiert (60,66,83). In unserer Studie zeigte sich hier keine signifikante Relation ($p = 0,11$). Bei Betrachtung der absoluten Zahlen fällt jedoch auf, dass von 12 Patienten, denen trotz Multiorganversagen eine assistierte Zirkulation zugeführt wurde, 11 Patienten verstorben sind. Die fehlende Signifikanz scheint hier in der geringen Fallzahl begründet zu sein. Unerwarteterweise gehört der eine Überlebende aber sogar zu den Langzeitüberlebenden.

Als weiterer Risikofaktor entpuppte sich in der logistischen Regressionsanalyse eine herzchirurgische Anamnese als Prädiktor für eine erhöhte Sterblichkeit ($p = 0,043$). Die Chance zu versterben ist 9-fach gesteigert. Zu dem gleichen Entschluss kamen auch Smedira et al. und Doll et al. (54,67).

Eine ECMO-Therapie könnte für Patienten eine Kontraindikation darstellen, die in einem zu weit fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung sind. Besonders onkologische Erkrankungen sind signifikant mit einer hohen Mortalität vergesellschaftet (40,60,65,66). In unserer Studie wurden die onkologischen Patienten separat in zwei Gruppen betrachtet. Die eine Gruppe erhielt lediglich eine konservative Therapie, die andere wurde zuvor aufgrund des Tumors operiert. Die operierten Patienten präsentierten eine deutlich

erhöhte Mortalität (Tabelle 4). In der Gruppe der konservativen Behandlung zeigt sich keine signifikante Auffälligkeit. Dies ist jedoch vermutlich nicht aussagekräftig, da die Stichprobe zu klein ist. In absoluten Zahlen sieht man allerdings, dass es in dieser Gruppe keine Überlebenden zu verzeichnen gab. Zukünftig sollte also eine maligne Tumorerkrankung als Kontraindikation in Betracht gezogen werden.

Eine periphere arterielle Verschlusskrankheit enttarnte sich in der logistischen Regressionsanalyse als Prädiktor mit einer erhöhten Sterberate ($p=0,004$). Der gleichen Meinung ist auch das Forschungsteam um Papadopoulos. Eine systemische arteriosklerotische Gefäßerkrankung geht mit erhöhter Mortalität einher. Diese Tatsache sei in dem Pathomechanismus der PAVK begründet: Das Zusammenspiel aus PAVK, arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus begünstigt eine thorakale und abdominelle Minderperfusion, die dann in thrombembolische Ereignisse mündet (76). Arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus, die als Komorbiditäten einer PAVK gelten, zeigten in unserer statistischen Auswertung jedoch keine Bedeutung ($p=1,0$ und $p=0,99$).

Bakhtiary et al. ergänzen die Abwesenheit einer pulmonalen Hypertonie als Prädiktor für ein besseres Überleben. In ihrer Studie präsentierten sich pulmonale Infektionen und Sepsis mit konsekutivem Multiorganversagen als Hauptgrund für eine erhöhte Mortalität. Diese Komplikationen waren auffällig häufig mit vorbekannter pulmonaler Hypertonie assoziiert (58). In unseren Ergebnissen kristallisierte sich eine pulmonale Hypertonie ebenso als bestimmender Risikofaktor heraus ($p=0,043$). Eine Assoziation zwischen pulmonaler Hypertonie und Multiorganversagen, Sepsis und Pneumonie konnte nicht gefunden werden. Eine annähernd signifikante Tendenz zeigt sich aber zwischen pulmonaler Hypertonie und Multiorganversagen ($p=0,067$).

Ein akutes Nierenversagen, das vor ECMO-Anlage bestand, demaskierte sich im Unabhängigkeitstest als signifikante Prädiktorvariable mit einer 2-fach gesteigerten Chance zu versterben ($p=0,021$). Darüber hinaus bildet ein akutes Nierenversagen in der logistischen Regressionsanalyse einen wichtigen vorhersagekräftigen Parameter ab. Die Präsenz eines renalen Versagens ist als Prädiktor auch im *simple cardiac ECMO score* integriert (68). Die Forschungsgruppe um Lin beschreibt, dass 78,2% der kritischen Patienten, die eine ECMO erhalten, einen gewissen Grad eines akuten Nierenversagens präsentieren (84).

Dem MELD-Score wurde in der Literatur bislang nur wenig Beachtung geschenkt. Mittlerweile nimmt seine Präsenz jedoch zu. Er scheint auch im Zusammenhang mit kardialen Versagen zu stehen. In der Therapie mit ventrikulären Unterstützungssystemen

konnte eine prognostische Bedeutung aufgedeckt werden (85–87). Ursprünglich dient der MELD-Score als Modell zur Beurteilung von Patienten mit terminalem Leberversagen vor einer Lebertransplantation (88). Er integriert die Laborwerte Bilirubin, INR und Kreatinin. Die Frage, die sich stellt ist, ob der MELD-Score auch die Fähigkeit zur Risikostratifizierung von Patienten vor ECMO-Insertion bietet? In unserer Analyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Jene Patienten, die vor Beginn der ECMO-Therapie einen niedrigen MELD-Score im Bereich von 0-19 hatten, präsentierten im Unabhängigkeitstest mittels Chi-Quadrat ein signifikant besseres Überleben ($p = 0,022$). In der logistischen Regression besteht für den Bereich von 0-19 hingegen eine 4-fach erhöhte Sterblichkeitschance. Der Wertebereich von 20-25 ist sowohl im Chi-Quadrat-Test, als auch in der multivariaten Analyse mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit zu versterben assoziiert ($OR = 2,309$; $OR = 4,466$). In der Literatur wird der Vorhersageeffekt des MELD-Scores ebenfalls anhand eines besseren Überlebens von Patienten mit niedrigem MELD-Score vor ECMO-Implantation belegt (89). Peigh et al. betonen wiederum, dass sich eine Korrelation zwischen MELD-Score und kardialer Mortalität nur deshalb niederschlägt, weil der MELD-Score explizit zur Erleichterung der Vorhersage der Mortalität bei primärem Leberversagen entwickelt wurde, aber sich eine hepatische Dysfunktion bei ECMO-Patienten wahrscheinlich sekundär als Ergebnis kardialen Versagens manifestiert. ECMO-Patienten haben eine ernstzunehmende kardiale Beeinträchtigung, sodass der MELD-Score nicht auf diese Patientenpopulation angewendet werden kann (68). Dennoch wurde eine hepatische Beteiligung am Versagen einer ECMO-Therapie auch unabhängig vom MELD-Score bereits in der Literatur erwähnt. Ein hohes Bilirubin, das auch Bestandteil des MELD-Scores ist, wird im unabhängigen Zusammenhang mit schlechterem Langzeitüberleben verknüpft. Bilirubin wurde als Prädiktor einer Langzeitmortalität bei Herzversagen identifiziert (90). In der Überlebenszeitanalyse von Burrell et al. stellten sich sowohl ein hoher INR als auch ein hohes Bilirubin als Prädiktoren für gesteigerte Mortalität heraus. Die Überlebenden hatten niedrigere INR-Werte und eine geringere Inzidenz für ein neuauftretendes Leberversagen. Hohes Bilirubin zeigte in der multivariaten Analyse eine Assoziation mit reduziertem Überleben. Die Berührungspunkte zwischen Lebererkrankungen und Herzversagen sind komplex, aber der Mechanismus inkludiert erhöhte zentralvenöse Drücke, die eine hepatische Stauung und Hypoperfusion auslösen (61). Auch die Forschungsgruppe um Roth konnte in ihrer Studie eine Auswirkung der präoperativen Leberfunktion auf den klinischen Outcome von Patienten nach venoarterieller ECMO-Unterstützung feststellen.

Hierbei identifizierten sich besonders Bilirubin und alkalische Phosphatase als starke Prädiktoren einer erhöhten Sterberate (52). Der MELD-Score, Leberparameter und mögliche kausale Zusammenhänge zwischen kardialer Dekompensation und Leberversagen bleiben also weiterhin diskussionswürdig und bedürfen weiterer Analysen.

4.2 Prä-ECMO Risikoprofil bezogen auf die Indikation

Anhand der Tabellen, die im Abschnitt 3.3.7 dargestellt sind, kann man einen Eindruck davon gewinnen, in welcher Indikationsgruppe welchen Risikofaktoren eine Bedeutung zukommt und die somit bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden können. Risikovariablen, die im Unabhängigkeitstest oder der logistischen Regressionsanalyse als modulierende negative Einflüsse auf den Outcome eruiert wurden, verteilen sich in den drei Indikationsgruppen, ECMO als Erstmaßnahme, ECMO nach chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen und ECMO postkardiotomie, deutlich unterschiedlich. Die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten postkardiotomie steht in engem Zusammenhang mit seinen Grunderkrankungen. Auch das weibliche Geschlecht nimmt hierbei maßgeblichen Einfluss. Unter Berücksichtigung der diskutierten Risikofaktoren im Abschnitt 4.1, tangieren vornehmlich die Existenz einer pulmonalen Hypertonie, PAVK, das weibliche Geschlecht und eine vorbekannte kardiochirurgische Anamnese den klinischen Ausgang der Patienten, die nach kardiochirurgischer Intervention eine extrakorporale Kreislaufunterstützung erforderten. Kommt die ECMO in Notfallsituationen im kardiogenen Schock als letzte Maßnahme der Therapieeskalation zum Einsatz, wird das Überleben wesentlich von der Reanimationsdauer oder von der Vulnerabilität durch einen akuten Myokardinfarkt determiniert. Zuletzt schlägt sich nach der Reflexion der zugrundeliegenden Risikofaktoren nach Operationen anderer Fachgebiete nieder, dass diese Patienten schon signifikant infauste Kreislaufverhältnisse, beherrscht von akutem Nierenversagen und Sepsis, vorwiesen. Ein Multiorganversagen belegte zwar keinen signifikanten Rang, doch die Chance war dennoch erhöht ($OR = 3,965$). Zusätzlich war der häufigste vorausgegangene operative Eingriff begründet in einer Tumorerkrankung, die reihenweise in der Literatur als Ausschlusskriterium oder als ungünstiger Faktor geführt wird. Die klinische Einschätzung von ECMO-Kandidaten wird durch diese Ausarbeitung erleichtert, da sich die statistisch signifikanten Risikofaktoren unterschiedlich in den drei Indikationsbereichen verteilen. In einer Notfallsituation könnte der Kliniker also zunächst

reflektieren, welcher aktuelle Umstand eine extrakorporale Membranoxygenierung beansprucht und danach die risikobehafteten Charakteristika dieser Indikationsgruppe hinterfragen. Im Abschnitt 4.1 wurde das weibliche Geschlecht ausgiebig kritisch bewertet. Im Zusammenhang mit Postkardiotomieversagen ist diese Kritik statistisch gesehen gerechtfertigt. Wird ein weiblicher Patient jedoch aufgrund eines primären kardiogenen Schocks ECMO-pflichtig, trägt das weibliche Geschlecht als Chancenfaktor keine Bedeutung ($p = 0,434$, $OR = 0,748$) mehr.

4.3 Einflussreiche Peri-ECMO Risikofaktoren

Die Komplikationsrate während einer extrakorporalen Unterstützung verbleibt hoch. Berücksichtigt man die hohe Invasivität und die potentiellen Gefahren der extrakorporalen Systeme, ist das Auftreten von Komplikationen also vorprogrammiert. Besonders Blutungen, ischämische und thrombembolische Ereignisse sowie Multiorganversagen verursachen die hohe Mortalität (91). Viele Patienten sind letztendlich nicht von der extrakorporalen Zirkulation zu entwöhnen oder versterben schon währenddessen an ihren tödlichen Komplikationen. Ein frühzeitiges Erkennen dieser Patienten ist daher anzustreben. Besonders die Hochrisikokonstellationen müssen frühzeitig identifiziert werden, um einer Letalität rechtzeitig entgegenzusteuern. In unserer Studie demaskierten sich besonders das Leber- und Multiorganversagen als absolut tödliche Schwierigkeit während der ECMO-Therapie. Es gab darunter keine Überlebenden ($p = 0,004$; $p = 0,000$). Auch in anderen Publikationen wurde ein konsekutives Leberversagen als prädisponierender Faktor enthüllt (91).

Eine Entwöhnung von der ECMO sollte am vierten Tag angestrebt werden, da sich in unserer Studie besonders zwischen dem 4. bis 7. Tag der Unterstützungsdauer eine hohe Überlebenschance darstellt. Eine mögliche Erklärung hierfür ist die suffiziente Zeit für eine myokardiale Erholung. Ein Multiorganversagen trat in dieser Zeit signifikant seltener auf ($p = 0,001$, $OR = 0,249$). Dennoch sollte eine Behandlungsdauer individuell in Abhängigkeit von pulmonaler und kardialer Genesung geführt werden. Ein Report der ELSO zur Dauer der Unterstützung verfolgt einen ähnlichen Trend. Eine Diskonnektion von der ECMO zeigte ein Überleben von 25,7% am ersten Tag und erfährt einen Peak am vierten Tag mit 53,6%. Eine signifikante Abnahme der Überlebenschance bildete sich am Tag 12 ab (92). In unserer Studie zeigte sich die Tendenz

zu erhöhter Mortalität bereits ab Tag 11, jedoch ohne Signifikanz ($p=0,403$). Diese Zahlen sollen den Kliniker aber nicht zu der Annahme verleiten, eine Entwöhnung an einem bestimmten Tag anzustreben, um das Überleben zu maximieren. Stattdessen reflektiert es die Rolle der ECMO als Überbrückungsmöglichkeit, bei der der vorliegende Krankheitsprozess die Behandlungsdauer bestimmt. Eine Therapie mit der ECMO birgt viele Gefahren und Komplikationen, besonders in der Initiierungsphase. Gründe zur Diskonnektion waren daher anfangs besonders Organversagen und Diagnosen, die mit dem Leben nicht mehr vereinbar sind (92). In den ersten drei Tagen der extrakorporalen Unterstützung trat ein multiples Organversagen zwar nicht beachtenswert häufiger auf, aber die Chance war dennoch erhöht ($OR=1,679$). Hingegen zwischen dem 8.-11. Tag der ECMO-Unterstützung waren die Ausprägung eines Leberversagens ($p=0,002$, $OR=5,447$) und nach Tag 11 die Ausprägung eines multiplen Organversagens signifikant häufiger ($p=0,044$, $OR=2,441$).

Eine supportive intraaortale Ballonpumpe wurde in der Literatur häufig als erfolgversprechend gekrönt. Doll et al. formulieren die additive Unterstützung als unabhängigen Überlebensfaktor (54). Im gleichen Sinne argumentiert auch die Forschungsgruppe von Smedira (67). Die Arbeitsgruppen um Doll und Bakhtiary sehen den positiven Einfluss der IABP in einem zusätzlichen pulsatilen Fluss, einer Reduktion der kardialen Nachlast und einer besseren koronaren Perfusion. Die IABP gehört daher zur Routine, wenn keine Kontraindikationen dagegensprechen (54,58). Wir konnten in unserer Analyse keine Verbesserung der Überlebenschance feststellen ($p=0,25$). Jedoch ist dem OR zufolge eine IABP tendenziell protektiv für das Überleben ($OR=0,659$). Ko et al. konnten auch keine Verbesserung der Prognose durch eine additive IABP verzeichnen, da die Effektivität der IABP eine Limitierung bei Patienten mit profunder Herzinsuffizienz, Tachyarrhythmie, geringem Körpergewicht oder Rechtsherzinsuffizienz erfährt (41).

Blutungskomplikationen treten vermehrt mit potenziertem Letalität auf. Gleichzeitig ist bei diesen Patienten auch der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten erhöht. Beide Faktoren spielen eine große Rolle in der Vorhersage über Sterben und Überleben (*für beide* $p=0,000$). Darauf basierend ist auch der Rang der Wichtigkeit beider Komplikationen in der logistischen Regressionsanalyse. Einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Transfusionsbedarf an Thrombozyten und Mortalität wurden auch in anderen Studien identifiziert. Ein gesteigertes Transfusionsvolumen an Thrombozyten zeigt sich nicht nur in der venovenösen extrakorporalen Unterstützung (93), sondern auch in der venoarteriellen (94). Massive Blutungen erwiesen sich auch in anderen Studien als eines der größten

ernstzunehmenden Probleme (40). Die Studie von Aubron und Kollegen beobachtete das Auftreten von Blutungen, wie sie von der ELSO definiert sind: Transfusionsbedarf von Erythrozyten >2 in 24h, Hämoglobinabfall von >2 g/l in 24h, Interventionsbedarf bei starker Blutung, Blutungen die sich als Hämatothorax, im zentralnervösen System oder retroperitoneal manifestierten. Die Inzidenz lag bei 60% (95). In unserer Studie wurde diese spezifische Betrachtung nicht angewendet. Die Blutungsquellen wurden separat betrachtet und im Gesamten traten Blutungen in 50% der Fälle auf.

Die Assoziation zwischen Versagen der ECMO und erhöhten Laktatwerten wird immer wieder erwähnt. Laktat ist ein etablierter Marker einer akuten physiologischen Desorganisation, ernstzunehmender zellulärer Hypoxie und Dysfunktion, sowie ein Marker für einen ungünstigen Ausgang bei schwerwiegenden Erkrankungen; dazu zählt auch die ECMO (58,61,70,93). In den Ergebnissen der multivariaten Regression präsentierten sich Werte zwischen 8-16 mmol/l, die direkt nach Anschluss der ECMO gemessen wurden, mit einer 2-fach erhöhten Letalität. Höhere Werte (17-24 mmol/l) sind ausnahmslos mit dem Tod verbunden. Eine Bestätigung unserer Werte zeigten auch die Studien von Rastan et al. und Burrell et al. (61,91). Peigh et al. inkludieren Laktatwerte >2 mmol/l in ihrem *simple cardiac ECMO score* als kritischen Wert zur Vorhersage der Mortalität (68). Eine Studie aus München verglich den Einfluss von Laktatwerten vor Insertion und 6h nach Insertion. Vor Insertion unterschieden sich die Laktatlevel zwischen Überlebenden und Verstorbenen nicht. 6h nach Insertion gab es hingegen signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen im Hinblick auf den PH-Wert und die Höhe der Laktatkonzentration. Blutgasanalysen sind daher nicht nur relevant um ECMO-geeignete Patienten zu triagieren, sondern sollen vor allem ein Indikator dafür sein, ob die Patienten die ersten Stunden nach ECMO-Anlage erfolgreich überstanden haben (47). In unserer Studie prägte sich das Auftreten einer Laktatazidose (ab Werten >8 mmol/l) erwartungsgemäß signifikant häufig mit multiplem Organversagen aus ($p=0,000$, $OR=4,526$). Laktat sollte in der intensivmedizinischen Betreuung frequentierter erhoben werden, um ein Multiorganversagen frühzeitig zu detektieren beziehungsweise den Prozess des Organversagens gar nicht erst soweit fortschreiten zu lassen.

Die ECMO wird meistens durch perkutane femorale Kanülierung implantiert. Lokale ernstzunehmende Komplikationen, besonders gehäuft an der Seite der ECMO-Kanülierung, können hierbei auftreten. Frequentiert kommt es zu Ischämien der Beine, Blutungen aus den Kanülen und der Entwicklung eines Kompartmentsyndroms. Zur Verhütung von Ischämien wird daher neben der ECMO-Kanüle auch eine Reperfusionkanüle eingelegt,

die die Perfusion der Extremitäten verbessern soll. Komplikationen in Relation zur peripheren Kanülierung traten nicht signifikant häufig auf. Vaskuläre Komplikationen werden aber von anderen Autoren vermehrt beschrieben (96–98). Komplikationen durch die Insertion kommen vor allem dadurch zustande, dass die Arterien zu klein, geknickt oder arteriosklerotisch obstruiert sind oder durch forcierte Kanülierung eine mögliche Lazeration der Gefäßwände und damit konsekutive retroperitoneale Blutungen entstehen (99). In Übereinstimmung mit der Literatur sind in unserer Studie vaskuläre Komplikationen nicht mit erhöhter Mortalität vergesellschaftet (98). Bedenkt man, dass in unserer Studie 73 Patienten eine vorbeschriebene periphere arteriosklerotische Verschlusskrankheit haben, gibt es bei diesen vorbelasteten Patienten keine signifikante Häufung von vaskulären Komplikationen. Allerdings wird die Dunkelziffer von nicht diagnostizierter peripherer Arteriosklerose durchaus größer sein. Durch prophylaktische Kanülierung der superfiziellen Femoralarterie, die eine antegrade Perfusion ermöglicht, konnten Foley und Kollegen eine vollständige Vermeidung von Beinischämien erzielen. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von distalen Perfusionskathetern (98,100). Demgegenüber stehen Komplikationen, die signifikant mit einer zentralen ECMO assoziiert waren. Blutungen und die Entwicklung eines Hämatothorax waren verstärkt mit zentral aortaler ECMO-Anlage vergesellschaftet ($p=0,01$, $p=0,000$). Ein beachtlicher Unterschied zwischen zentraler und peripherer Kanülierung schlug sich im Hinblick auf das Überleben nieder. Patienten mit zentraler ECMO sind mehrheitlich verstorben. In unserer Analyse verursachte ein neues akutes Nierenversagen, welches folgend einer Nierenersatztherapie bedarf, keine signifikant erhöhte Mortalität, wie es in anderen Studien zuvor berichtet wurde (2,70). Dennoch zeugt ein Chancenverhältnis von 1,359 von einer erhöhten Eventualität, eine Dialysepflicht zu entwickeln. Verstorbene Patienten benötigten im Durchschnitt am ersten Tag der ECMO bereits eine kontinuierliche Nierenersatztherapie, die Überlebenden durchschnittlich erst am zweiten Tag (siehe Tabelle 15). Eine Dialyse reflektiert die Beeinträchtigung der renalen Funktion. Die Dialysepflicht impliziert zum einen, dass der totale kardiale Auswurf noch immer nicht suffizient ist, um eine adäquate renale Perfusion zu gewähren, zum anderen kann es bedeuten, dass der Patient einen schweren renalen Schaden erlitten hat (2).

4.4 Einflussreiche Peri-ECMO Risikofaktoren bezogen auf die Indikation

Die Verteilung der Komplikationen, die sich während der extrakorporalen Unterstützung manifestierten, sind wie die Risikofaktoren prä-ECMO unterschiedlich innerhalb der drei Indikationskategorien verteilt (Tabelle 2). Durch die Distribution der Komplikationen in die drei Indikationskategorien, können Patienten mit individuell unterschiedlicher Priorität intensivmedizinisch überwacht werden.

Patienten postkardiotomie, die auch tendenziell häufiger eine zentralaortale Kanülierung haben, sollten vermehrt auf die Entstehung eines Hämatothorax, Hämato-perikard oder von Blutungen untersucht werden. Hier könnten mit höherer Frequenz Röntgen-Thorax Kontrollen oder sonographische Thoraxinspektionen stattfinden.

Patienten, die einen komplikationsreichen Verlauf nach chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen erlitten, sind aufgrund bereits bestehender infauster Kreislaufverhältnisse tendenziell eher Kandidaten, die ein Multiorganversagen oder ein Leberversagen im intensivmedizinischen Verlauf entwickeln. Bei diesen Patienten könnten Laborkontrollen von z.B. Bilirubin, Transaminasen, Serumkreatinin, GFR, Blutbild und Gerinnungskontrollen mit PTT, Quick und Fibrinogen frequenter erfolgen, um frühzeitig der Ausbildung eines multiplen Organversagens entgegenzusteuern.

Bei Patienten, die im primären kardiogenen Schock eine extrakorporale Unterstützung benötigten und bei simultaner Reanimation via peripherer femoraler Kanülierung an die ECMO angeschlossen wurden, prägten sich im späteren intensivmedizinischen Setting besonders häufig bestimmte Komplikationskonstellationen aus. In diesem Zusammenhang waren ein abdominelles Kompartmentsyndrom, intraabdominelle Blutungen vermutlich durch Lacerationen der Gefäßwände während Insertion, zerebrale Hypoxämien aufgrund extendierter Reanimationsdauer und unzureichender zerebraler Perfusion, intrakranielle Blutungen aufgrund Komplikationen der Antikoagulation oder Ischämien der Extremitäten durch die Kanülierungstechnik mehrheitlich sichtbar. Für diese Patienten wären engmaschigere CT-Kontrollen bei dringendem Verdacht, häufigere Abdomen-Sonographien zum Blutungsausschluss oder mehr Sicht- und Tastuntersuchungen der Extremitäten sinnvoll.

4.5 Langzeitüberleben und Lebensqualität

Derzeit weiß man nur wenig über Langzeitkomplikationen und die Lebensqualität von Patienten, die eine ECMO-Therapie durchlebt haben. Auf der einen Seite gibt es Anekdoten von Fällen, die eine vollständige Genesung geschafft haben, auf der anderen Seite wird von neurologischen Schäden und langzeitneurokognitiven Auffälligkeiten (101,102) sowie von Angst, Depression und posttraumatischen Belastungsstörungen berichtet (60,103,104). Die Langzeitüberlebenden in unserer Studie schildern in 70% eine zurückerlangte Lebensqualität. Dieses Ergebnis kann nur als relativ befriedigend eingestuft werden. Die befragten Patienten berichten zum Teil über eine erfolgreiche Reintegration in ihren Alltag, über mögliche Berufstätigkeit bei den jüngeren und die Möglichkeiten aktiver Freizeitgestaltungen. Die Schattenseite des Überlebens nach ECMO-Therapie ist jedoch nicht zu leugnen: Bestehende gesundheitsbezogene Einschränkungen, Depressionen und emotionale Instabilität. Einzelfälle in unserer Studie sind Patienten im Wachkoma oder der Verlust von mehreren Extremitäten(teilen). Durch Befragung der Überlebenden kann ein Eindruck von belastenden Langzeitschäden gewonnen werden. Diese Erkenntnisse sollten in der frühen medizinischen Versorgung berücksichtigt werden, sodass eine Progredienz der Beschwerden oder das spätere Auftreten durch frühe chirurgische/medizinische Interventionen, psychosoziale Betreuung und rehabilitative Maßnahmen verhindert werden können. Obwohl unsere Anzahl von 45 Langzeitüberlebenden höher ist als andere Berichte in der Literatur (53), reicht dieser Eindruck nicht aus, um definitive Schlussfolgerungen daraus zu ziehen. Es ist wichtig diesen Patienten eine umfangreiche Nachbetreuung in medizinischer und psychosozialer Hinsicht sowie Hilfestellung in der Alltagserleichterung und pflegerischen Maßnahmen anzubieten. Eine Langzeitevaluation nach ECMO-Therapie ist ebenso erforderlich wie die Ergründung der Risikofaktoren. Letztendlich sollte das reine Überleben nicht Ziel der Therapie sein.

Das Langzeitüberleben ähnlicher Studien rangiert in der Literatur zwischen 18% und 48% (54,56,61,67,105–108). Die Unterschiede sind in den verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien begründet. Einige Studien fokussierten sich ausschließlich auf moribunde Patienten oder Patienten postkardiotomie, die aber generell ein schlechteres Gesamtüberleben erzielen (43,54,67). Andere Studien inkludieren Patienten, bei denen ein *Weaning* grundsätzlich nicht erreichbar sein wird, wohingegen zum Beispiel Burrell und Kollegen solche Patienten ausnahmslos in ihrer Betrachtung exkludieren (61).

In unserer Studie galten nach Abschluss der Datenerhebung 23% der Patienten als Überlebende. Im Follow-up reduzierte sich dieses Ergebnis auf nur 18,7%. In Düsseldorf gibt es bislang auch keine Ausschlusskriterien und jedem potentiellen ECMO-Kandidaten wird diese Therapie auch zugeführt.

5. Schlussfolgerung

Unsere Studie bietet eine große Patientenkohorte in einem kurzen Zeitraum von nur zwei Jahren. Die Ergebnisse sind mit anderen Publikationen konform und betonen die Wichtigkeit von Risikofaktoren, die vor ECMO-Insertion sorgfältig und kritisch bewertet werden sollten. Mithilfe der Unterteilung in die Indikationskategorien Postkardiotomieversagen, post-Chirurgie in anderen Fachgebieten und ECMO als Erstmaßnahme wird dem Kliniker die Beurteilung der Patienten erleichtert. Patienten mit terminaler onkologischer Erkrankung sind für ein Versterben nach ECMO hoch gefährdet. Eine ECMO sollte hier entweder als Kontraindikation überlegt werden oder nur bei individuell abschätzbarem Erfolg zum Einsatz kommen. In der Literatur werden terminale maligne Tumorerkrankungen allerdings zum Teil längst als führendes Ausschlusskriterium gehandhabt (62,64,66,80,81,109–111). Gleiches betrifft Patienten nach extendierter Reanimation oder mit beginnendem Multiorganversagen. ECMO-CRP sollte nur dann eingesetzt werden, wenn es eine begründete Erwartung für den Patientennutzen gibt und nicht, weil es eine Routineintervention für jeden Kasus eines kardialen Arrests darstellt (25). Von einer ECMO-Implantation sollte Abstand genommen werden, wenn es für den Patienten weder eine Aussicht auf eine myokardiale Rekonvaleszenz, noch auf eine Überbrückungsmöglichkeit gibt.

Ein niedriger MELD-Score zeigte in unserer Analyse ein besseres Überleben, als ein hoher. Trotzdem ist die Interaktion von Leberwerten, MELD-Score und kardialen Versagen bisher nicht transparent und fassbar. Es bleibt unklar, ob sie als wirklich nützliche Prädiktoren herangezogen werden können, oder ob die Relation nur eine logische Konsequenz des kardialen Versagens darstellt.

Ungeachtet der inhärenten Komplikationen ermöglicht die ECMO eine schnelle Wiederherstellung der Zirkulation nach kardialer Chirurgie oder aktiver Reanimation. Zusätzlich kann sie bei nahezu allen Patientengruppen und in allen klinischen Szenarien angewendet werden, ist kostensparend, bietet verschiedene Kanülierungsoptionen und sichert Herz- und Lungenfunktion (91). Das Argument der Kostenersparnis greift hingegen nicht

mehr, seitdem die ECMO unkontrolliert zur Therapie des kardiogenen Schocks genutzt wird und damit Krankenhauskosten und Ressourcenkonsum steigert, bei weiterhin bestehender hoher Letalität (40-75%), wie in vorherigen Studien berichtet wurde (53,114). Die Anwendung der ECMO wird zukünftig auch weiter steigen und den Kliniker mit zunehmenden komplexen und heiklen ethischen Herausforderungen konfrontieren. Daher ist es wichtig, dass die Weisheit, mit der die ECMO eingesetzt wird, mit den Entwicklungen in ihrer Verwendung Schritt halten kann (25). Um in Zukunft also die Möglichkeiten der extrakorporalen Membranoxygenierung voll ausschöpfen zu können, müssen irgendwann Konsequenzen aus dem Erfahrungsschatz klinischer Analysen gezogen werden, sodass den Patienten die Therapie zukommt, die wirklich davon profitieren werden.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation) Support in Critically Ill Adult Patients. *Heart Lung Circ.* **2008**;17, Supplement 4:S41–7.
2. Lan C, Tsai P-R, Chen Y-S, Ko W-J. Prognostic factors for adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support--a 14-year experience at a medical center. *Artif Organs.* Februar **2010**;34(2):E59-64.
3. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J Intensive Care Med.* Oktober **2004**;19(5):243–58.
4. Blatchford JW. Ludwig Rehn: the first successful cardiorrhaphy. *Ann Thorac Surg.* Mai **1985**;39(5):492–5.
5. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA. General Hypothermia for Experimental Intracardiac Surgery. *Ann Surg.* September **1950**;132(3):531–7.
6. Naef AP. The mid-century revolution in thoracic and cardiovascular surgery: Part 6. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 12. Januar **2004**;3(4):535–41.
7. Gibbon JH, Miller BJ, Dobell AR, Engell HC, Voigt GB. The closure of interventricular septal defects in dogs during open cardiotomy with the maintenance of the cardiorespiratory functions by a pump-oxygenator. *J Thorac Surg.* September **1954**;28(3):235–40.
8. Alain Vuylsteke, Daniel Brodie, Alain Combes, Giles Peek, Jo-anne Fowles. ECMO in the Adult Patient [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press, Seite 2; **2017**.
9. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators*. *Anaesthesia.* 1. Oktober **2006**;61(10):984–95.
10. Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* **1992**. Oktober 2005;51(5):487–9.
11. Clowes GH, Hopkins AL, Neville WE. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thorac Surg.* November **1956**;32(5):630–7.
12. Kammermeyer K. Silicone Rubber as a Selective Barrier. *Ind Eng Chem.* 1. Oktober **1957**;49(10):1685–6.
13. Kolobow T, Zapol W, Pierce JE, Keeley AF, Replogle RL, Haller A. Partial extracorporeal gas exchange in alert newborn lambs with a membrane artificial lung perfused via an A-V shunt for periods up to 96 hours. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs.* **1968**;14:328–34.
14. Kolobow T, Bowman RL. Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart-lung. *Trans - Am Soc Artif Intern Organs.* **1963**;9:238–43.
15. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JB. Elective cardiac arrest. *Lancet Lond Engl.* 2. Juli **1955**;269(6879):21–2.
16. Bretschneider HJ. [SURVIVAL TIME AND RECUPERATIVE TIME OF THE HEART IN NORMOTHERMIA AND HYPOTHERMIA]. *Verhandlungen Dtsch Ges Für Kreislaufforsch.* **1964**;30:11–34.

17. Jynge P, Hearse DJ, Feuvray D, Mahalu W, Canković-Darracott S, O'Brien K, u. a. The St. Thomas' hospital cardioplegic solution: a characterization in two species. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl.* **1981**;30:1–28.
18. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. Cardioprotection during cardiac surgery. *Cardiovasc Res.* 1. Mai **2012**;94(2):253–65.
19. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, u. a. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 23. März **1972**;286(12):629–34.
20. Mattox KL, Beall AC. Resuscitation of the moribund patient using portable cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* November **1976**;22(5):436–42.
21. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anestesiol.* Juli **2010**;76(7):534–40.
22. Arlt M, Philipp A, Voelkel S, Camboni D, Rupprecht L, Graf B-M, u. a. Hand-held mini-mised extracorporeal membrane oxygenation: a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock. *Eur J Cardiothorac Surg.* 9. Januar **2011**;40(3):689–94.
23. Arlt M, Philipp A, Zimmermann M, Voelkel S, Hilker M, Hobbhahn J, u. a. First experiences with a new miniaturised life support system for mobile percutaneous cardiopulmonary bypass. *Resuscitation.* Juni **2008**;77(3):345–50.
24. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, ELSO Registry. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. Juni **2013**;59(3):202–10.
25. Abrams DC, Prager K, Blinderman CD, Burkart KM, Brodie D. Ethical dilemmas encountered with the use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Chest.* April **2014**;145(4):876–82.
26. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. Februar **2005**;51(1):4–10.
27. *European Heart Journal.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure **2012.** (33):1787–847.
28. Uta C. Hoppe, Michael Böhm, Peter Hanrath, Heyo K.Kroemer, Ady Osterspey, Achim A. Schmaltz, u. a. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR KARDIOLOGIE–HERZ- UND KREISLAUFFORSCHUNG e.V. German Cardiac Society.
29. Bauriedel, Gerhard; Skowasch, Dirk; Lüderitz, Berndt. DÄ Print: Zertifizierte medizinische Fortbildung: Die chronische Herzinsuffizienz [Internet]. **2005**
30. Böhm M. Herzinsuffizienz: 55 Tabellen. Georg Thieme Verlag; **2000.** 176 S.
31. Jan C. Behrends, Josef Bischofberger, Rainer Deutzmann, Heimo Ehmke, Stephan Frings, Stephan Grissmer, Markus Hoth, Armin Kurtz, Jens Leipziger, Frank Müller, Claudia Pedian, Jens Rettig, Charlotte Wagner, Erhard Wischmeyer. *Physiologie.* 2. Aufl. Thieme, S. 157-158, 2. Auflage; S. 158. (MLP Duale Reihe).
32. Veronika Sagmeister. *Kardiologie.* 4. Aufl. München: Elsevier Urban & Fischer, 4. Auflage, S. 120-122, 126-127; **2016.** (Basics).

33. von Segesser LK. Cardiopulmonary support and extracorporeal membrane oxygenation for cardiac assist. *Ann Thorac Surg.* August **1999**;68(2):672–7.
34. Mielck F, Quintel M. Extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* Februar **2005**;11(1):87–93.
35. Rastan, A. J., & Doll, N. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. 2003. Aufl. Darmstadt: Steinkopff; **2003**. Seiten 12-14.
36. Misoph M, Reents W, Babin-Ebell J. Ist die Zentrifugalpumpe der konventionellen Rollerpumpe im klinischen Einsatz überlegen? **2001**;3–9.
37. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Astras G, Triantafillou K, Papadakis E, u. a. A prospective, double-blind study on the efficacy of the bioline surface-heparinized extracorporeal perfusion circuit. *Ann Thorac Surg.* Juli **2003**;76(1):129–35.
38. Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* September **1999**;16(3):342–50.
39. von Segesser LK. Safety and efficacy of heparin-bonded surfaces in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Februar **2001**;121(2):200–1.
40. Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, u. a. Back from Irreversibility: Extracorporeal Life Support for Prolonged Cardiac Arrest. *Ann Thorac Surg.* Januar **2005**;79(1):178–83.
41. Ko W-J, Lin C-Y, Chen RJ, Wang S-S, Lin F-Y, Chen Y-S. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* Februar **2002**;73(2):538–45.
42. Magovern Jr GJ, Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the allegheny experience. *Ann Thorac Surg.* August **1999**;68(2):655–61.
43. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, u. a. When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg.* Januar **2001**;71(1):210–4.
44. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, u. a. Early institution of mechanical support improves outcomes in primary cardiac allograft failure. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* Dezember **2005**;24(12):2037–42.
45. Beiras-Fernandez A, Deutsch M-A, Kainzinger S, Kaczmarek I, Sodian R, Ueberfuhr P, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation in 108 patients with low cardiac output – a single-center experience. *Int J Artif Organs.* **2011**;34(4):365–73.
46. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg.* Dezember **2004**;19(6):481–8.
47. Guenther SPW, Brunner S, Born F, Fischer M, Schramm R, Pichlmaier M, u. a. When all else fails: extracorporeal life support in therapy-refractory cardiogenic shock. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* März **2016**;49(3):802–9.

48. (SRLF) C français de réanimation cardiopulmonaire (CFRC) Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar) Société française de cardiologie (SFC) Société française de chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (SFCTCV) Société française de médecine d'urgence (SFMU) Société française de pédiatrie (SFP)–Groupe francophone de réanimation et d'urgence pédiatriques (GFRUP) Société française de perfusion (SOFRAPERF) Société de réanimation de langue française. Guidelines for indications for the use of extracorporeal life support in refractory cardiac arrest. *Ann Fr Anesth Réanimation*. Februar **2009**;28(2):187–90.
49. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, Raux M, Leprince P, Riou B, u. a. Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Crit Care*. **2011**;15(1):R29.
50. Riggs KR, Becker LB, Sugarman J. Ethics in the use of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults. *Resuscitation*. Juni **2015**;91:73–5.
51. Ferguson TB, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL, STS National Database Committee. A decade of change--risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg*. Februar **2002**;73(2):480-489; discussion 489-490.
52. Roth C, Schrutka L, Binder C, Kriechbaumer L, Heinz G, Lang IM, u. a. Liver function predicts survival in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation following cardiovascular surgery. *Crit Care Lond Engl*. 11. März **2016**;20:57.
53. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, u. a. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock*: *Crit Care Med*. Mai **2008**;36(5):1404–11.
54. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucarius J, Krämer K, Schmitt DV, u. a. Five-Year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. Januar **2004**;77(1):151–7.
55. Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH. The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. März **2001**;71(3 Suppl):S77-81; discussion S82-85.
56. Smith C, Bellomo R, Raman JS, Matalanis G, Rosalion A, Buckmaster J, u. a. An extracorporeal membrane oxygenation-based approach to cardiogenic shock in an older population. *Ann Thorac Surg*. Mai **2001**;71(5):1421–7.
57. Smedira NG, Blackstone EH. Postcardiotomy mechanical support: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg*. März **2001**;71(3 Suppl):S60-66; discussion S82-85.
58. Bakhtiary F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, u. a. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: Clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Februar **2008**;135(2):382–8.
59. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, u. a. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016: *ASAIO J*. **2017**;63(1):60–7.
60. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department:

- history, current applications, and future directions. *Crit Care Lond Engl*. 17. Dezember **2015**;19:431.
61. Burrell AJC, Pellegrino VA, Wolfe R, Wong WK, Cooper DJ, Kaye DM, u. a. Long-term survival of adults with cardiogenic shock after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care*. Oktober **2015**;30(5):949–56.
 62. Pozzi M, Koffel C, Armoiry X, Pavlakovic I, Neidecker J, Prieur C, u. a. Extracorporeal life support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: Should we still fight for? A single-centre, 5-year experience. *Int J Cardiol*. 1. Februar **2016**;204:70–6.
 63. Schmidt M, Bréchet N, Combes A. Ten situations in which ECMO is unlikely to be successful. *Intensive Care Med*. Mai **2016**;42(5):750–2.
 64. Maekawa K, Tanno K, Hase M, Mori K, Asai Y. Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin: A Propensity-Matched Study and Predictor Analysis*. *Crit Care Med*. Mai **2013**;41(5):1186–96.
 65. Gaffney AM, Wildhirt SM, Griffin MJ, Annich GM, Radomski MW. Extracorporeal life support. *BMJ*. 2. November 2010;341:c5317.
 66. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Fischer-Rasokat U, Willmer M, van Linden A, u. a. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol*. September **2013**;102(9):661–9.
 67. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, u. a. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: Survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Juli **2001**;122(1):92–102.
 68. Peigh G, Cavarocchi N, Keith SW, Hirose H. Simple new risk score model for adult cardiac extracorporeal membrane oxygenation: simple cardiac ECMO score. *J Surg Res*. Oktober **2015**;198(2):273–9.
 69. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N, u. a. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med*. 29. Januar **2016**;42(3):370–8.
 70. Kumar TKS, Zurakowski D, Dalton H, Talwar S, Allard-Picou A, Duebener LF, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: Factors influencing outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. August **2010**;140(2):330–336.e2.
 71. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiopulmonary Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 1. Juli **2014**;63(25, Part A):2769–78.
 72. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Mendiratta P, Prodhan P, Rycus P, u. a. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *Ann Thorac Surg*. 26. Januar **2017**;
 73. Saito S, Nakatani T, Kobayashi J, Tagusari O, Bando K, Niwaya K, u. a. Is Extracorporeal Life Support Contraindicated in Elderly Patients? *Ann Thorac Surg*. Januar **2007**;83(1):140–5.

74. Radakovic D, Leistner M, Schimmer C, Gietzen C, Bening C, Sayed S, u. a. Is Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock Contraindicated in Patients over 75? *Thorac Cardiovasc Surg.* Januar **2017**;65(S 01):OP81.
75. Krapf C, Ruttman-Ulmer E, Schachner T, Bonaros N, Kilo J, Grimm M, u. a. Post-Cardiotomy-ECMO Support in the Elderly Is Justified. *Thorac Cardiovasc Surg.* Januar **2017**;65(S 01):OP83.
76. Papadopoulos N, Marinos S, Ahmad AE-S, Keller H, Meybohm P, Zacharowski K, u. a. Risk factors associated with adverse outcome following extracorporeal life support: analysis from 360 consecutive patients. *Perfusion.* 1. Mai **2015**;30(4):284–90.
77. Lorusso R. Predictors of survival in VA-ECMO: Whom should we cannulate? *Qatar Med J.* 14. Februar **2017**;2017:22.
78. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou Y-B, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery: contemporary analysis of 31 Midwestern hospitals. *Circulation.* 30. August **2005**;112(9 Suppl):I323-327.
79. King KM, Ghali WA, Faris PD, Curtis MJ, Galbraith PD, Graham MM, u. a. Sex differences in outcomes after cardiac catheterization: effect modification by treatment strategy and time. *JAMA.* 10. März **2004**;291(10):1220–5.
80. Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S, u. a. Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation.* August **2010**;81(8):968–73.
81. Haneya A, Philipp A, Diez C, Schopka S, Bein T, Zimmermann M, u. a. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-post-cardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation.* November **2012**;83(11):1331–7.
82. Extracorporeal life support organization, <http://www.else.org/Home.aspx>, 2013. ELSO Guidelines for Adult Cardiac Failure v1.3.
83. Beckmann A, Benk C, Beyersdorf F, Haimerl G, Merkle F, Mestres C, u. a. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* September **2011**;40(3):676–80.
84. Lin C-Y, Tsai F-C, Tian Y-C, Jenq C-C, Chen Y-C, Fang J-T, u. a. Evaluation of Outcome Scoring Systems for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* Oktober **2007**;84(4):1256–62.
85. Bonde P, Ku NC, Genovese EA, Bermudez CA, Bhama JK, Ciarleglio MM, u. a. Model for end-stage liver disease score predicts adverse events related to ventricular assist device therapy. *Ann Thorac Surg.* Mai **2012**;93(5):1541-1547; discussion 1547-1548.
86. Maxhera B, Albert A, Ansari E, Godehardt E, Lichtenberg A, Saeed D. Survival predictors in ventricular assist device patients with prior extracorporeal life support: selecting appropriate candidates. *Artif Organs.* September **2014**;38(9):727–32.
87. Saeed D, Abdeen M, Albert A, Maxhera B, Boeken U, Westenfeld R, u. a. MELD Score is the Most Important Variable Predicting Outcome in Patients Receiving Long-term Ventricular Assist Device after Extracorporeal Life Support. *Thorac Cardiovasc Surg.* Januar **2016**;64(S 01):OP25.

88. Questions & Answers for Transplant Candidates About MELD and PELD, United Network for Organ Sharing.
89. Byku M, Piotrowski R, Itoh A, Larue SJ, Vader JM, Holley CL, u. a. Pre-Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) MELD Score May Predict Meaningful Survival. *J Heart Lung Transplant*. 1. April **2016**;35(4):S380–1.
90. Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Naruke T, u. a. Prognostic significance of increased serum bilirubin levels coincident with cardiac decompensation in chronic heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. März **2008**;72(3):364–9.
91. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, u. a. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Februar **2010**;139(2):302–311.e1.
92. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care*. **2017**;21:45.
93. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, u. a. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care*. **2013**;17(2):R73.
94. Hsu P-S, Chen J-L, Hong G-J, Tsai Y-T, Lin C-Y, Lee C-Y, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. Februar **2010**;37(2):328–33.
95. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, u. a. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 6. Oktober **2016**;6(1):97.
96. Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, Entwistle JWC. The Impact of Vascular Complications on Survival of Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. Mai **2016**;101(5):1729–34.
97. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, Patel J, Arabia F, Moriguchi J, u. a. Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treatment of Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest: A Meta-Analysis of 1,866 Adult Patients. *Ann Thorac Surg*. Februar **2014**;97(2):610–6.
98. Bisdas T, Beutel G, Warnecke G, Hoepfer MM, Kuehn C, Haverich A, u. a. Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support. *Ann Thorac Surg*. August **2011**;92(2):626–31.
99. Schmid C, Philipp A, Mueller T, Hilker M. Extracorporeal life support - systems, indications, and limitations. *Thorac Cardiovasc Surg*. Dezember **2009**;57(8):449–54.
100. Foley PJ, Morris RJ, Woo EY, Acker MA, Wang GJ, Fairman RM, u. a. Limb ischemia during femoral cannulation for cardiopulmonary support. *J Vasc Surg*. Oktober **2010**;52(4):850–3.
101. Risnes I, Wagner K, Nome T, Sundet K, Jensen J, Hynås IA, u. a. Cerebral outcome in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. April **2006**;81(4):1401–6.

102. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Schears GJ, Wijidicks EFM. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol.* Dezember **2011**;68(12):1543–9.
103. Schmidt M, Zogheib E, Rozé H, Repesse X, Lebreton G, Luyt C-E, u. a. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* Oktober **2013**;39(10):1704–13.
104. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun A-L, u. a. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest.* September **2012**;142(3):583–92.
105. Distelmaier K, Niessner A, Haider D, Lang IM, Heinz G, Maurer G, u. a. Long-term mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease following extracorporeal membrane oxygenation for cardiac assist after cardiovascular surgery. *Intensive Care Med.* 1. August **2013**;39(8):1444–51.
106. Haft JW, Pagani FD, Romano MA, Leventhal CL, Dyke DB, Matthews JC. Short- and Long-Term Survival of Patients Transferred to a Tertiary Care Center on Temporary Extracorporeal Circulatory Support. *Ann Thorac Surg.* September **2009**;88(3):711–8.
107. Bermudez CA, Rocha RV, Toyoda Y, Zaldonis D, Sappington PL, Mulukutla S, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation for advanced refractory shock in acute and chronic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* Dezember **2011**;92(6):2125–31.
108. Chang W-W, Tsai F-C, Tsai T-Y, Chang C-H, Jenq C-C, Chang M-Y, u. a. Predictors of mortality in patients successfully weaned from extracorporeal membrane oxygenation. *PloS One.* **2012**;7(8):e42687.
109. Avalli L, Maggioni E, Formica F, Redaelli G, Migliari M, Scanziani M, u. a. Favourable survival of in-hospital compared to out-of-hospital refractory cardiac arrest patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: an Italian tertiary care centre experience. *Resuscitation.* Mai **2012**;83(5):579–83.
110. Wang C-H, Chou N-K, Becker LB, Lin J-W, Yu H-Y, Chi N-H, u. a. Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest--a comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* September **2014**;85(9):1219–24.
111. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, u. a. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation.* Januar **2015**;86:88–94.
112. Nichol G, Karmy-Jones R, Salerno C, Cantore L, Becker L. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation.* September **2006**;70(3):381–94.

7. Anhang

Fragebogen: Zutreffendes ist einzukreisen und/oder zu unterstreichen

Patient:

Geburtsdatum:

Zeitpunkt und Grund des Aufenthalts:

Todesdatum:

Todesursache:

NYHA: Wie würden Sie Ihre Belastbarkeit beurteilen, fühlen Sie sich in Ihrem Alltag eingeschränkt oder haben Sie Luftnot?

1: Keine Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit.

2: Körperliche Leistungsfähigkeit leicht eingeschränkt, Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung, keine Beschwerden in Ruhe. z.B. starke Anstrengungen wie ununterbrochenes Treppensteigen.

3: Körperliche Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt, Beschwerden bereits bei geringer körperlicher Belastung, noch keine Beschwerden in Ruhe, z.B. fällt bereits das Steigen einer Etage oder längeres Gehen in der Ebene schwer?

4: Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und auch in Ruhe, Bettlägerigkeit.

Können Sie sich noch daran erinnern, wie ihre Belastbarkeit vor der Op war?

Medizinische Aspekte

Sind bei Ihnen Herzrhythmusstörungen bekannt?

Ja **Nein**

Wenn ja, sind Sie ärztlicher Behandlung?

Ja **Nein**

Haben Sie weitere gesundheitliche Probleme?

Ja **Nein**

(falls Patient welche auflistet)

Soziale Rehabilitation

Sind Sie mit Ihrer Lebensqualität zufrieden?

Ja ***Nein***

Wenn nein, inwiefern sind Sie eingeschränkt?

Fühlen Sie sich in Ihrem Alltag wieder sozial integriert?

Ja ***Nein***

Sind Sie zurzeit berufstätig?

Ja ***Nein***

Gehen Sie Hobbys oder anderen regelmäßigen Freizeitaktivitäten nach?

Ja ***Nein***

Sind Sie zufrieden mit Ihrem Leben oder sind bei Ihnen Stimmungsschwankungen oder Depressionen aufgetreten, auch kurzzeitig mal?

Ja ***Nein***

8. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Indikationen.....	25
Abb. 2: Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (mit MELD-Score)	45
Abb. 3: Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (mit MELD-Score)	47
Abb. 4: Prä-ECMO Vorhersagemodell: Vergleich MELD-Score (ohne MELD-Score).....	49
Abb. 5: Peri-ECMO Vorhersagemodell: Komplikationen.....	52
Abb. 6: Kaplan-Meier-Überlebenskurve.	53
Abb. 7: Schrittweise Übersicht über die Herzunterstützungssysteme.....	55
Tabelle 1: Technische und demographische Daten	24
Tabelle 2: Indikationen zur ECMO-Insertion.....	25
Tabelle 3: Geschlecht und Outcome.....	26
Tabelle 4: Komorbiditäten	28
Tabelle 5: Akute Beeinträchtigungen zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation	28
Tabelle 6: Reanimationsdauer in Bezug auf das Überleben	29
Tabelle 7: Reanimationsdauer im Bezug auf die Entwöhnung von der ECMO.....	30
Tabelle 8: MELD-Score in Beziehung zum Überleben	31
Tabelle 9: vorausgegangene Operationen.....	32
Tabelle 10: Risikofaktoren der ECMO als Erstmaßnahme bei kardialem Versagen.....	32
Tabelle 11: Risikofaktoren der ECMO nach chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen	33
Tabelle 12: Risikofaktoren der ECMO Postkardiotomie.....	34
Tabelle 13: Einfluss der Unterstützungsdauer auf das Überleben	35
Tabelle 14: Einfluss der Unterstützungsdauer auf die Entwöhnung von der ECMO	35
Tabelle 15: Komplikationen während der Unterstützungsperiode.....	37
Tabelle 16: Komplikationen entsprechend der Kanülierung. Unterstrichen hervorgehobene Werte stellen eine erhöhte Chance dar. Das odds ratio war >1	39
Tabelle 17: Relation zwischen dem Überleben und der Höhe der Laktatwerte	39
Tabelle 18: Menge transfundierter Blutprodukte.....	40
Tabelle 19: Relation Transfusionsbedarf und Überleben.....	40
Tabelle 20: Komplikationen nach Erstmaßnahme bei kardialem Versagen.....	41
Tabelle 21: Komplikationen nach chirurgischen Eingriffen in anderen Fachdisziplinen.....	41
Tabelle 22: Komplikationen Postkardiotomie	41
Tabelle 23: Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium	43
Tabelle 24: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse.....	44

Tabelle 25: Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium	46
Tabelle 26: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse	47
Tabelle 27: Schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium	48
Tabelle 28: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse	49
Tabelle 29: schrittweise Rückwärts-Selektion basierend auf dem Akaike Informationskriterium	51
Tabelle 30: Vierfeldertafel angewandt auf die Regressionsanalyse	51
Tabelle 31: Ergebnisse der Umfrage zur Lebensqualität	54
Tabelle 32: Überblick ECMO und HTX	55

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Hans-Michael Klein für die Überlassung des Themas, die fachliche Unterstützung bei Planung, Durchführung und Anfertigung der schriftlichen Promotionsarbeit, sowie die Möglichkeit zur Teilnahme an einem Kongress bedanken. Als mein gleichzeitiger Betreuer bin ich dankbar für sein Engagement und die stetige hilfreiche Beratung.

Außerdem geht mein herzlicher Dank an das Team der Kardiotechnik für die Überlassung einer umfangreichen ECMO-Datenbank.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, die für die Korrektur dieser Dissertation viel Motivation und Engagement bewiesen hat. Ich danke euch von ganzem Herzen, dass ihr mich stets in allen Phasen meiner Ausbildung und während meines langen Studienwegs unentwegt unterstützt habt.

Danke!