

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

***Outcome* nach mobiler ECLS-Therapie**
-
Das Düsseldorfer *extracorporeal life support* Netzwerk

Dissertation

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

vorgelegt von

Maximilian Robert Richter

2022

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Hug Aubin

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Olaf Picker

Für Bine

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Aubin, H., Petrov, G., Dalyanoglu, H., Saeed, D., Akhyari, P., Paprotny, G., **Richter, M.**, Kindgen-Milles, D., Albert, A., Lichtenberg, A., *A SupraInstitutional Network for Remote Extracorporeal Life Support. A Retrospective Cohort Study. JACC Heart Fail.* **4**, (2016).

Aubin, H., Petrov, G., Dalyanoglu, H., **Richter, M.**, Saeed, D., Akhyari, P., Kindgen-Milles, D., Albert, A., Lichtenberg, A., Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network—Outcome of 160 consecutively treated patients. *Resuscitation* **121**, 151–157 (2017).

I Zusammenfassung

Das Herz-/Kreislaufversagen ist in den alternden Gesellschaften mit westlichem Lebensstil eine der häufigsten Todesursachen. Patienten, die nach Ausschöpfung der maximalen konventionellen Therapie keine Überlebenschance haben, können als *Ultima Ratio* Maßnahme von der Therapie mit extrakorporalen Herz-/Kreislaufunterstützungssystemen (ECLS) profitieren. Aufgrund großer logistischer, personeller und struktureller Herausforderungen bleibt dies jedoch häufig Patienten von maximalversorgenden Kliniken vorbehalten.

Das Düsseldorfer ECLS-Netzwerk ist ein im Jahr 2011 von der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf gegründetes, regionales Netzwerk, in welchem Patienten mit therapierefraktärem Herz-/Kreislaufversagen mittels mobiler, mechanischer Herz-/Kreislaufunterstützung durch ECLS-Systeme behandelt werden. In dieser Arbeit wird der erfolgreiche Aufbau sowie die Funktionsweise des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes beschrieben und die Einflussfaktoren auf das Überleben der ersten 160 behandelten Patienten zwischen Juli 2011 und Oktober 2015 untersucht.

Trotz wahrscheinlich infauster Prognose der Patienten, konnte mittels mobiler ECLS-Versorgung eine Überlebensrate von 37% bis zur primären, stationären Entlassung (31% bis *Follow-up* nach im Mittel 1,74 Jahren) sowie ein hervorragendes neurologisches Outcome erreicht werden (97% der Patienten mit mRS1-3). Die Distanz zum Einsatzort ($p = 0,420$) und die Durchführung einer CPR während der Implantation ($p = 0,498$), hatten keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Die mediane CPR-Dauer während der Implantation betrug 30 Minuten und hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (45 versus 20 Minuten, $p = 0,034$). Laborparameter mit prognostischem Wert waren Lactat ($p < 0,001$) und NSE ($p = 0,002$). *Outcome*-relevante Komplikationen waren die Darmischämie ($p = 0,013$), der dialysepflichtige Nierenschaden ($p < 0,001$) und die ischämische Hepatitis ($p = 0,031$). Eine gefäßchirurgische Intervention war bei 31% der Patienten notwendig und hatte einen statistisch signifikanten negativen Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p = 0,038$).

Das hier vorgestellte Düsseldorfer ECLS-Netzwerk kann künftig Vorbild für weitere mobile ECLS-Programme mit regionaler Ausrichtung sein und so die ECLS-Therapie einem größeren Patientenkollektiv ermöglichen. Ob Einschlusskriterien zukünftig durch randomisierte, kontrollierte Studien besser definiert werden können, um die Überlebensrate und das funktionelle *Outcome* der behandelten Patienten noch weiter zu verbessern, ist vor dem ethischen Hintergrund einer Notfalltherapie fraglich.

I Abstract

Circulatory failure is one of the most common causes of death in aging societies with a western lifestyle. Patients who have no chance of survival after exhausting the maximum conventional therapy can benefit from therapy with extracorporeal life support systems (ECLS) as a last resort. However, due to the big logistical, personnel and structural challenges, this is often reserved for patients in hospitals with maximum care.

The Düsseldorf ECLS network is a regional network founded in 2011 by the Department of Cardiac Surgery, University of Düsseldorf, in which patients with therapy-refractory circulatory failure are treated using mobile, mechanical life support via ECLS. In this thesis, the successful structure and functioning of the Düsseldorf ECLS network is described and the influencing factors on the survival of the first 160 patients treated between July 2011 and October 2015 were examined.

Despite the likely poor prognosis, a survival rate of 37% to primary discharge (31% to follow-up after 1,74 years) and an excellent neurological outcome could be achieved (97% of the patients with mRS1-3) via ECLS treatment. The distance to the implantation site ($p = 0.420$) and the performance of CPR during implantation ($p = 0.498$) had no effect on the patient's survival. The median CPR duration during implantation was 30 minutes and had a significant impact on the patient's survival (45 versus 20 minutes, $p = 0.034$). Laboratory parameters with a prognostic value were lactate ($p < 0.001$) and NSE ($p = 0.002$). Outcome-relevant complications were mesenteric ischemia ($p = 0.013$), kidney damage requiring dialysis ($p < 0.001$), and shock liver ($p = 0.031$). A vascular surgical intervention was necessary in 31% of the patients and had a statistically significant negative influence on the patient's survival ($p = 0.038$).

The Düsseldorf ECLS network presented here can serve as a model for further mobile ECLS programs on a regional scale and thus enable ECLS therapy to a larger group of patients. In order to further improve the survival rate and the functional outcome of the treated patients, inclusion criteria should be better defined in the future. Given the ethical background of emergency therapy, it is questionable whether these inclusion criteria can be better defined through randomized controlled studies.

II Abkürzungsverzeichnis

a	Lebensjahre
Abb.	Abbildung
ACT	Aktivierte (Blut-)Gerinnungszeit, <i>activated clotting time</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ALS	<i>advanced life support</i>
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Akutes Lungenversagen, <i>acute respiratory distress syndrome</i>
Art _{mean}	arterieller Mitteldruck
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CABG	Koronararterien-Bypass, <i>coronary artery bypass graft</i>
CARES	<i>Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival</i>
CHEER	<i>mechanical CPR, Hypothermia, ECMO and Early Reperfusion</i>
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPB	<i>cardiopulmonary bypass</i>
CPC	<i>Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories Scores</i>
CPR	kardiopulmonale Reanimation
d	Tage
GRC	Deutscher Rat für Wiederbelebung, <i>german resuscitation council</i>
DELSN	Düsseldorfer <i>extracorporeal life support</i> Netzwerk
DRK	Deutsches Rotes Kreuz
ECLS	<i>extracorporeal life support</i>
ECMO	<i>extracorporeal membrane oxygenation</i>
eCPR	erweiterte kardiopulmonale Reanimation
ELSO	<i>extracorporeal life support organisation</i>
ENCOURAGE	<i>prEdiction of Cardiogenic shock OUtcome foR AMI patients salvaGed by VA-ECMO</i>
ERC	<i>european resuscitation council</i>
et al.	und Andere, et alia
HITS	Herzbeutelamponade, Intoxikation, Thromboembolie, Spannungspneumothorax
HLM	Herz-Lungen-Maschine
hsTnT	hoch sensitives Troponin T
HTX	Herztransplantation
IBM	<i>International Business Machines Corporation</i>
IE	internationale Einheiten
IHCA	<i>in-hospital cardiac arrest</i>
KI	Konfidenzintervall
km	Kilometer
km ²	Quadratkilometer
KOF	Körperoberfläche
LDH	L-Lactatdehydrogenase
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
dl	Deziliter
min	Minute
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
l	Liter
mRS	<i>modified Rankin Scale</i>
n	Anzahl
n.v.	nicht verfügbar
ng	Nanogramm
NSE	Neuronenspezifische Enolase
O ₂	Sauerstoff
OHCA	<i>out-of-hospital cardiac arrest</i>
p	Signifikanzniveau
pH	Säure/Base Charakter eines Stoffes, <i>pondus hydrogenii</i>
PTCA	perkutane transluminale Koronarangioplastie
ROSC	<i>return of spontaneous circulation</i>
SAVE	<i>Survival after Venous-Arterial ECMO Score</i>
SPSS	<i>Statistical Product and Service Solutions</i>
U	Enzymeinheit
USA	<i>United States of America</i>
LVAD	<i>ventricular assist device</i>
vaECMO	<i>veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation</i>
VO ₂	Sauerstoffaufnahme
vvECMO	<i>veno-venous extracorporeal membrane oxygenation</i>
µg	Mikrogramm

III Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen.....	1
1.2	Begriffsklärung ECLS	2
1.3	Aufbau und Funktionsprinzip	3
1.3.1	Aufbau	3
1.3.2	Herz-Lungen-Maschine gegenüber ECLS	5
1.3.3	Kanülierung	5
1.4	Indikationen und Kontraindikationen der ECLS	7
1.4.1	Indikationen	7
1.4.2	Kontraindikationen.....	8
1.4.3	Erweiterte kardiopulmonale Reanimation (eCPR).....	9
1.5	Miniaturisierung und mobiler Einsatz.....	11
1.6	Düsseldorfer ECLS-Netzwerk (DELSN)	12
1.7	Ziele dieser Arbeit.....	13
2	Material und Methoden	14
2.1.1	Arbeitsweise des DELSN	14
2.1.2	Studiendesign.....	19
2.1.3	Einschlusskriterien	19
2.2	Statistische Auswertung	21
2.2.1	Datengewinnung	21
2.2.2	Parameter und Methoden.....	22
2.2.3	<i>Follow-up</i>	23
2.3	Ethikvotum.....	23
3	Ergebnisse.....	24
3.1	Basisdaten der Studienpopulation	24
3.2	Klinischer Verlauf.....	29

3.1	Überleben und neurologisches <i>Outcome</i>	31
3.2	Vergleich von Überlebenden mit Verstorbenen	34
3.3	CPR und Distanz	36
4	Diskussion	37
4.1	Überleben und neurologisches <i>Outcome</i>	37
4.2	Parameter mit Einfluss auf das Überleben	38
4.2.1	Laborparameter	38
4.2.2	Komplikationen	40
4.2.3	Interventionen	41
4.3	Einfluss von CPR und Distanz auf das Überleben	42
4.4	Heutiger Stellenwert und Ausblick	46
4.5	Limitationen der Studie	48
4.1	Schlussfolgerung	49
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	50
6	Anhang	59
7	Danksagung	60

IV Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Schematisch dargestellter Aufbau eines ECLS-Systems (13).....	3
Abb. 2 periphere ECLS-Kanülierung (20).....	6
Abb. 3: Einzugsgebiet des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes (40).....	12
Abb. 4 Kompaktes ECLS-Komplettsystem für den mobilen Einsatz	15
Abb. 5: Zugrundeliegende Pathologien für das Herz-/Kreislaufversagen.....	25
Abb. 6: Anteil der ECLS-Implantationen unter kardiopulmonaler Reanimation.....	26
Abb. 7: Dauer der kardiopulmonalen Reanimation während der ECLS-Implantation	27
Abb. 8: Distanz zum Einsatzort der ECLS-Implantation	28
Abb. 9: Überleben der Patienten bis zum Ende des Follow-up	31
Abb. 10: Überleben bis zum Follow-up mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.....	32
Abb. 11: Neurologisches Outcome bestimmt mittels der modifizierter Rankin Skala.....	33

V Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kontraindikationen zur ECLS-Therapie (20)(24)(25)(26)(29)	9
Tabelle 2 Indikationen zur Durchführung einer eCPR (34).....	10
Tabelle 3: Standardisierte Diagnostik- und Therapieroutine des DELSN (40)	17
Tabelle 4: Diagnosestellung des therapierefraktären Herz-/ Kreislaufversagens (40)(43).....	20
Tabelle 5: Im Rahmen des DELSN erhobene Laborparameter.....	22
Tabelle 6: Basisdaten der Studienpopulation	24
Tabelle 7: Klinischer Verlauf der Studienpopulation.....	29
Tabelle 8: Vergleich aller erhobenen Parameter bezogen auf deren Outcomerelevanz.....	35

1 Einleitung

1.1 Therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen

Das Herz-/Kreislaufversagen ist in den alternden Gesellschaften mit westlichem Lebensstil eine der häufigsten Todesursachen. Ursächlich für das therapierefraktäre Herz-/Kreislaufversagen sind neben einer chronischen progredienten Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese vor allem auch der Herz-/Kreislaufstillstand. Jedes Jahr erleiden allein in den USA circa 570.000 Menschen einen Herz-/Kreislaufstillstand. Bei etwa 350.000 Menschen findet selbiger im ambulanten Bereich statt (1). Man spricht daher von einem *out of hospital cardiac arrest* (OHCA) (1). In Europa erleiden etwa 275.000 Erwachsene einen OHCA (2). Diese Zahlen verdeutlichen die Wichtigkeit und Tragweite des Herz-/Kreislaufstillstandes für unsere Gesellschaft eindrücklich.

Findet ein Herz-/Kreislaufstillstand im stationären Bereich statt, bezeichnet man dies als *in hospital cardiac arrest* (IHCA). Während die Überlebensrate bis zur stationären Entlassung nach IHCA 15-30% beträgt (1)(3)(4)(5)(6), liegt die Überlebensrate mit OHCA bei lediglich 7-12% (1)(7)(8)(9). Die Unterscheidung nach stattgehabtem Ort des Herz-/Kreislaufstillstandes hat demnach großen Einfluss auf die Therapie und Prognose des zu behandelnden Patienten.

Erleidet ein Patient einen Herz-/Kreislaufstillstand, so ist unter Berücksichtigung ethischer und rechtlicher Aspekte eine leitliniengerechte kardiopulmonale Reanimation (CPR) durchzuführen. Fachgesellschaften wie die *European Resuscitation Council* (ERC) oder die *American Heart Association* (AHA) publizieren regelmäßig aktualisierte Algorithmen zur CPR bei einem Herz-/Kreislaufstillstand. Diese gliedern sich in den *basic life support* für medizinische Laien sowie den *advanced life support* für medizinisches Fachpersonal auf. Die Daten des amerikanischen *Cardiac Arrest Registry to Enhance Survival* (CARES) Register zeigen, dass das konsequente Anwenden dieser Algorithmen schon bei der CPR durch medizinische Laien eine Steigerung der Überlebensrate der Patienten von 7,5% auf 12,6% zur Folge hat (1). Trotzdem kann bei einigen Patienten durch Anwendung eben dieser Algorithmen keine Wiederherstellung

des spontanen Herz-/Lungenkreislaufs, des *return of spontaneous circulation* (ROSC), erreicht werden. Noch während der laufenden Reanimation müssen dann reversible Ursachen für den Herz-/Kreislaufstillstand ausgeschlossen werden. Zu diesen gehören die vier „H“: *Hypoxie*, *Hypovolämie*, *Hypo-/Hyperkaliämie*, *Hypothermie* sowie die „HITS“, Herzbeuteltamponade, Intoxikation, Thrombembolie und der Spannungspneumothorax (10). Vielfach ist ein Ausschluss dieser reversiblen Ursachen jedoch nicht unmittelbar möglich. Dennoch muss die Aufrechterhaltung eines suffizienten Herz-/Lungenkreislaufs gewährleistet sein, bis eine ursächliche Therapie erfolgen kann. Dieses Vorgehen wird *bridge to therapy* genannt. Nach aktueller Leitlinie der ERC kann zu diesem Zweck ein externes Herz-/Kreislaufunterstützungssystem dienen. Ein solches System ist das *extracorporeal life support* (ECLS) System. Hierbei zirkuliert das Patientenblut in einem geschlossenen kontinuierlichen Kreislauf mittels einer Zentrifugalpumpe extern des Körperkreislaufes. Es wird dort erwärmt, *oxygeniert* und *decarboxyliert*, um dem Körperkreislauf anschließend wieder zugeführt zu werden. Der genaue Aufbau wird in Kapitel 1.3 detailliert erläutert.

1.2 Begriffsklärung ECLS

Die *Extracorporeal Life Support Organisation* (ELSO) definiert *extracorporeal life support* als vollständige oder teilweise mechanische Unterstützung von Herz und/oder Lunge (11). Diese Unterstützung ist zeitlich auf Tage oder Wochen begrenzt und somit nicht für die Dauertherapie des Herz-/Kreislaufversagens geeignet (11). Neben der Bezeichnung ECLS wird der Begriff *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) verwendet. In aktueller Fachliteratur herrscht keine eindeutige Trennung der beiden Begriffe, sodass diese häufig synonym verwendet werden. Zur Differenzierung der unterschiedlichen Systeme wird vor allem im englischsprachigen Raum zwischen vaECMO für die *veno-arterielle* Kanülierung und vvECMO für die *veno-venöse* Kanülierung unterschieden. Im klinischen Alltag in Deutschland sind diese Bezeichnungen unüblich. Hier wird der Begriff ECLS häufig synonym für die *veno-arterielle* Form der Kreislaufunterstützung verwendet, während die *veno-venöse* Form als ECMO bezeichnet wird. Auf diese Nomenklatur haben sich führende, an der ECLS-

Therapie beteiligte, deutsche Fachgesellschaften in einem Konsensuspapier geeinigt (12). In dieser Dissertation kommt ebendiese Nomenklatur zum Einsatz.

1.3 Aufbau und Funktionsprinzip

1.3.1 Aufbau

Sowohl ECLS als auch ECMO-Systeme gewährleisten in einem geschlossenen Kreislauf je nach Kanülierung eine vollständige oder teilweise Unterstützung des Herz- und/ oder Lungenkreislaufs. Dazu gehört neben der *Oxygenierung* des Blutes die *Decarboxylierung* des Blutes, die Temperaturkontrolle sowie die Unterstützung der Blutzirkulation. Der im Folgenden beschriebene Aufbau eines ECLS-Systems kann anhand der Abb. 1 nachvollzogen werden.

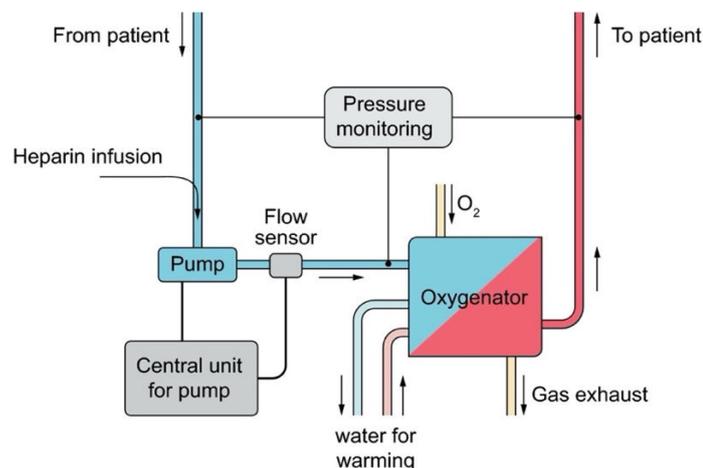


Abb. 1 Schematisch dargestellter Aufbau eines ECLS-Systems (13)

Das Blut des Patienten wird über eine im venösen System liegende Kanüle angesaugt. Hierbei kommen Zentrifugalpumpen zum Einsatz, welche ein geringes *priming volume* benötigen (14). Als *priming volume* wird das Volumen bezeichnet, welches zur Füllung des Systems benötigt wird. Die gute Haltbarkeit der Zentrifugalpumpen ermöglicht einen kontinuierlichen Betrieb von mehreren Tagen bis zu wenigen Wochen (15). Durch die kompakte Bauweise und das geringe Gewicht der Zentrifugalpumpen sind diese zudem gut für den mobilen Einsatz geeignet. Bei korrekter Anwendung zeigen sie einen geringeren Grad an Hämolyse als zuvor häufig verwendete Rollerpumpen (16). Bevor das Blut die Pumpe passiert, erfolgt eine Druck- und Flusskontrolle im zuführenden Schenkel.

Alle gemessenen Parameter können an der zentralen Pumpeneinheit abgelesen werden, was eine genaue Lokalisierung der Fehler ermöglicht (13).

Das angesaugte Blut des Patienten wird in den Membranoxygenator befördert. Dort findet in einer röhrenförmigen Hohlfasermembran der Austausch von Sauerstoff (O_2) und Kohlenstoffdioxid (CO_2) über das Gegenstromprinzip statt. Moderne Membranoxygenatoren zeichnen sich durch eine hohe Gasaustauschrate, geringen Blutflusswiderstand und ein niedriges *priming volume* aus (14).

Um eine adäquate *Oxygenierung* zu erreichen ist es wichtig, dass der eingesetzte Membranoxygenator eine ausreichend hohe Transportkapazität für Sauerstoff besitzt. Sie richtet sich nach dem Sauerstoffverbrauch des Patienten in Ruhe, beziehungsweise moderater Belastung (VO_2) und liegt bei Erwachsenen zwischen 120 ml/ min/ m^2 und 300 ml/ min/ m^2 . Die Oxygenierung ist abhängig von dem Blutfluss sowie der Hämoglobinkonzentration und der Sauerstoffsättigung des zufließenden Patientenblutes. Die Kenntnis all dieser Variablen ist essenziell für ein adäquates Oxygenierungsmanagement (17). Deutlich einfacher ist der Austausch von CO_2 . Dieser verläuft sehr effektiv und wird durch die Flussrate des Frischgasflusses, *sweep gas* genannt, im Membranoxygenator reguliert. Durch den effektiven Austausch kann es vor allem bei Neugeborenen nötig sein, dem O_2 zusätzlich CO_2 beizufügen, um eine zu hohe Auswaschung des CO_2 zu verhindern und letztlich einer iatrogen erzeugten Alkalose vorzubeugen (18).

Das Temperaturmanagement erfolgt durch den im Membranoxygenator integrierten Wärmetauscher. Dieser ermöglicht die langsame, kontinuierliche Erwärmung des Patientenblutes bei ausgeprägter Hypothermie und verhindert das Auskühlen bei normothermen Patienten (14). Das Blut wird hier durch den gegenläufigen Fluss von temperiertem Wasser erwärmt (18). In den Kreislauf eingebaute Luftblasenfallen reduzieren zudem die Gefahr einer Luftembolie. Das so aufbereitete Blut wird dem Patienten über eine zweite Kanüle im arteriellen System zugeführt.

1.3.2 Herz-Lungen-Maschine gegenüber ECLS

Auch die klassische Herz-Lungen-Maschine (HLM) pumpt ähnlich des oben beschriebenen ECLS-Systems Patientenblut in einen Kreislauf, in welchem ebenfalls ein Membranoxygenator, ein Wärmetauscher und Einheiten zur Druck- und Flusskontrolle integriert sind. Der entscheidende Unterschied ist, dass mit der HLM ein vollständiger Umgehungskreislauf von Herz und Lunge erzeugt wird, welcher als *cardiopulmonary bypass (CPB)* bezeichnet wird. Um dies zu gewährleisten, ist ein Blutreservoir außerhalb des physiologischen Blutkreislaufs vorhanden. Dies ermöglicht es, das Herz für eine Operation blutleer zu pumpen. Außerdem kann dem Kreislauf das während einer Operation abgesaugte Patientenblut nach Aufbereitung wieder zugeführt werden. Das Haupteinsatzgebiet der klassischen HLM befindet sich also im stationären Bereich und dort vor allem im Operationssaal.

ECLS-Systeme besitzen kein Blutreservoir. Es findet somit auch kein vollständiger CPB statt. Dies ist ein Grund für das geringere *priming volume*. Zudem sind ECLS-Systeme dadurch in ihrem Aufbau kompakter und schneller einsatzfähig. Die Ausstattung mit Akkumulatoren und das geringere Gewicht sorgen ferner für eine gewisse Mobilität des Systems. ECLS-Systeme sind daher auf Intensivstationen, in Notfallambulanzen und sogar im ambulanten Bereich einsetzbar.

1.3.3 Kanülierung

Je nach Indikationsstellung kann die Kanülierung der Patientengefäße *veno-venös* (ECMO) oder *veno-arteriell* (ECLS) sowie zentral oder peripher erfolgen. Die *veno-venöse* Kanülierung wird bei isoliertem Lungenversagen eingesetzt und dient dem extrakorporalen Austausch von O₂ und CO₂. Die Entnahmekanüle drainiert dabei mittels Punktion der *Vena femoralis* die *Vena cava inferior*, während das Blut über die Rückflusskanüle in die *Vena jugularis interna* und anschließend in den rechten Vorhof einströmt (18). Alternativ kann die Rückflusskanüle über die *Vena femoralis* bis zum rechten Vorhof geführt werden und das Blut dort einströmen. Voraussetzung für die Implantation eines *veno-venösen* Systems ist eine gute Pumpleistung des Patientenherzens, da eine

Unterstützung der Herzpumpfunktion mittels *veno-venösen* Kanülierung nicht möglich ist. Der systemische Blutfluss ist demnach vollständig abhängig vom Herzzeitvolumen des Patienten (18).

Die *veno-arterielle* Kanülierung ist bei vollständigem oder teilweise therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagen indiziert. Es ist sowohl die Oxygenierung und Decarboxylierung als auch die Unterstützung der Pumpfunktion des Herzens möglich. Das ECLS-System wird dabei parallel zum Körperkreislauf geschaltet (19). Auch hier ist sowohl eine zentrale als auch eine periphere Kanülierung möglich. Bei zentraler Kanülierung erfolgt die Drainage aus dem rechten Herzvorhof und der Einstrom in die proximale *Aorta ascendens*. Das Einbringen der Kanülen erfolgt mittels Sternotomie. Bei peripherer Anordnung der Kanülen wird meist die *Vena femoralis* drainiert, dargestellt in Abb. 2. Alternativ ist die Drainage der *Vena jugularis interna* möglich, was bei Erwachsenen jedoch selten durchgeführt wird. Der Einstrom erfolgt in die *Arteria femoralis* (A), alternativ in die *Arteria subclavia* (B) oder die *Arteria carotis interna* (C). Ein Einstrom in die *Arteria carotis interna* wird bei Erwachsenen ebenfalls sehr selten durchgeführt.

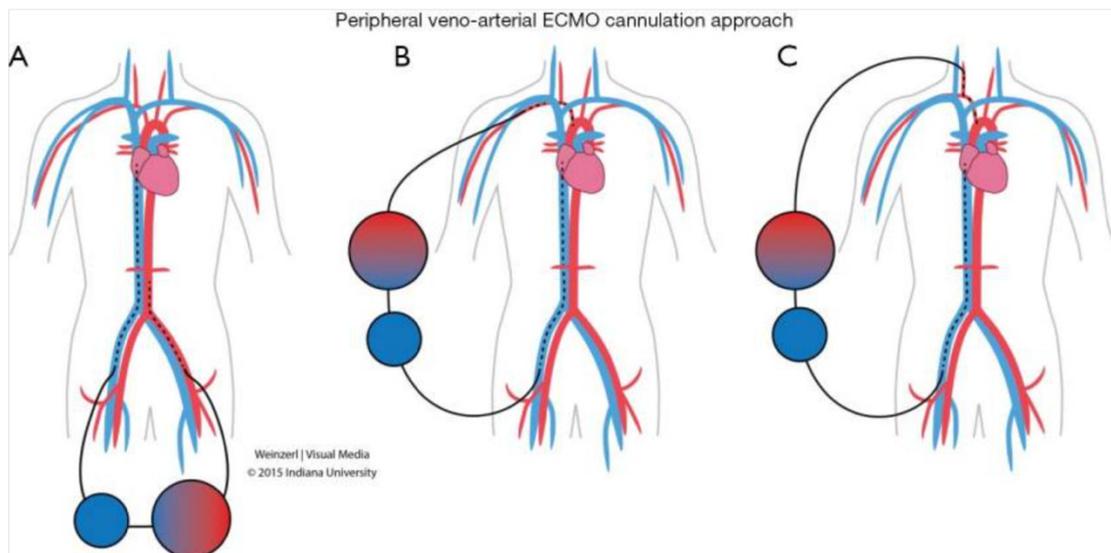


Abb. 2 periphere ECLS-Kanülierung. Drainage der *V. femoralis* und Perfusion der *A. femoralis* (A), *A. subclavia* (B) oder *A. carotis interna* (C) (20)

Der Vorteil einer peripher femoralen Kanülierung liegt, besonders in Situationen mit therapierefraktärem Herz-/Kreislaufversagen, in der schnellen, perkutanen

Implantation mittels Seldinger Technik. Dabei wird nach perkutaner Punktion der *Vena und Arteria femoralis* zunächst ein Draht vorgeschoben, welcher im zu kanülierenden Gefäß zu liegen kommt. Über den liegenden Draht kann nach Schlitzung und Vordehnung der Haut in mehreren Schritten schließlich die Kanüle eingebracht werden. Um eine adäquate Perfusion der unteren Extremität peripher der Punktionsstelle zu gewährleisten, sollte eine Beinperfusionskanüle implantiert werden (21).

Bei femoraler Kanülierung ist zu beachten, dass die Perfusion des Aortenbogens nicht wie üblich antegrad, sondern retrograd von der *Arteria femoralis* nach kranial erfolgt. Dies kann im Bereich des Aortenbogens zu gegenläufigen Blutströmen und fehlender Durchmischung dieser Blutströme führen. Ist die Lunge vorgeschädigt und nicht in der Lage eine ausreichende Sauerstoffversorgung sicherzustellen, befindet sich desoxygeniertes Blut am proximalen Aortenbogen. Die nahe der Aortenklappe abgehenden Koronararterien werden dann mit desoxygeniertem Blut versorgt, was eine Sauerstoffunterversorgung des Herzmuskels zur Folge haben kann (20). Außerdem wird das Gehirn und die oberen Extremitäten mit desoxygeniertem Blut versorgt (20). Folglich ist es wichtig, die Auswurfleistung des ECLS-Systems an die Herzauswurfleistung des Patienten anzupassen, um ein Vermischen der Blutströme zu gewährleisten (20). Außerdem sollte zur Kontrolle die pulsoxymetrische, periphere Sauerstoffsättigung stets sowohl an der oberen rechten als auch der unteren Extremität gemessen werden (20).

1.4 Indikationen und Kontraindikationen der ECLS

1.4.1 Indikationen

Die medizinische Indikation zur Implantation eines ECLS-Systems ist ein schweres, therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen mit hohem Mortalitätsrisiko bei ausgezerrter konventioneller Therapie. ECLS-Systeme werden in diesen Fällen zum *bridging*, das heißt für die kurz- oder mittelfristige Überbrückung des unzureichenden Herz-/Lungenkreislaufs, eingesetzt. Ziel ist entweder die Herz-/Kreislaufunterstützung bis zur Vervollständigung der Diagnostik (*bridge to decision*), bis zur Genesung der zugrundeliegenden

Pathologie (*bridge to recovery*) oder für die Überbrückung bis zur Realisierung weiterer Therapien (*bridge to therapy*) (11). Liegt ein isoliertes Lungenversagen ohne Beeinträchtigung der Pumpfunktion des Herzens vor, kann auf die ECMO mit *veno-venöser* Kanülierung zurückgegriffen werden. Liegt jedoch ein schweres, isoliertes Herzversagen oder ein kombiniertes Herz-/Lungenversagen vor, muss die *veno-arterielle* Kanülierung verwendet werden, um das geschädigte Herz entlasten zu können. Die Ursachen des therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens sind im ambulanten *Setting* zu etwa 60% kardialer Genese (22). Zu den häufigsten Krankheitsbildern zählen das akute Koronarsyndrom, die fulminante Myokarditis, die dekompenzierte chronische Herzinsuffizienz, therapierefraktäre kardiale Arrhythmien sowie die Lungenembolie (20)(23)(24).

1.4.2 Kontraindikationen

Vor der Implantation ist es essenziell, die Prognose des Patienten einzuschätzen. Ist die Rekonvaleszenz des Patienten aufgrund schwerer Endorganschäden nicht zu erwarten, sollte auf die Implantation des ECLS-Systems verzichtet werden. Des Weiteren gibt es bisher keine etablierte, standardisierte Methode zur Patientenauswahl. Im August 2020 wurde die erste Version der S3-Leitlinie zum „Einsatz der extrakorporalen Zirkulation“ durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) veröffentlicht (25). Hier konnten aufgrund der insgesamt zu schlechten Datenlage keine klaren Empfehlungen zu Kontraindikationen gegeben werden. Eine Zusammenstellung von häufig publizierten Kontraindikationen für eine ECLS-Therapie sind in Tabelle 1 aufgelistet (20)(24)(26)(27).

Tabelle 1: Kontraindikationen zur ECLS-Therapie (20)(24)(26)(27)(25)

Kontraindikationen für eine ECLS-Therapie
irreversibler Herzschaden bei Kontraindikation zu HTX oder LVAD-Therapie
Chronisches Organ-/Multiorganversagen
Aortendissektion
schwere Aortenklappeninsuffizienz
Kontraindikation zu adäquater Antikoagulation
hohes Alter und Gebrechlichkeit
unbeobachteter Herz-/Kreislaufstillstand
lange Dauer des Herz-/Kreislaufstillstands ohne adäquate Perfusion
klinische Zeichen schwerer Hirnschädigungen
Komorbiditäten mit stark reduzierter Lebenserwartung
Ablehnung durch den Patienten

ECLS = extracorporeal life support; HTX = Herztransplantation; LVAD = *ventricular assist device* (Herzkammerunterstützungssystem)

Neben den hier aufgeführten Kontraindikationen können Punktesysteme wie der SAVE-Score (28) oder der ENCOURAGE-Score (29) dabei helfen, die Indikationsstellung zu objektivieren. Dennoch wird in der aktuellen S3-Leitlinie der AWMF ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Entscheidung zur ECLS-Therapie immer individuell im klinischen Kontext durch das behandelnde ECLS-Team erfolgen muss (25).

1.4.3 Erweiterte kardiopulmonale Reanimation (eCPR)

Eine Sonderstellung für Indikation und Kontraindikation zur ECLS-Therapie nimmt der Einsatz von ECLS-Systemen zur erweiterten kardiopulmonalen Reanimation (eCPR) ein. Die Implantation erfolgt dabei vor dem ROSC des Patienten und ersetzt nach erfolgreicher Implantation die konventionelle CPR (30). Die Entscheidung zur Therapie erfolgt in einer Situation mit maximal kompromittierten Patienten mit ungewisser Überlebensprognose. Aktuelle Überlebensraten nach eCPR variieren stark. Die ELSO berichtet von 42% Überlebenden nach eCPR. Darunter sind sowohl Patienten mit IHCA als auch mit OHCA (23). Laut einer Metaanalyse von Ortega-Deballon et al. werden bei OHCA Überlebensraten von 22% erreicht (30). Ouweneel et. al. konnten in einer

Metanalyse eine statistisch signifikante Verbesserung der Überlebenschancen von 6% bis 20% einer eCPR im Vergleich zu einer konventionell durchgeführten CPR feststellen (31). Dennoch sprechen weder die *American Heart Association* (AHA) noch die *European Resuscitation Council* (ERC) in den 2021 aktualisierten Leitlinien, eine allgemeine Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz der eCPR aus (32)(33). Es wird lediglich dargelegt, dass in ausgewählten Situationen mit potentiell reversibler Ursache für den Herz-/Kreislaufstillstand ECLS-Systeme zur Anwendung kommen können (32)(33). Das Hauptproblem ist die besondere Herausforderung der Indikationsstellung zur eCPR. Der genaue Gesundheitszustand des Patienten ist bei der vorliegenden Notfallsituation häufig nicht bekannt. Trotzdem muss die Implantation im Falle der eCPR unmittelbar erfolgen. In einem Konsenspapier aller an der eCPR beteiligten deutschen Fachgesellschaften aus dem Jahr 2018, einigten sich die Autoren auf mögliche Entscheidungskriterien zur Durchführung einer eCPR (34). Diese sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2 Indikationen zur Durchführung einer eCPR(34)

Indikationen zur Durchführung einer eCPR
beobachteter Herz-Kreislaufstillstand
vermutete kardiale Genese
<i>no-flow</i> -Zeit ≤ 5 Minuten
geringe <i>low-flow</i> -Zeit ≤ 60 Minuten
durchgehend hochwertige Wiederbelebensmaßnahmen (effektive Laienreanimation)
Vorhandensein von reversiblen Ursachen im Sinne des ALS

eCPR = erweiterte kardiopulmonale Reanimation; *no-flow*-Zeit = Zeit in der keine Blutzirkulation stattfindet; *low-flow*-Zeit = Zeit vom Beginn der Wiederbelebensmaßnahmen bis zur Wiederherstellung eines Spontankreislaufs; ALS = *advance life support*

Dennoch wird auch hier durch die Autoren betont, dass nach aktuellem Wissensstand keine harten Kriterien für den Beginn oder das Auslassen einer eCPR-Therapie festgelegt werden können (34). Um künftig eine bessere Entscheidungsgrundlage zu generieren, erweiterte das deutsche

Reanimationsregister im Oktober 2018 seine Datenbank um die Erfassung von eCPR-Maßnahmen (35).

1.5 Miniaturisierung und mobiler Einsatz

Obwohl eindeutige Indikationsstellungen noch definiert werden müssen, hat sich die Implantation von ECLS-Systemen zur Therapie von Patienten mit therapierefraktärem Herz-/Kreislaufversagen in vielen Kliniken der Maximalversorgung etabliert. Allein das Register der ELSO listet bereits über 129.000 Fälle (23). Die Systeme unterliegen dabei einer stetigen, technischen Weiterentwicklung. Durch kleinere und energieeffizientere Pumpen sowie Membranoxygenatoren mit kompakteren Bauweisen und geringem *priming volume*, findet eine fortschreitende Miniaturisierung der ECLS-Systeme statt (36). In Verbindung mit leistungsfähigeren Akkusystemen sind ECLS-Systeme mobil einsetzbar und bereits in großen Studien zu erfolgreichen Krankentransporten mit mobilen ECMO/ ECLS-Systemen erprobt (37)(38). Dennoch erfordert der Einsatz von mobilen ECLS-Systemen einen großen logistischen Aufwand sowie in der Regel die Anbindung an eine kardiochirurgische Klinik mit erfahrener Personal. Dies ist für viele kleine Kliniken aus logistischen und finanziellen Gründen nicht durchführbar. Um für Patienten kleinerer Kliniken eine Therapie zu ermöglichen, wurden erste ECLS-Netzwerke gegründet. Das Prinzip dahinter ist, dass eine maximalversorgende Klinik ECLS-Implantationen an Standorten durchführt, an denen bisher nicht von diesen Systemen profitiert werden konnte. Am Netzwerk teilnehmende Kliniken können ein Team über eine rund um die Uhr besetzte Notfallnummer zur Implantation eines ECLS-Systems anfordern. Die kleineren Kliniken können so Patienten mit therapierefraktärem Herz-/Kreislaufversagen der maximal möglichen Therapie zuführen. Die behandelbare Patientenpopulation kann so potenziell deutlich wachsen (39). Konventionelle Reanimationszeiten können verkürzt werden und die Überlebensrate von Patienten mit ansonsten infauster Prognose gesteigert werden (30)(31). Eines dieser Netzwerke ist das Düsseldorfer ECLS-Netzwerk, welches im folgenden Abschnitt detailliert vorgestellt wird.

1.6 Düsseldorfer ECLS-Netzwerk (DELSN)

Das Düsseldorfer ECLS-Netzwerk (DELSN) ist ein im Jahr 2011 von der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf gegründetes, regionales Netzwerk. Ziel des Netzwerkes ist es, Patienten, welche ein Notfallmäßiges, therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen erleiden, mittels mobiler, mechanischer Herz-/Kreislaufunterstützung zu behandeln. Dabei kommen hochmoderne, mobile *extracorporeal life support* Systeme zum Einsatz. Es nehmen Kliniken unterschiedlicher Versorgungsstufen teil. Den angebotenen Kliniken ist die fehlende therapeutische Option zur Anlage von ECLS-Systemen bei dem therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagen gemeinsam. Diese Möglichkeit wird durch die Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf geschaffen. Die teilnehmenden Kliniken unterliegen unterschiedlichen Trägerschaften und sind damit sowohl strukturell als auch finanziell vollkommen unabhängig vom Universitätsklinikum Düsseldorf. Um Kliniken für die Teilnahme an diesem Netzwerk zu gewinnen, wurde das Netzwerk zunächst in regelmäßigen Sitzungen beworben. Es wuchs stetig und es konnten nach vier Jahren insgesamt über zwanzig Kliniken von der Teilnahme überzeugt werden. Der im Folgenden beschriebene strukturelle Aufbau des Netzwerkes kann anhand von Abb. 3 nachvollzogen werden.

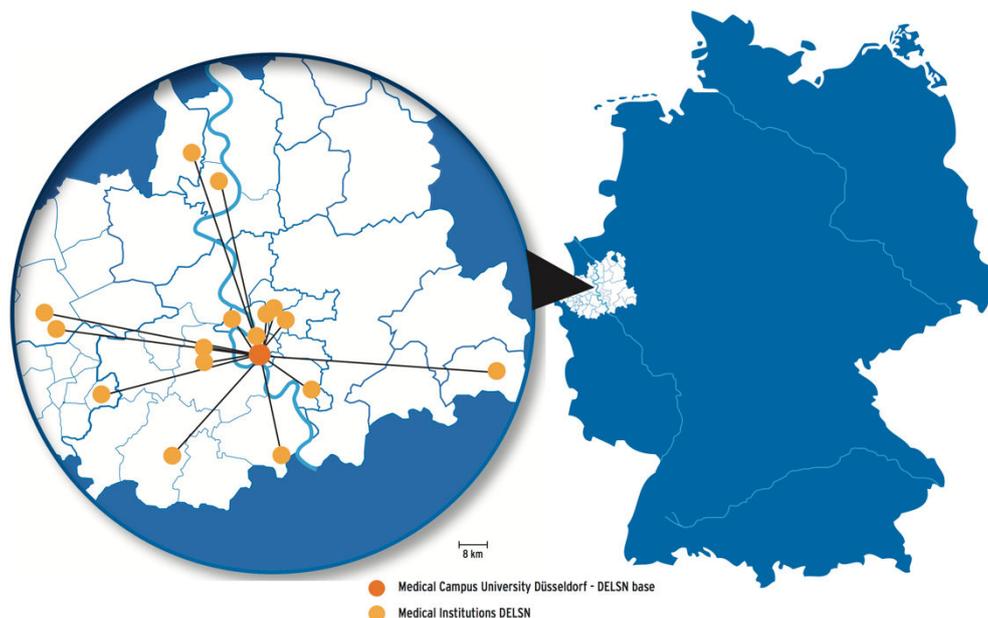


Abb. 3: Einzugsgebiet des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes (40)

Den Ausgangspunkt des Netzwerkes bildet die Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Die teilnehmenden Kliniken befinden sich in einem Radius von rund 40 Kilometern um den Campus (40). Es wird eine Fläche von insgesamt circa 217km² abgedeckt (40). Dadurch kann ein Patientenkollektiv von circa 800.000 Patienten erreicht werden (40). Etwa 75% der Patienten leben im städtischen, 25% im ländlichen Umfeld (40).

1.7 Ziele dieser Arbeit

In dieser Arbeit wurde das Register des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes (DELSN) evaluiert. Dabei wurde ein Datensatz von 160 Patienten betrachtet, welche aufgrund des therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens von Beginn des Programms im Juni 2011 bis zum Oktober 2015 behandelt wurden. Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine ECLS-Therapie und bei allen Patienten lag der Behandlungsort außerhalb der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf. Zuvor kardiochirurgisch behandelte Patienten wurden ausgeschlossen. Grundlage des Datensatzes bildeten die Registerdaten des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes. Diese prospektiv erhobenen Registerdaten wurden durch retrospektives Studieren der klinischen Patientendaten erweitert und daraus ein umfangreicher Datensatz erstellt.

Folgende Fragestellungen sollten durch diese Analyse beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Überlebensrate und wie gut ist das funktionelle Outcome der Patienten?
2. Hat die laufende kardiopulmonale Reanimation während der Implantation des ECLS-Systems Einfluss auf das Überleben der Patienten?
3. Hat die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation Einfluss auf das Überleben der Patienten?
4. Ist das Überleben eines Patienten von der Distanz zur Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikum Düsseldorf abhängig?

Die erhobenen Daten dienen dazu, die Versorgungsqualität dieses und weiterer ECLS-Netzwerke weiter zu optimieren.

2 Material und Methoden

2.1.1 Arbeitsweise des DELSN

Erleidet ein Patient einer teilnehmenden Klinik ein therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen, so ist die Unterstützung durch die Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf jederzeit gewährleistet. Rund um die Uhr steht ein erfahrenes ECLS-Team bereit, welches vor Ort die Implantation von ECLS-Systemen durchführt. Dieses speziell geschulte Team besteht aus einem erfahrenen Kardiochirurgen und einem erfahrenen Kardiotechniker. Zur Qualitätssicherung werden die Daten des Einsatzes prospektiv im ECLS-Register der Klinik für Herzchirurgie erfasst und archiviert.

Bei Einsätzen der mobilen, externen Implantation kommt das LifeBox System der Firma Sorin zum Einsatz, welches in Abb. 4 dargestellt ist (41). Die Steuereinheit und der Akkumulator befinden sich in der spritzwassergeschützten Tragetasche. Mit dem eingebauten Akkumulator ist es möglich eine bis zu dreistündige Kreislaufunterstützung zu leisten (41). Das Anschließen externer Akkumulatoren, Batterien oder anderweitiger Stromzufuhr ist jederzeit möglich. Der Aufbau des Systems ist sehr kompakt gestaltet und so durch eine Person transportierbar. Durch den optimierten Aufbau benötigt der komplette Kreislauf ein geringes *priming volume* von lediglich 640 Millilitern (41). Der Membranoxygenator, der Wärmetauscher, die Luftblasenfalle sowie der Pumpenkopf für die Zentrifugalpumpe, befinden sich in einem kompakten System, dem LifeKit ECC.O5 (41). Das System ist vollständig kompatibel mit den in der Klinik für Herzchirurgie eingesetzten stationären ECLS-Systemen, wodurch eine verzögerungsfreie Weiterbehandlung der Patienten möglich ist.

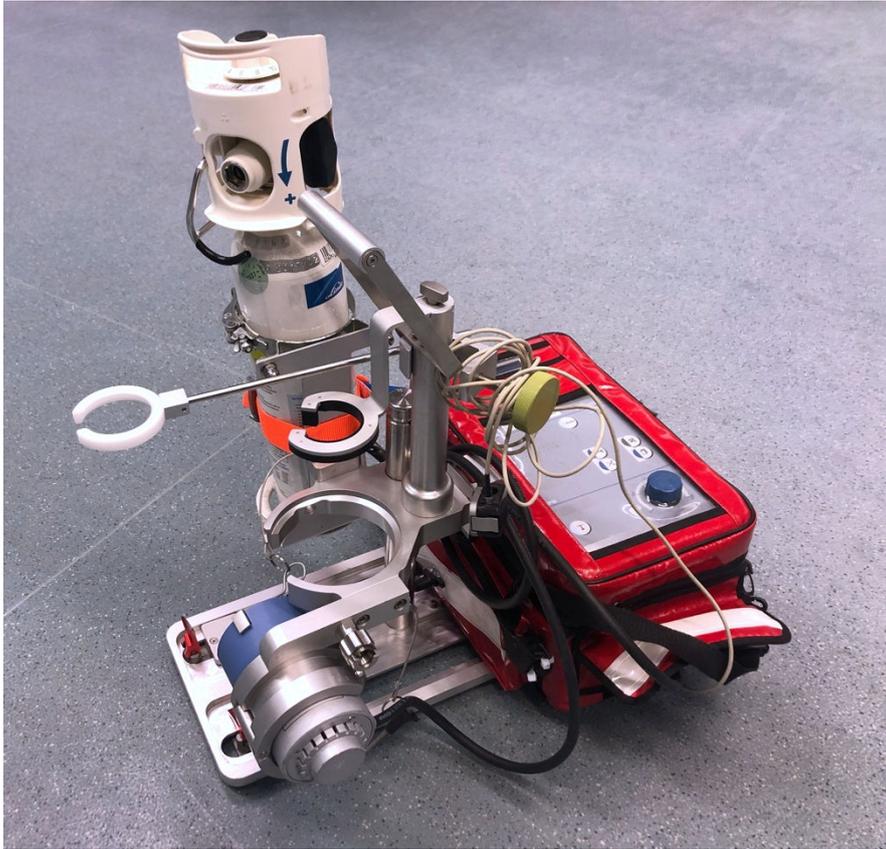


Abb. 4 Kompaktes ECLS-Komplettsystem für den mobilen Einsatz

Benötigt eine teilnehmende Klinik die Unterstützung des ECLS-Teams, kontaktiert der behandelnde Arzt des externen Klinikums zunächst den diensthabenden Kardiochirurgen der Klinik für Herzchirurgie. Die Erreichbarkeit ist durch die zuvor beworbene Rufnummer rund um die Uhr gewährleistet. Nach Schilderung des vorliegenden Falles entscheidet der diensthabende Kardiochirurg unmittelbar, ob eine Behandlung erfolgt und entsendet das ECLS-Team. Als Entscheidungshilfe dienen ihm die Kriterien zur Diagnosestellung des therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens, welche im folgenden Kapitel umfassend ausgeführt werden und ebendort in Tabelle 4 zusammengefasst sind.

Vor Ort können die Implantationsbedingungen deutlich erschwert sein, da Systeme häufig während der laufenden CPR implantiert werden. In der Regel werden in Notfallsituationen die Leistengefäße kanüliert. Diese Position ist in Reanimationssituationen besser zugänglich und weniger Manipulationen ausgesetzt. Bevor die Kanülen eingebracht werden, erhält der Patient eine Bolusgabe von 5000 I.E. Heparin, um eine Thrombenbildung zu verhindern. Das

Einbringen der Kanülen in die *Vena* und *Arteria femoralis* erfolgt dann mittels Seldinger Technik wie bereits von Saeed et al. beschrieben (21). Neben der besseren Zugänglichkeit ist ein weiterer Vorteil, dass deren Umsetzung sehr schnell und minimalinvasiv möglich ist, was sie angesichts der besonders zeitkritischen Situation für diesen Einsatz prädestiniert. Ist in seltenen Fällen eine perkutane Kanülierung nicht möglich, werden die Leistengefäße offen-chirurgisch dargestellt und anschließend punktiert. Die ansaugende venöse Kanüle hat einen Durchmesser von 22 bis 25 Charrière. Dagegen ist die arterielle Kanüle mit 16 bis 22 Charrière in der Regel kleiner (21). Nach erfolgreicher Anlage der Kanülen, werden diese mit dem ECLS-System verbunden und die Therapie gestartet. Unmittelbar nach der Etablierung wird mit der Antikoagulation durch kontinuierliche Heparin-gabe begonnen.

Sobald der Patient unter laufender ECLS-Therapie hämodynamisch stabil und transportfähig ist, wird dieser mittels Intensivmobil des DRK Düsseldorf in die Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf transportiert. Das Intensivmobil ist ein speziell für schwerstkranke Patienten ausgestattetes Rettungsfahrzeug, in welchem sämtliche intensivmedizinische Maßnahmen lückenlos fortgeführt werden können (42). Durch die umfangreichen Therapiemöglichkeiten und das speziell geschulte Rettungspersonal, kann ein sicherer Transport der Patienten erfolgen. Unmittelbar nach Ankunft in der Klinik für Herzchirurgie wird der Patient einer standardisierten Diagnostik und Therapieroutine unterzogen (40)(43). Die im Folgenden beschriebenen Prozesse sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Standardisierte Diagnostik- und Therapieroutine des DELSN(40)

Standardisierte Diagnostik- und Therapieroutine des DELSN
Etablierung einer Beinperfusionskanüle (7 bis 8 <i>Charrière</i>)
Ganzkörper Computertomographie
Transösophageale Echokardiographie
Doppler Sonographie der peripheren Gefäße
Koronarangiographie
Wechsel des mobilen ECLS-Systems auf ein stationäres System
unmittelbare Testung der Blutgerinnung des Patienten
optimierte medikamentöse Therapie zur Druckentlastung der linken Herzkammer
Neurologische Prognose

DELSN = *Düsseldorfer ECLS-Netzwerk*; ECLS = *extracorporeal life support*

Die peripher eingebrachten Kanülen können zu einer Minderperfusion des Beines führen. Daher wird eine sieben bis acht *Charrière* messende Beinperfusionskanüle antegrad in die *Arteria femoralis superficialis* eingebracht. Diese verhindert eine Minderperfusion des Beines distal der Punktionsstelle. Zur Diagnostik der zugrundeliegenden Pathologie wird eine Computertomographie des gesamten Körpers durchgeführt. Die Bildgebung des Schädels kann erste wichtige Anhaltspunkte für die neurologische Prognose bieten. Es erfolgt zudem die Beurteilung des Herzens, der Lunge, des gesamten Brustkorbes sowie des Bauchraumes des Patienten. So lassen sich neben zugrundeliegenden Pathologien auch sekundäre Verletzungen des Brustkorbes nach stattgehabter CPR und punktionsbedingte Komplikationen nach Kanülierung erkennen. Die Diagnostik der Pumpfunktion des Herzens sowie struktureller Herzerkrankungen erfolgt mittels transösophagealer Echokardiographie. Zudem wird eine Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. In dieser kann, neben genauer Diagnostik der Herzkranzgefäße, auch eine Therapie von stenosierten Herzkranzgefäßen erfolgen. Eine Doppler-Sonographie der peripheren Gefäße gibt Hinweise auf Thromben und Stenosen. Es erfolgt eine Beurteilung der

Beingefäße hinsichtlich einer möglichen Verwendung als Koronarbypass zur operativen Therapie von stenosierten Herzkranzgefäßen.

Die Blutgerinnung des heparinisierten Patienten wird unmittelbar nach Eintreffen im Universitätsklinikum Düsseldorf getestet. Dabei kommen verschiedene Gerinnungstests zum Einsatz. Es wird eine *activated clotting time* (ACT) zwischen 180 und 200 Sekunden angestrebt. Diese gibt die Gesamtzeit bis zur Bildung eines Blutkoagels an. Die schnelle Verfügbarkeit unmittelbar nach der Blutentnahme ist von großem Nutzen. Starke Abweichungen von der angestrebten therapeutischen Antikoagulation können hierdurch schnell korrigiert werden. Bei stabilen Patienten erfolgt die Steuerung der Heparin Gabe mittels *activated partial thromboplastin time* (aPTT) mit einem Ziel von 40 bis 60 Sekunden. Diese misst anhand zweier unterschiedlicher biochemischer Reaktionen die Dauer bis zu der Bildung eines Blutkoagels. Da diese regelhaft zur Verlaufskontrolle auf den Intensivstationen bestimmt wird, ergibt sich hier eine gute Vergleichbarkeit der im zeitlichen Verlauf ermittelten Werte.

Das mobile ECLS-System wird auf ein stationäres System gewechselt. Voraussetzung für die Fortsetzung der erweiterten Therapie ist eine gute neurologische Prognose des Patienten. Diese wird in Zusammenschau der neurologischen Untersuchung und der Befunde der Computertomographie sowie der Laborparameter, im Speziellen der neuronenspezifischen Enolase (NSE), erstellt und in der täglichen Visite neu bewertet. Die NSE ist ein Enzym des Glukosestoffwechsels, welches in Nervenzellen vorkommt und Hinweise auf Schäden an Nervenzellen gibt, wie sie zum Beispiel nach kardiovaskulären Ereignissen auftreten können.

Sollte im weiteren Verlauf ein Entwöhnen von der ECLS (*weaning*) nicht möglich sein, kann die mechanische Unterstützung durch ein Herzunterstützungssystem der linken Herzkammer, *left ventricular assist device* (LVAD), erweitert werden. Dieses ist eine im Thorax des Patienten implantierte Pumpe, welche Blut aus der linken Herzkammer in die Aorta pumpt. Zur Stromversorgung wird ein externes Akkusystem benötigt. Das LVAD kann die insuffiziente Kreislauftsituation des Patienten überbrücken, bis sich das geschädigte Herz erholt hat oder eine

Herztransplantation möglich ist. Kontraindikationen für die Verwendung eines LVAD können unter anderem eine hochgradige Insuffizienz der rechten Herzkammer, weitere schwere Organdysfunktionen, eine temporäre Kontraindikation zur Antikoagulation sowie psychosoziale Aspekte sein (44). Ist die Akutbehandlung der Patienten abgeschlossen, werden sie zur weiteren Rehabilitation intern verlegt oder in die zuweisende Klinik rücküberwiesen. Es folgt die anschließende Übernahme in die standardisierte *follow-up*-Routine der Klinik für Herzchirurgie übernommen (40).

2.1.2 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Kohortenstudie. Die Grundlage der Daten bildet das prospektiv erhobene ECLS-Register der Klinik für Herzchirurgie, in welchem alle perinterventionellen Implantationsdaten von ECLS-Systemen erfasst werden. Aus diesem Datensatz konnte nach Anwendung der in Kapitel 2.1.3 ausgeführten Einschlusskriterien, ein Datensatz von insgesamt 160 Patienten generiert werden. Die Behandlung der Patienten erfolgte zwischen Juli 2011 und Oktober 2015. Dieser Datensatz wurde retrospektiv umfassend ergänzt. Der primäre Endpunkt der Studie war das Überleben bis zur stationären Entlassung der Patienten.

2.1.3 Einschlusskriterien

Im Wesentlichen wurden drei große Einschlusskriterien und ein Ausschlusskriterium definiert. Das erste Einschlusskriterium dieser Studie war das Vorliegen eines therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens. Das therapierefraktäre Herz-/Kreislaufversagen wurde anhand der nachfolgend beschriebenen Parameter definiert und ist darüber hinaus zur besseren Übersicht in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Kriterien zur Diagnosestellung des therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens (40)(43)

Diagnosestellung des therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens
Art _{mean} < 60mmHg
Endorganperfusionsstörung (Herz, Nieren, Gehirn) trotz medizinischer Maximaltherapie
Ausschöpfung aller vor Ort verfügbaren therapeutisch unterstützenden Maßnahmen
laufende Kardiopulmonale Reanimation ohne ROSC

Art_{mean} = arterieller Mitteldruck; mmHg = Millimeter Quecksilbersäule; ROSC = return of spontaneous circulation (Rückkehr zum spontanen Herzkreislauf)

Ein therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen lag vor, wenn die Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Blutdrucks eines Patienten von 60mmHg mit vor Ort verfügbaren Mitteln nicht erreicht werden konnte und es Nachweise von unzureichender Endorganperfusion von Herz, Nieren oder Gehirn trotz konventioneller medizinischer Maximaltherapie gab. Zudem wurde ein therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen diagnostiziert, wenn alle vor Ort vorhandenen therapeutisch unterstützenden Maßnahmen ausgeschöpft waren oder der Patient ohne Wiederkehr des spontanen Herzkreislaufes kardiopulmonal reanimiert wurde. Die zugrundeliegende Pathologie des therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagens wurde nicht als Kriterium zur Diagnosestellung verwendet (40)(43).

Als zweites Einschlusskriterium galt, dass lediglich Patienten, welche mittels ECLS-System therapiert worden sind, in die Studie eingeschlossen wurden. Patienten, die eine Unterstützung der Lunge mittels ECMO-System erhielten, wurden nicht berücksichtigt (40)(43). Der Unterschied des ECMO-Systems zum ECLS-System ist in den Kapiteln 1.2 Begriffsklärung und 1.3.3 Kanülierung erläutert.

Das dritte Einschlusskriterium war, dass der Einsatz mobil stattfand. Als mobil wurde der Einsatz definiert, wenn der Behandlungsort des Patienten nur mit einem erhöhten logistischen Aufwand zu erreichen war (40)(43). Dabei wurden

sowohl Patienten anderer Kliniken als auch Patienten anderer Abteilungen des Universitätsklinikums Düsseldorf einbezogen, die auf dem medizinischen Campus räumlich getrennt zur Klinik für Herzchirurgie lagen. Häufig handelte es sich dabei um Patienten aus dem Herzkatheterlabor der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, welche in einem anderen Gebäude, getrennt von herzchirurgischen Patienten, behandelt wurden. Da es zum Behandlungszeitpunkt keinerlei bauliche Verbindung der Kliniken gab, war es notwendig, dass Patienten nach der ECLS-Implantation vor Ort mittels des bereits beschriebenen Intensivmobiles mit erheblichem logistischem Aufwand in die Klinik für Herzchirurgie transportiert werden mussten. Die jeweilige Distanz zwischen der Klinik für Herzchirurgie und der Zielklinik wurde stets erhoben. Für Patienten, die auf dem Gelände des Universitätsklinikums behandelt worden sind, wurde eine Entfernungspauschale von 500 Metern festgelegt. Lag der Aufenthalt des Patienten außerhalb des Universitätsklinikums Düsseldorf, wurde die Distanz der schnellsten Route zum Implantationsort angegeben. Außerdem wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits vor dem akut stattgehabten therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagen kardiochirurgisch behandelt wurden.

2.2 Statistische Auswertung

2.2.1 Datengewinnung

Datengrundlage der Studie bildete das prospektiv erhobene ECLS-Register der Klinik für Herzchirurgie. In diesem wurden unmittelbar nach deren Implantation sämtliche inner- und außerklinische mechanische Unterstützungsverfahren erfasst. Die Datensätze der im Rahmen des DELSN versorgten ECLS-Patienten, wurden aus der Datenbank extrahiert und zur Weiterverarbeitung in Microsoft Excel, Office 2007 (Microsoft Corporation, Redmond) importiert. Durch die retrospektive Sammlung klinischer Patientendaten wurde der Datensatz umfassend erweitert. Als Quellen dienten hier das Krankenhausinformationssystem Medico (Cerner, North Kansas City) sowie die manuelle Sichtung der vollständig digitalisierten Patientenakten. Diese sind im Pegasos System (Nexus/ Marabu GmbH, Berlin) des Universitätsklinikums

gespeichert und innerklinisch abrufbar. Noch nicht digitalisierte Patientenakten wurden über das Zentralarchiv des Universitätsklinikums Düsseldorf bestellt und anschließend gesichtet. Zur statistischen Auswertung wurden die anonymisierten Datensätze in IBM SPSS Statistics Version 27 (Armonk, New York) importiert und anschließend ausgewertet.

2.2.2 Parameter und Methoden

Die erhobenen Parameter wurden je nach Typus einer entsprechenden statistischen Analyse unterzogen. Kontinuierliche Variablen wurden zunächst auf Normalverteilung getestet. Diese wurde grafisch mittels Q-Q Diagramm, trendbereinigtem Q-Q Diagramm sowie rechnerisch mittels Shapiro Wilk Test überprüft. Lag eine Normalverteilung vor, wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Bei den kontinuierlichen, normalverteilten Variablen handelte es sich um das Alter, die Körperoberfläche (KOF) nach Mosteller (Mosteller, 1987) sowie die in Tabelle 5 aufgeführten Laborparameter.

Tabelle 5: Im Rahmen des DELSN erhobene Laborparameter

Laborwert	Erläuterung
Lactat	Stoffwechselprodukt als unspezifischer Hinweis auf anaeroben Stoffwechsel in Geweben erhöht
Lactatdehydrogenase (LDH)	Enzym als unspezifischer Hinweis auf Zellzerfall erhöht
Neuronenspezifische Enolase (NSE)	Enzym des Glukosestoffwechsels, welches in Nervenzellen vorkommt. Bei Erhöhung, Hinweis auf Schäden an Nervenzellen
Aspartat-Aminotransferase (AST)	Enzym des Glukosestoffwechsels, bei Erhöhung, Hinweis auf Zellschäden in Leber-, Herz- und Skelettmuskelzellen
Creatinin	Stoffwechselprodukt, unspezifischer Hinweis auf die Schädigung von Muskelzellen
hoch sensitives Troponin T (hsTnT)	Proteinkomplex, bei Erhöhung Hinweis auf Schädigung von Herzmuskelzellen

ECLS = extracorporeal life support

Lag bei kontinuierlichen Variablen keine Normalverteilung vor, wurden diese als Median mit Quartilen dargestellt. Nominale (kategoriale) Variablen wurden prozentual dargestellt. Das Odds-ratio (95%KI) sowie die Signifikanzniveaus der *Outcomevergleiche* wurden mittels binärer logistischer Regression oder *Pearson's χ^2 -Test* ermittelt. Die Erstellung der Diagramme erfolgte mittels IBM SPSS Statistics Version 27 (Armonk, New York). Das Design der Tabellen erfolgte in Microsoft Word mit Hilfe der aus SPSS exportierten Ausgaben.

2.2.3 *Follow-up*

Es wurden 115 der 160 Patienten in die standardisierte *follow-up*-Routine der Klinik für Herzchirurgie eingebunden. Zu den weiteren 45 Patienten sind aufgrund einer fehlenden Datenerhebung keine Daten zur Lebensqualität vorhanden. Diese 115 Patienten wurden persönlich kontaktiert und anhand des standardisierten *Follow-up* Fragebogens der Klinik für Herzchirurgie interviewt. Bei Patienten, die nicht persönlich erreichbar oder auffindbar waren, wurden alternativ Angehörige oder deren zuletzt behandelnder Arzt oder Hausarzt kontaktiert. Der Fragebogen kann dem Anhang dieser Dissertation entnommen werden. Abgefragt wurde darin das Überleben des Patienten, die Reintegration in das Arbeits-/ und Sozialleben, die mentale Verfassung beziehungsweise die erlebte Lebensqualität, die körperliche Belastbarkeit anhand des *New York Heart Association Scores*, welche die Herzinsuffizienz anhand der körperlichen Belastung in Schweregrade aufteilt sowie das Vorhandensein von neurologischen Einschränkungen. Die Patienten wurden wiederholt kontaktiert, bis diese Routine vollständig abgeschlossen war, der Patient verstorben war oder eine weitere Kontaktaufnahme durch den Patienten abgelehnt wurde.

2.3 Ethikvotum

Die nach den Prinzipien der *declaration of helsinki* geltenden ethischen Grundsätze der Forschung am Menschen wurden bei der Anfertigung dieser Dissertation eingehalten. Die retrospektive Auswertung der Patientendaten wurde dem klinischen Ethikkomitee der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vorgelegt und unter der Studiennummer 5145 genehmigt.

3 Ergebnisse

3.1 Basisdaten der Studienpopulation

Die im Folgenden vorgestellten Ergebnisse der Basisdaten der Studienpopulation sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Basisdaten der Studienpopulation

Parameter		Alle Patienten (n = 160)
Basisdaten		
Alter [a]		56 ± 16
Geschlecht		
- männlich		76%
- weiblich		24%
Körperoberfläche [m ²]		2,02 ± 0,24
Pathologien		
Akute Myokardischämie		69%
Kardiomyopathie		13%
andere Herzerkrankungen		8%
Nicht Herzerkrankungen		10%
Laborparameter	Normbereich	
Lactat [mmol/l]	0,5 – 1,6	9 (4, 15)
LDH [U/l]	< 248	758 (425, 1425)
NSE [µg/l]	< 16	57 (39, 96)
AST [U/l]	< 31	382 (145, 707)
Creatinin [mg/dl]	< 1,2	1,4 (1,1, 1,9)
hsTnT [ng/l]	< 14	2312 (381, 9801)
CPR und Distanz		
CPR während Implantation		64%
Dauer CPR [min]		30 (0, 75)
Distanz zum Einsatzort [km]		0,6 (0,5, 10,0)

n = Anzahl; m² = Quadratmeter; a = Lebensjahre; CPR = kardiopulmonale Reanimation; km = Kilometer; mmol = Millimol; l = Liter; LDH = Lactatdehydrogenase; U = Unit (Enzymeinheit); NSE = neuronenspezifische Enolase; µg = Mikrogramm; AST = Aspartat-Aminotransferase, mg = Milligramm; dl = Deziliter; hsTnT = hoch sensitives Troponin T; ng = Nanogramm. Die Werte sind als Mittelwert ± Standardabweichung, als Median (25., 75. Perzentile) oder prozentual dargestellt.

Das Gesamtkollektiv umfasste 160 Patienten, wovon 76% männlichen und 24% weiblichen Geschlechts waren. Im Durchschnitt lag das Alter der behandelten Patienten bei 56 Jahren mit einer Standardabweichung von ± 16 Jahren. Die nach Mosteller bestimmte Körperoberfläche betrug im Mittel 2,02 m² mit einer Standardabweichung von 0,24 m². Die Erhebung der zugrundeliegenden

Pathologie ergab, dass in 90% der Fälle eine kardiale Pathologie ursächlich für das therapierefraktäre Herz-/Kreislaufversagen war. Dabei handelte es sich in 69% der Fälle um eine akute Myokardischämie. In 13 % der Fälle war die Ursache eine Kardiomyopathie variabler Genese. Weitere kardiologische Ursachen wie Herzrhythmusstörungen machten 8% der Gesamtpopulation aus. In 10% der Fälle war die zugrundeliegende Pathologie nicht kardialen Ursprungs. Zur Verdeutlichung der Verteilungsverhältnisse dient Abb. 5.

Zugrundeliegende Pathologien

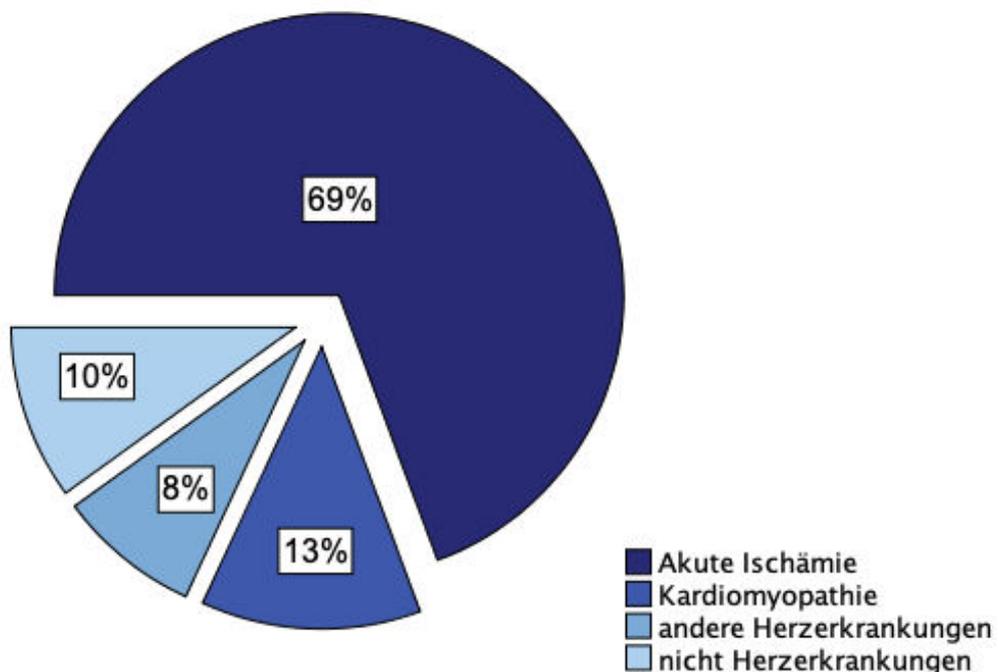


Abb. 5: Zugrundeliegende Pathologien für das Herz-/Kreislaufversagen

Die Erstdiagnostik der zugrundeliegenden Pathologie wurde durch die bei Ankunft auf der Intensivstation erhobenen Laborparameter ergänzt. In Tabelle 6 sind potenziell prognostische Laborparameter mit ihrem Normbereich des klinischen Labors des Universitätsklinikums Düsseldorf aufgelistet. Es ist jeweils der Median sowie das erste und das dritte Quartil dargestellt. Diese Laborparameter sind: Lactat, LDH, NSE, AST, Creatinin und hsTnT. Parameter, die einen Hinweis auf anaeroben Stoffwechsel oder Schädigung von Zellen geben, waren allesamt um ein Vielfaches des Normwertes erhöht.

Von den insgesamt 160 durchgeführten ECLS-Implantationen fanden 102 (64%) während einer laufenden kardiopulmonalen Reanimation statt. Bei dem geringeren Teil von 58 (36%) Implantationen wurde keine Reanimation durchgeführt oder die Reanimation war bei Eintreffen des ECLS-Teams bereits mit einem ROSC abgeschlossen. Dieses Verhältnis von etwa zwei Drittel der Implantationen unter Reanimation zu einem Drittel ohne oder mit abgeschlossener Reanimation ist in Abb. 6 visualisiert.

Implantationen unter kardiopulmonaler Reanimation

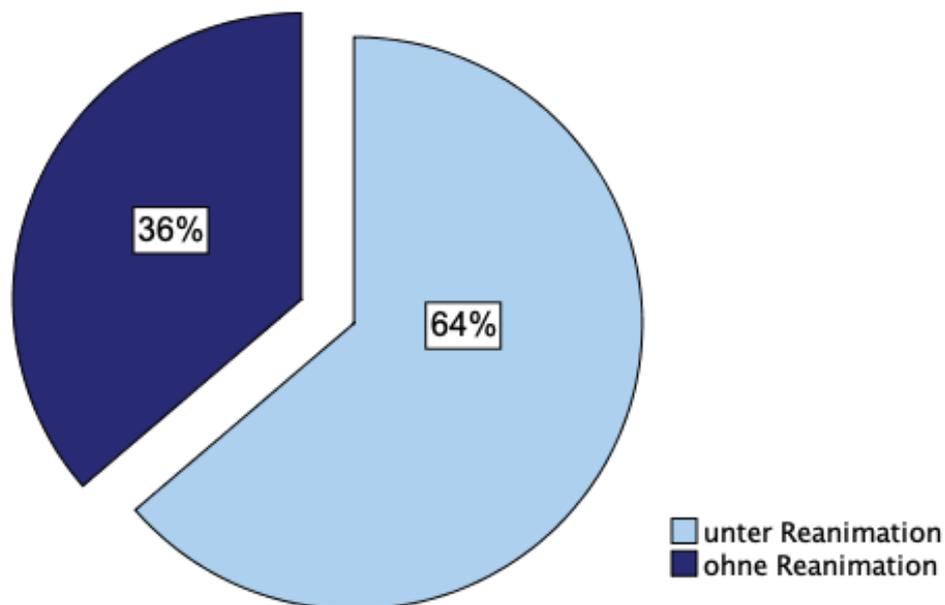


Abb. 6: Anteil der ECLS-Implantationen unter kardiopulmonaler Reanimation

Fand eine kardiopulmonale Reanimation während der Implantation statt, so wurde deren Dauer festgehalten. Die Dauer der durchgeführten Reanimation vor Eintreffen des ECLS-Teams ging nicht in diesen Wert mit ein. Wie in Abb. 7 veranschaulicht, betrug die Dauer der kardiopulmonalen Reanimation im Median 30 Minuten. Das erste Quartil lag bei null Minuten, das dritte Quartil bei 75 Minuten. Der Interquartilsabstand betrug 75 Minuten und es gab einen Ausreißer mit einer Reanimationsdauer von 240 Minuten. Das ergibt eine Spannweite von 240 Minuten.

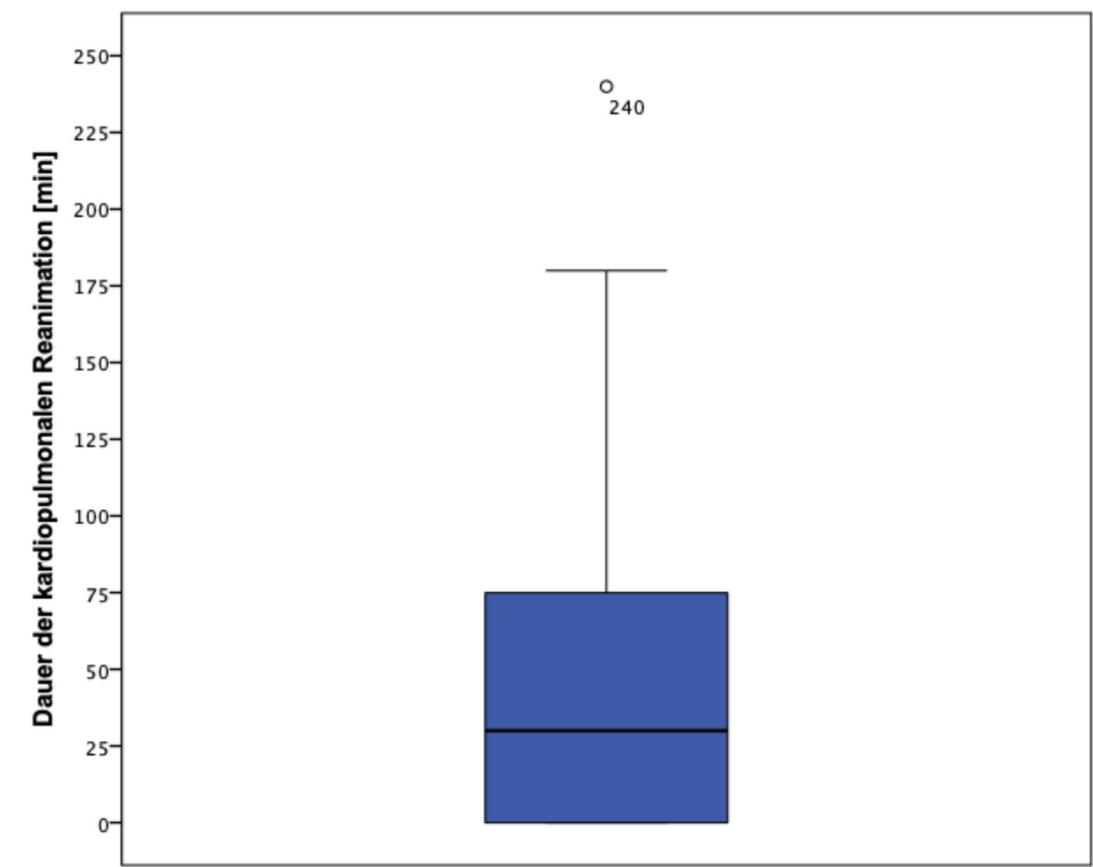


Abb. 7: Dauer der kardiopulmonalen Reanimation während der ECLS-Implantation

Die Distanz zum Einsatzort und dessen Streuung sind in Abb. 8 dargestellt. Die Distanz zum Einsatzort betrug im Median 0,6 Kilometer. Das erste Quartil lag bei 0,5 Kilometern, das dritte Quartil bei 10 Kilometern. Der Interquartilsabstand betrug 9,5 Kilometer. Es gibt 13 Ausreißer mit einer Distanz von 27,1 bis 39,5 Kilometern sowie sechs extreme Ausreißer mit einer Distanz von 41,0 bis 49,0 Kilometern. Das ergibt eine Spannweite von 48,5 Kilometern. Etwa 60% aller Einsätze fanden auf dem Gelände des Universitätsklinikums Düsseldorf statt.

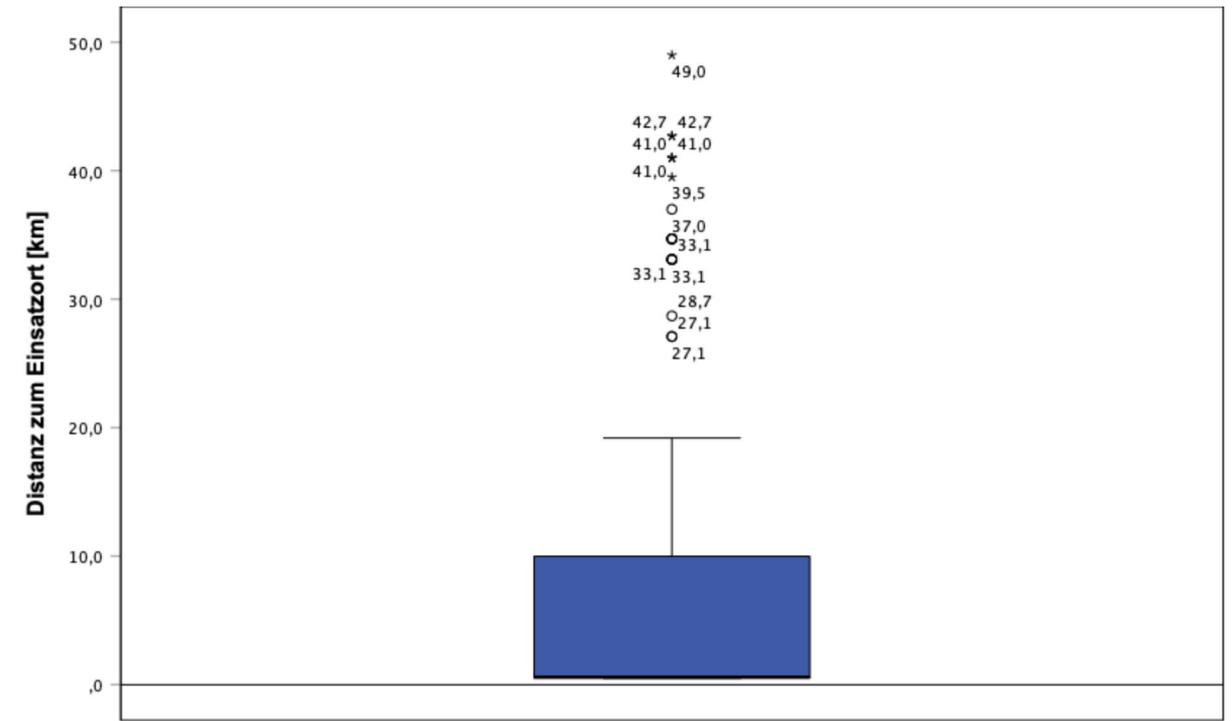


Abb. 8: Distanz zum Einsatzort der ECLS-Implantation

3.2 Klinischer Verlauf

Die nachfolgenden Ergebnisse stellen den klinischen Verlauf der Studienpopulation dar und sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Klinischer Verlauf der Studienpopulation

Parameter	Alle Patienten (n = 160)
ECLS-Therapiedaten	
ECLS entwöhnt	51%
Dauer der ECLS-Therapie [d]	4 (1, 7)
Gesamtdauer des Klinikaufenthaltes [d]	8 (1,22)
Komplikationen	
Dialysepflichtige Nierenfunktion	48%
Blutungen	45%
ARDS	36%
Schlaganfall	27%
Beinischämie	26%
ischämische Hepatitis	21%
Darmischämie	13%
Sepsis	12%
Interventionen	
PTCA	52%
gefäßchirurgisch	31%
viszeralchirurgisch	13%
LVAD	11%
koronare Bypass-Operation	9%
Herzklappenersatz	6%
andere Interventionen	8%
Todesursache	
Multiorganversagen	35%
zerebral	23%
kardial	23%
Sepsis	7%
viszeral	6%
Blutung	3%
pulmonal	3%
iatrogen	1%

n = Anzahl; ECLS = extracorporeal life support; d = Tage; ARDS = acute respiratory distress syndrome; PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie; LVAD = left ventricular assist device; Die Dauer ist dargestellt in Tagen im Median ± Quartile

Die Gesamtdauer des Klinikaufenthaltes lag mit dem ersten Quartil bei einem Tag, mit dem dritten Quartil bei 22 Tagen und umfasste somit insgesamt acht Tage. Die Gesamtdauer der ECLS-Therapie betrug im Median vier Tage mit dem

ersten Quartil bei einem Tag und dem dritten Quartil bei sieben Tagen. Im klinischen Verlauf konnten 51% der Patienten von der ECLS-Therapie entwöhnt werden. Bei 49% der Patienten wurde die Therapie eingestellt oder diese sind vor der Entwöhnung an Komplikationen verstorben. Die während der ECLS-Therapie stattgehabten Komplikationen wurden erfasst und kategorisiert. Datengrundlage für die Erhebung bildete die intensivmedizinische Dokumentation. Demnach hatten 48% der Patienten während der ECLS-Therapie eine temporäre oder dauerhafte dialysepflichtige Nierenfunktion. Die zweithäufigste Komplikation war mit 45% eine Blutungskomplikation in den Beinen oder im Thorax. Das akute Lungenversagen, genauer *acute respiratory distress syndrom* (ARDS), diagnostiziert und dokumentiert anhand der Berlin-Definition von 2012 (45), trat bei 36% der Patienten auf. Weitere klinisch diagnostizierte Komplikationen waren Schlaganfälle (27%), Beinischämien (26%) und die Darmischämie (13%). Die ischämische Hepatitis trat bei 21% der Patienten auf wurde als eine 20-fache Transaminasenerhöhung definiert. Eine Sepsis erlitten 12% der Patienten. Diese wurde durch die Intensivmediziner vor Ort anhand der Sepsis Kriterien von 2001 definiert und dokumentiert (46).

Die in der Zeit der ECLS-Therapie am häufigsten durchgeführte Intervention war mit 52% die perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA). Dabei handelt es sich um eine interventionelle Wiedereröffnung von verschlossenen Herzkranzgefäßen mittels eines Ballonkatheters. In 31% der Fälle war außerdem eine gefäßchirurgische Intervention notwendig. Weitere durchgeführte Interventionen waren viszeralchirurgische Interventionen (13%), Implantation eines LVAD (11%), koronare Bypass-Operationen (9%), Herzklappenersatz (6%) sowie weitere, unter anderem neurochirurgische, Interventionen.

Der überwiegende Teil der Patienten starb an einem Multiorganversagen (35%). Des Weiteren waren kardiale Komplikationen (23%) sowie die Sepsis (23%) häufig. Weitere Todesursachen waren viszerale Komplikationen (7%) sowie Darmischämien (6%). Pulmonale (<1%) wie iatrogene (<1%) Todesursachen waren sehr selten.

3.1 Überleben und neurologisches *Outcome*

Von insgesamt 160 behandelten Patienten überlebten 59 Patienten bis zur primären stationären Entlassung. Dies entsprach einem Anteil am Gesamtkollektiv von 37%. Von diesen starben bis zum Ende des *Follow-up* neun weitere Patienten mit einem Anteil von 6% des Gesamtkollektives. Nach einem mittleren *Follow-up* von 1,74 Jahren (KI95% 1,33-2,15) lag die Gesamtsterblichkeit also bei 31%. Diese Daten sind der Abb. 9 zu entnehmen.

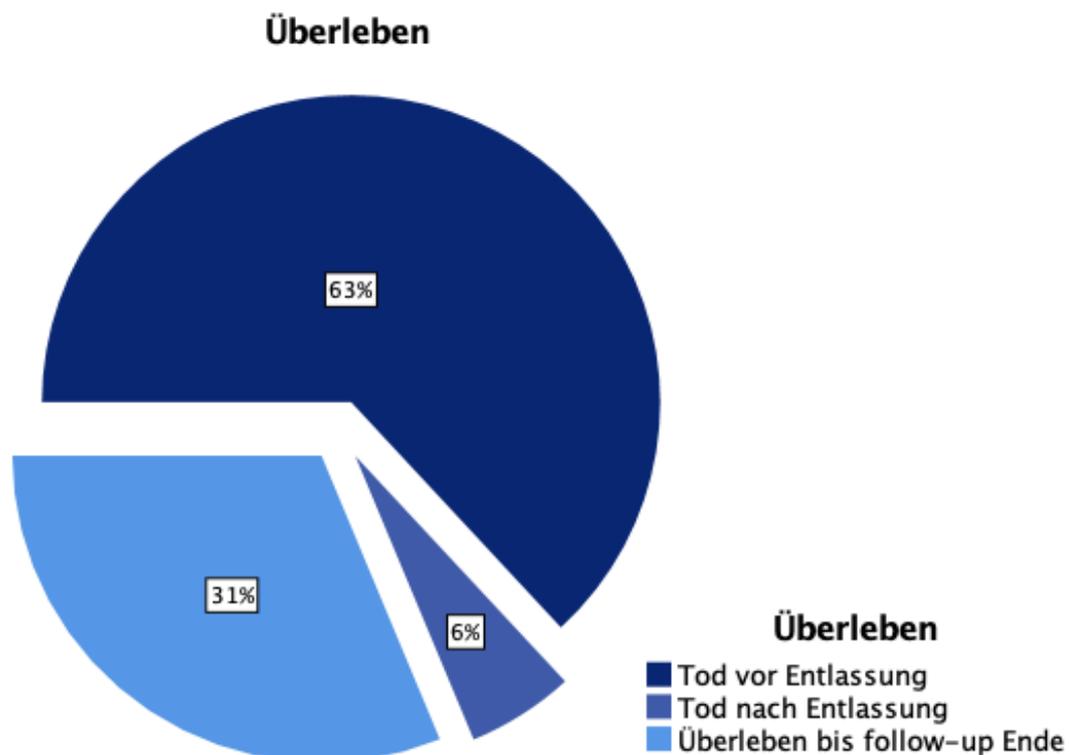


Abb. 9: Überleben der Patienten bis zum Ende des *Follow-up*

Wie in Abb. 10, der Kaplan-Meier-Kurve dargestellt, starben die meisten Patienten kurz nach der stationären Aufnahme in der Klinik für Herzchirurgie beziehungsweise in den ersten Tagen der Behandlung. Im Verlauf stabilisierte sich die Mortalität deutlich.

Kaplan-Meier-Überlebenszeitkurve

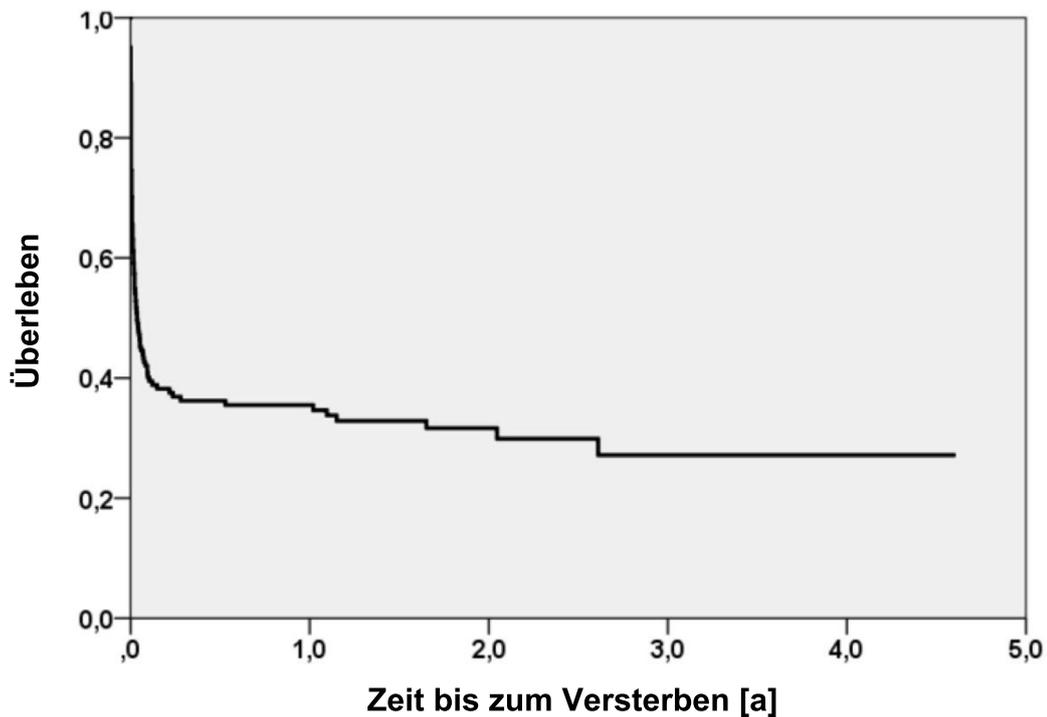


Abb. 10: Überleben bis zum *Follow-up* mittels Kaplan-Meier-Kurve dargestellt

Die nun folgenden Ergebnisse aus dem *Follow-up* konnten aufgrund eines unvollständigen Datensatzes nur für die ersten 115 behandelten Patienten bestimmt werden. Von diesen 115 Patienten überlebten 50 Patienten (44%) bis zur stationären Entlassung und 38 Patienten (33%) bis zu einem mittleren *Follow-up* von 18 Monaten. Die Lebensqualität wurde von 90% der Patienten als gut bewertet. Lediglich 10% der Patienten klagten über eine schlechte mentale Verfassung oder Depressionen. Ebenso gaben 90% der Patienten an, wieder gut in das Arbeits-/ und Sozialleben integriert zu sein. Der überwiegende Teil der Patienten (69%) hatte keinerlei subjektive Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Weitere 14% klagten über Luftnot bei starker körperlicher Belastung und lediglich 17% litten bereits bei leichter körperlicher Belastung oder in Ruhe unter Atemnot.

Das neurologische *Outcome* wurde mittels der modifizierten Ranking Skala (mRS) bestimmt. Hiernach wird die Schwere von neurologischen Symptomen, bezogen auf die Abhängigkeit von der benötigten Hilfe im Alltag, in die Grade 0

bis 5 eingeteilt. Patienten der Kategorie 0 zeigen keinerlei neurologisches Defizit und Patienten der Kategorie 5 schwerste neurologische Defizite mit dauerhafter pflegerischer Abhängigkeit (47). Es zeigten 73% der Überlebenden im Follow-up keinerlei neurologische Einschränkungen (mRS = 0). Weitere 20% der Patienten hatten milde neurologische Einschränkungen ohne Einfluss auf deren Alltag (mRS = 1) und weitere 3,3% der Patienten moderate neurologische Einschränkungen (mRS = 3). Im Ergebnis hatten insgesamt 97% der behandelten Patienten keine bis moderate neurologische Einschränkungen mit geringem Einfluss auf deren Alltag. Lediglich 3,3% der Überlebenden litten unter schwersten neurologischen Schäden mit der Notwendigkeit dauerhafter, pflegerischer rund um die Uhr Betreuung (mRS = 5). Diese Daten wurden in Abb. 11 veranschaulicht.

Neurologisches Outcome im Follow-up nach Rankin

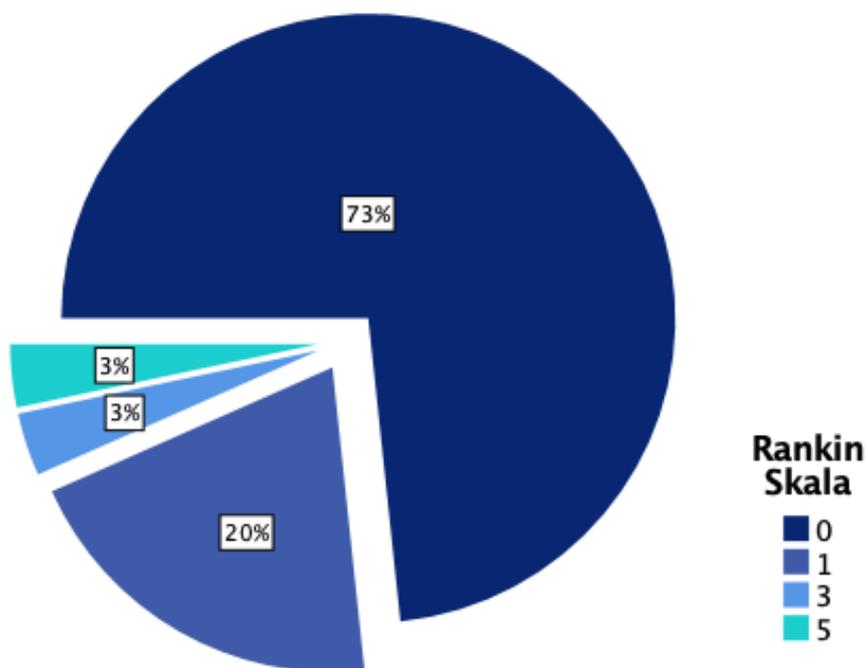


Abb. 11: Neurologisches Outcome bestimmt mittels der modifizierter Rankin Skala

3.2 Vergleich von Überlebenden mit Verstorbenen

Die Gruppe der Überlebenden bis zur stationären Entlassung wurde mit den Verstorbenen im stationären Aufenthalt verglichen. Dieser Vergleich, die Ermittlung der Odds-Ratios und des Signifikanzniveaus erfolgten mittels binärer logistischer Regression. Das Odds-ratio wurde jeweils mit dem 95% Konfidenzintervall und einem Signifikanzniveau von $p = 0,05$ angegeben. Die im Folgenden beschriebenen Ergebnisse können anhand von Tabelle 8 nachvollzogen werden.

Der Vergleich der Basisdaten der Studienpopulation umfasste das Alter ($p = 0,107$), das Geschlecht ($p = 0,319$) und die Körperoberfläche nach Mosteller ($p = 0,575$). Keine dieser Variablen hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten bis zur primären stationären Entlassung.

Für den Vergleich der zugrundeliegenden Pathologie des Herz-/Kreislaufversagens, wurde die akute Myokardischämie als Referenzkategorie festgelegt. Weitere Kategorien waren Kardiomyopathien ($p = 0,095$), andere Herzerkrankungen ($p = 0,495$) und weitere Erkrankungen ($p = 0,494$). Keine dieser Pathologien zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen.

Die Analyse der bei Ankunft auf der Intensivstation erhobenen Laborparameter zeigte, dass Lactat ($p < 0,001$), LDH ($p = 0,002$), NSE ($p < 0,001$) und AST ($p = 0,002$) in der Gruppe der Verstorbenen signifikant erhöht war. Ein besonders starker Effekt zeigte sich bei der NSE. Eine Erhöhung von Creatinin ($p = 0,214$) und hsTNT ($p = 0,372$) hatte dagegen keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Die Dauer der ECLS-Therapie ($p = 0,006$) ist bei Überlebenden mit sechs (3, 7) Tagen im Median vier Tage länger als bei verstorbenen Patienten mit zwei (1, 6) Tagen.

Tabelle 8: Vergleich aller erhobenen Parameter bezogen auf deren *Outcomerelevanz*

	Alle (n = 160)	Überlebende (n = 59)	Verstorbene (n = 101)	Odds-ratio (95% KI)	p
Basisdaten					
Alter [a]	56 ± 16	53 ± 16	57 ± 15	1,02 (1,00-1,04)	0,107
Geschlecht					
- männlich	76%	71%	78%	1,45 (0,70-3,03)	0,319
- weiblich	24%	29%	22%		
Körperoberfläche [m ²]	2,02 ± 0,24	2,04 ± 0,28	2,01 ± 0,22	0,68 (0,18-2,63)	0,575
Zugrundeliegende Pathologien					
Akute Myokardischämie	69%	64%	72%	Referenzkategorie	
Kardiomyopathie	13%	19%	9%	0,44 (0,17-1,15)	0,095
andere Herzerkrankungen	8%	5%	9%	1,61 (0,41-6,31)	0,495
Nicht Herzerkrankungen	10%	12%	9%	0,69 (0,24-2,00)	0,494
CPR und Distanz					
CPR während Implantation	64%	61%	66%	1,26 (0,65-2,45)	0,498
Dauer CPR [min]	30 (0, 75)	20 (0, 60)	45 (0, 90)	1,83 (1,05-3,21)	0,034
Distanz [km]	0,6 (0,5, 10,0)	2,1 (0,5, 11,2)	0,5 (0,5, 10,0)	0,92 (0,76-1,12)	0,420
ausgewählte Laborparameter					
Lactat [mmol/l]	9 (4, 15)	6 (2,11)	13 (6,16)	2,45 (1,51-3,98)	<0,001
LDH [U/l]	758 (425, 1425)	556 (334,962)	987 (484,1789)	1,96 (1,27-3,01)	0,002
NSE [µg/l]	57 (39, 96)	40 (31,65)	67 (48,112)	4,83 (2,19-8,75)	<0,001
AST [U/l]	382 (145, 707)	245 (107, 517)	499 (191, 950)	1,57 (1,17-2,11)	0,002
Creatinin [mg/dl]	1,4 (1,1, 1,9)	1,3 (1,0, 1,7)	1,5 (1,2-2,0)	1,53 (0,78-2,98)	0,214
hsTnT [ng/l]	2312 (381, 9801)	2224 (2381, 8304)	2358 (360, 12562)	1,07 (0,92-1,25)	0,372
ECLS-Therapiedaten					
ECLS-Weaning	51%	100%	22%	n.v.	<0,001*
ECLS-Therapiedauer [d]	4 (1, 7)	6 (3, 7)	2 (1,6)	0,59 (0,40-0,86)	0,006
Klinikaufenthalt [d]	8 (1,22)	22 (12, 48)	3 (1, 10)	0,31 (0,20-0,46)	<0,001
Komplikationen					
Dialysepflichtigkeit	48%	24%	61%	5,11 (2,48-10,5)	<0,001
Blutungen	45%	40%	48%	1,42 (0,74-2,75)	0,284
ARDS	36%	29%	49%	1,57 (0,78-3,14)	0,204
Schlaganfall	27%	19%	32%	1,98 (0,90-4,32)	0,088
Beinschämie	26%	17%	31%	2,19 (0,98-4,88)	0,056
ischämische Hepatitis	21%	12%	27%	2,71 (1,10-6,69)	0,031
Darmischämie	13%	3%	19%	6,65 (1,49-29,7)	0,013
Sepsis	12%	9%	14%	1,75 (0,59-5,13)	0,311
Interventionen					
PTCA	52%	53%	51%	0,95 (0,50-1,82)	0,897
gefäßchirurgisch	31%	21%	37%	2,22 (1,04-4,47)	0,038
viszeralchirurgisch	13%	7%	17%	2,8 (0,89-8,77)	0,077
LVAD	11%	20%	6%	0,25 (0,09-0,70)	0,009
CABG	9%	10%	9%	0,86 (0,29-2,56)	0,792
Herzklappenersatz	6%	7%	6%	0,87 (0,23-3,21)	0,833
andere Interventionen	8%	10%	7%	0,66 (0,21-2,07)	0,475

p = Signifikanzniveau; KI = Konfidenzintervall; a = Lebensjahre; m² = Quadratmeter; CPR = kardiopulmonale Reanimation; km = Kilometer; mmol = Millimol; l = Liter; LDH = Lactatdehydrogenase; U = Unit (Enzymeinheit); NSE = neuronenspezifische Enolase; µg = Mikrogramm; AST = Aspartat-Aminotransferase, mg = Milligramm; dl = Deziliter; hsTnT = hoch sensitives Troponin T; ng = Nanogramm; ECLS = extracorporeal life support; n.v. = nicht verfügbar; d = Tage; ARDS = acute respiratory distress syndrome; PTCA = perkutane transluminale Koronarangioplastie; LVAD = left ventricular assist device; CABG = coronary artery bypass graft; *mittels Pearsons chi² Test; Die Ergebnisse sind als Mittelwert ± Standardabweichung, als Median (25., 75. Perzentile) oder prozentual dargestellt. Die Odds-Ratios und das Signifikanzniveau wurden mittels binärer logistischer Regressionsanalyse ermittelt.

Zusätzlich hatten Überlebende einen längeren stationären Gesamtaufenthalt ($p < 0,001$), von drei (1, 10) Tagen bei Verstorbenen gegenüber 22 (12, 48) Tagen bei Überlebenden. Es konnten insgesamt 51% der Patienten von der ECLS-Therapie entwöhnt werden. Das Odds-Ratio ließ sich aus methodischen Gründen nicht berechnen, da keiner der Überlebenden mit laufender ECLS-Therapie aus der stationären Behandlung entlassen wurde. Der Vergleich wurde hier mittels Pearsons χ^2 Test durchgeführt und ergab ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$.

Die Betrachtung der Komplikationen ergab, dass Verstorbene signifikant häufiger einen Nierenschaden mit dialysepflichtiger Nierenfunktion erlitten (24% versus 61%, $p < 0,001$). Ebenso litten Verstorbene häufiger an einer ischämischen Hepatitis (12% versus 27%, $p = 0,031$) sowie an einer Darmischämie (3% versus 19%, $p = 0,013$). Kein signifikanter Unterschied zeigte sich hingegen bei Blutungen ($p = 0,284$), dem ARDS ($p = 0,204$), einem Schlaganfall ($p = 0,088$), der Beinischämie ($p = 0,056$) und der Sepsis ($p = 0,311$).

Auf Komplikationen bei Verstorbenen folgten häufiger gefäßchirurgische Interventionen (7% versus 17%, $p = 0,077$). Zudem wurden seltener LVAD-Systeme implantiert (20% versus 6%, $p = 0,009$). Die Durchführung einer PTCA (53% versus 51%, $p = 0,897$), einer viszeralchirurgischen Intervention (7% versus 17%, $p = 0,077$), einer koronaren Bypassoperation (10% versus 9%, $p = 0,792$), eines Herzklappenersatzes (7% versus 6%, $p = 0,833$) sowie sonstiger Interventionen (10% versus 7%, $p = 0,475$) hatten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten.

3.3 CPR und Distanz

Die Durchführung einer ECLS-System-Implantation während der CPR im Sinne einer eCPR hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten ($p = 0,498$). Die Dauer der CPR während der Implantation des ECLS-Systemes korrelierte hingegen mit dem Überleben der Patienten. Diese war bei Überlebenden im Median 25 Minuten kürzer als bei Verstorbenen (20 versus 45 Minuten, $p = 0,034$). Die Distanz zum Einsatzort ($p = 0,420$) zeigte keinen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben der Patienten.

4 Diskussion

4.1 Überleben und neurologisches *Outcome*

In dieser Arbeit wurde das Patientenkollektiv des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes (DELSN) untersucht, welches zwischen Juni 2011 und Oktober 2015 behandelt wurde. Der primäre Endpunkt dieser Studie war die stationäre Entlassung der Patienten. In die Analyse wurden 160 Patienten eingeschlossen, welche allesamt ein therapierefraktäres Herz-/Kreislaufversagen erlitten. Es konnte eine Überlebensrate bis zur stationären Entlassung von 37% erreicht werden. Eine vergleichbar hohe Überlebensrate von 31% konnte nach einem durchschnittlichen *Follow-up* von 1,74 Jahren (KI95% 1,33-2,15) festgestellt werden. Die Befragung der ersten 115 behandelten Patienten ergab insgesamt ein gutes neurologisches *Outcome*. Bei 97% der Behandelten zeigten sich maximal moderate Einschränkungen bei der Bewältigung ihres Alltags (mRS 1-3).

Patienten, die im Rahmen des DELSN behandelt wurden, befanden sich in einem derart kritischen Zustand, dass diese bei bereits ausgeschöpfter konventioneller Therapie aller Voraussicht nach verstorben wären. Als *Ultima-Ratio* Maßnahme wurde hier im Rahmen des DELSN die Implantation eines ECLS-Systems durchgeführt. Vor diesem Hintergrund ist eine Überlebensrate von 37% bis zur stationären Entlassung als sehr gut zu bewerten. In den westlichen Industrienationen werden nach innerklinischem Herz-/Kreislaufstillstand vergleichsweise Überlebensraten von 15-30% erreicht (1)(3)(4)(5)(6). Legt man Daten mit außerklinischem Herzstillstand zu Grunde, werden sogar lediglich Überlebensraten von 7-12% erreicht (1)(7)(8)(9). Hier wird neben der Tragweite des Problems auch das Potential deutlich, welches hinter mobilen ECLS-Netzwerken steht. Vergleicht man die Überlebensraten des DELSN, mit denen anderer kleinerer ECLS-Kohorten, deren primärer Endpunkt ebenfalls die stationäre Entlassung der Patienten war, konnten mit einer Gesamtüberlebensrate zwischen 32% und 36,8% vergleichbar gute Ergebnisse erzielt werden (39)(48)(49). Auch die Lebensqualität und deren Reintegration in das Arbeits-/ und Sozialleben bewerteten 90% der 115 befragten Patienten als gut. Außerdem zeigten 69% der Patienten keinerlei Symptome bei körperlicher

Belastung und weitere 14% gaben an, lediglich bei starker körperlicher Belastung Atemnot zu haben.

Ein besonderer Fokus lag auf dem neurologischen Outcome der Patienten. Die maximal moderaten neurologischen Einschränkungen bei 97% der Patienten entsprechen den Kategorien eins bis drei auf der modifizierten Rankin Skala. Die von Haneya et al. und Wang et al. vorgestellten ECLS-Kohorten erreichten bei 74,8% bis 93% der Überlebenden ein mindestens gutes neurologisches *Outcome* (48)(49). Die Bewertung wurde anhand des *Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Categories Scores* (CPC Scores) vorgenommen. Dieser ebenfalls weit verbreitete Score unterteilt das neurologische *Outcome* in fünf Kategorien nach Bewusstsein und Grad der Behinderung der Patienten (50). Haneya et al. und Wang et. al definierten dabei die Kategorien 1 und 2 als Patienten mit gutem neurologischem *Outcome*. Diese Kategorien stellten Patienten dar, die bei vollem Bewusstsein waren und maximal moderate funktionelle Einschränkungen aufwiesen (50). Die Kriterien für die Definition eines guten neurologischen *Outcomes* sind somit zwischen den vorgestellten Studien vergleichbar. Einordnend ist demnach festzustellen, dass trotz des initial sehr schlechten Patientenzustandes und konventionell infauster Prognose für die Überlebenden, auch im Vergleich zu anderen ECLS-Kohorten, ein gutes neurologisches *Outcome* erreicht werden konnte.

4.2 Parameter mit Einfluss auf das Überleben

4.2.1 Laborparameter

Die bei Ankunft auf der Intensivstation erhobenen Laborparameter lieferten einen Hinweis auf den initial schlechten Zustand der Patienten. So waren die Mediane von Lactat [mmol/l] (6 versus 13, $p < 0,001$), LDH [U/l] (556 versus 987, $p = 0,002$), NSE [$\mu\text{g/l}$] (40 versus 67, $p < 0,001$) und AST [U/l] (245 versus 499, $p = 0,002$) bei den Überlebenden signifikant niedriger als bei den Verstorbenen. Von besonderem Interesse waren Lactat (Odds-ratio 2,45 (1,51-3,98)) und NSE (Odds-ratio 4,83 (2,19-8,75)). Deren initiale Erhöhung hatte einen besonders großen Effekt auf das Überleben der Patienten. Das prognostische Potential von

Lactat und NSE zur Beurteilung kritisch Kranker ist bereits bekannt und gut untersucht (51)(52).

Lactat zeigt als unspezifisches Produkt des anaeroben Stoffwechsels eine Minderversorgung von Gewebe mit Sauerstoff an. Initial gemessene Lactatwerte waren bei Verstorbenen signifikant höher (13 mmol/l versus 6mmol/l, $p < 0,001$), als bei den Überlebenden. Debaty et al. konnten in ihrer Übersichtsarbeit zeigen, dass Patienten mit einem guten neurologischen *Outcome* nach eCPR, initial niedrigere Lactat und pH-Werte aufwiesen (51). Dies wurde aktuell erneut durch Bartos et al. bestätigt (53). Dennoch stellten Slottosch et al. fest, dass der gemessene Lactatwert vor der ECLS-Implantation einen deutlich niedrigeren prognostischen Wert hatte als die Laktatdynamik, welche mittels Kontrollen nach 12, 24, 36, 48 und 72 Stunden ermittelt wurde (52). Auch wenn im Rahmen des DELSN der Lactatwert bei Ankunft der Patienten auf der Intensivstation signifikant erhöht war, ist dieser allein ein unspezifischer Parameter und demnach kein ausreichender Prädiktor für das *Outcome* der Patienten. Als ein Baustein der prognosebildenden Ersteinschätzung sollte nach den Ergebnissen dieser Studie Lactat jedoch unbedingt in die Entscheidungsfindung mit einfließen.

Die Untersuchung der NSE bei Ankunft der Patienten auf der Intensivstation ergab ebenfalls signifikant höhere Werte bei den verstorbenen Patienten (40 μ g/l versus 67 μ g/l, $p < 0,001$). In einer Übersichtsarbeit von Shinozaki et al. konnte gezeigt werden, dass Patienten nach stattgehabter konventioneller CPR eine signifikant höhere Überlebenschance bei niedrigeren NSE-Spiegeln aufwiesen (54). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Außerdem konnte durch Shinozaki et al. eine bessere neurologische Prognose, bei niedrigeren NSE-Spiegeln zu verschiedenen Zeitpunkten nach konventioneller CPR gezeigt werden (54). Damit handelt es sich bei der NSE um einen weiteren wichtigen Baustein der Prognosebildung, der ebenfalls in die Entscheidungsfindung einfließen sollte.

4.2.2 Komplikationen

Die Gesamtmortalität von 63% bis zur stationären Entlassung dieses Kollektivs lässt sich neben der maximalen Kompromittierung der Patienten auch mit der insgesamt komplikationsträchtigen ECLS-Therapie erklären. Ein signifikanter Unterschied der Überlebenden und Verstorbenen konnte für den Nierenschaden mit dialysepflichtiger Nierenfunktion (24% versus 61%, $p = <0,001$), die ischämische Hepatitis (12% versus 27%, $p = 0,031$) und die Darmischämie (3% versus 19%, $p = 0,013$) nachgewiesen werden.

Die Ursache für die Dialysepflichtigkeit ist dabei häufig multifaktorieller Genese. Neben der renalen Hypoperfusion und der damit verbundenen schlechten Gewebsoxygenierung durch das therapierefraktäre Herz-/Kreislaufversagen, spielen auch ECLS assoziierte Faktoren wie eine Hyperkoagulation an körperfremden Materialien sowie hormonelle Dysregulationen eine Rolle (55). Vergleicht man die hier dargelegten Komplikationsraten mit denen weiterer ECLS-Kohorten, ergibt sich für die dialysepflichtige Niereninsuffizienz eine vergleichbare Häufigkeit von 25% - 56%. In jeder der zitierten Studien war die Rate der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz bei den verstorbenen Patienten deutlich erhöht. Es zeigte sich jedoch nur in der Kohorte von Beurtheret et al. eine statistische Signifikanz für das Überleben der Patienten (39)(48)(56)(57).

Die ischämische Hepatitis ist ein Krankheitsbild, welches bei 2,5% aller kritisch kranken Patienten auftritt und eine Mortalität von 50% aufweist (58). Die Entwicklung einer ischämischen Hepatitis wird signifikant durch die Dauer der stattgehabten CPR beeinflusst. Champigneulle et al. konnten dies in ihrer sechsjährigen Beobachtungsstudie von OHCA Patienten zeigen. Sie geben die Häufigkeit der ischämischen Hepatitis, definiert als 20-fache Transaminasenerhöhung, bei OHCA Patienten mit 11.4% (KI 9.0%-14.1%) an. Diese Patienten wurden allerdings lediglich konventionell reanimiert und nicht mit einem ECLS-System versorgt (59). In der bereits zitierten Kohorte von Beurtheret et al. trat die ischämische Hepatitis bei 35% der Patienten auf (39). Die anderen zitierten Kohorten erhoben diese Komplikation nicht.

Die Darmischämie kann sowohl *okklusiver* als auch *non-okklusiver* Ursache sein. Zu den *non-okklusiven* Ursachen gehören eine schlechte Herzauswurfleistung und eine intensivierete Katecholamintherapie, wie sie häufig im Zusammenhang mit dem therapierefraktären Herz-/Kreislaufversagen notwendig ist (60). Außerdem hat auch hier die Dauer der CPR Einfluss auf das Ausbilden einer Darmischämie (60). Eine frühzeitige Diagnostik in Form einer Computertomographie sowie die konsequente frühzeitige explorative Laparotomie, können trotz der Schwere der Erkrankung die Prognose der Patienten verbessern (60). Beide Maßnahmen wurden im Rahmen der Therapieroutine des DELSN regelhaft umgesetzt. Die Datenlage zur Häufigkeit der Darmischämie ist dünn, da diese als Komplikation in nur wenigen Kohorten erfasst wird. In einer retrospektiven Kohortenstudie von Renaudier et al. trat bei 9% der Patienten nach der ECLS-Therapie eine verifizierte Darmischämie auf (61), was im Vergleich zur vorliegenden Kohorte etwa halb so häufig ist.

Die weiteren erfassten Komplikationen zeigten keine statistische Signifikanz. Zu diesen Komplikationen zählen Blutungen bei 45% ($p = 0,284$) der Patienten, welche in anderen Kohorten mit 38%-70% (56)(57) vergleichbar häufig auftraten, der ischämische Schlaganfall mit 27% ($p = 0,088$), welcher in 12%-23% (48)(56) der Fälle anderer Kohorten auftrat, eine Beinischämie mit 26% ($p = 0,056$), die zu 16,4%-39% (48)(56) in anderen Kohorten stattfand, die Sepsis, welche bei 12% ($p = 0,311$) der Patienten auftrat, im Vergleich zu 8% (57) und das ARDS, das mit 36% im Vergleich zu 13% (57) der Fälle in der vorliegenden Kohorte etwas häufiger auftrat.

Es lässt sich also resümieren, dass trotz des mobilen ECLS-Einsatzes die Häufigkeit der festgestellten Komplikationen mit denen anderer nicht mobiler Kohorten vergleichbar ist. Eine Häufung von Komplikationen aufgrund des mobilen Therapieansatzes ist demnach vorrangig nicht erkennbar.

4.2.3 Interventionen

Interventionen durch verschiedene Fachabteilungen des Universitätsklinikums Düsseldorf waren häufig notwendig. Von den im Rahmen des DELSN

durchgeführten Interventionen, zeigten lediglich die Implantation eines *ventricular assist devices* (20% versus 6%, $p = 0,009$) und die gefäßchirurgische Intervention (21% versus 37%, $p = 0,038$) einen statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben der Patienten.

Patienten, welche eine gute neurologische Prognose vorwiesen, jedoch trotz medikamentöser Maximaltherapie und durchgeführter Interventionen nicht von der ECLS entwöhnt werden konnten, wurde frühzeitig ein LVAD implantiert. Patienten mit schlechter neurologischer Prognose oder einer Kontraindikation für eine dauerhafte mechanische Kreislaufunterstützung verstarben. Diese Vorgehensweise erklärt den festgestellten signifikanten Effekt auf das Überleben der Patienten durch die LVAD Therapie.

Nach der PTCA stellt die gefäßchirurgische Intervention mit 31% der Patienten die zweithäufigste Intervention dieser Kohorte dar. Ursächlich für die Durchführung ebendieser Interventionen waren in erster Linie Blutungen an Punktionsstellen (45%, $p = 0,284$) und Ischämien der Beine (26%, $p = 0,056$). Die im Rahmen des DELSN durchgeführten Kanülierungen wurden, wenn immer möglich, femoral durchgeführt. Dies sparte durch die direkte perkutane Kanülierung nicht nur knappe zeitliche Ressourcen, sondern reduzierte potentiell auch blutungsassoziierte Komplikationen (21). Um eine Beinischämie zu verhindern, wurde den behandelten Patienten unmittelbar nach Ankunft auf der Intensivstation eine Beinperfusionskanüle implantiert. Andere Kohorten zeigen mit 32,9%-39% vergleichbar hohe Werte peripherer Gefäßläsionen beziehungsweise gefäßchirurgische Interventionen (56)(48)(39). Die insgesamt hohe Rate an gefäßchirurgischen Interventionen ist damit am ehesten durch die komplikationsträchtige ECLS-Therapie selbst erklärbar.

4.3 Einfluss von CPR und Distanz auf das Überleben

Angesichts der hohen Komplikationsraten, der Notwendigkeit eines erfahrenen interdisziplinären Teams und der strukturellen Herausforderungen liegt es nahe, dass die ECLS-Therapie primär von Kliniken der Maximalversorgung durchgeführt wird. Die Etablierung eines mobilen Netzwerkes kann auch

kleineren Kliniken die in dieser Studie vorgestellte Therapie zugänglich machen. Entscheidend ist jedoch, ob trotz des mobilen Aufbaus und des damit verbundenen erhöhten logistischen Aufwandes, eine gute Versorgungsqualität gewährleistet werden kann. Daher ist der Einfluss der Dauer der CPR, der Durchführung der Implantation während laufender konventioneller CPR und der Distanz zum Einsatzort auf das Überleben der Patienten von essenzieller Bedeutung. Die Dauer der CPR war unter Verstorbenen signifikant höher als unter den Überlebenden (45 versus 20 Minuten, $p = 0,034$). Der Anteil der Implantationen unter kardiopulmonaler Reanimation war bei Verstorbenen minimal höher ohne signifikanten Effekt auf das Überleben (66% versus 61%, $p = 0,498$).

Eine der größten Herausforderungen der Notfallmedizin ist es, eine angemessene CPR-Dauer bis zur Terminierung der Maßnahmen für Patienten mit OHCA zu bestimmen. Hansen et al. postulierten, dass etwa ein Drittel der Notfallmediziner und -helfer nachvollziehbare Schwierigkeiten hatten, eine Entscheidung zum Beenden der CPR-Maßnahmen zu treffen (62). In einer großen multizentrischen Studie mit 11.368 Fällen von OHCA Patienten postulierten Reynolds et al., dass eine konventionelle CPR-Dauer von weniger als 37 Minuten bei 90% der von ihnen behandelten Patienten mit einem guten neurologischen *Outcome* nach stationärer Entlassung assoziiert war (63). Goto et al. konnten dies in einer Beobachtungsstudie mit 17.238 Fällen von OHCA in Japan bestätigen (64). Hier führte eine konventionelle CPR-Dauer von 35 - 42 Minuten zu einem guten neurologischen Outcome (64). Die im Rahmen des DELSN durchgeführte konventionelle CPR-Dauer während der Implantation mit einer Dauer von 30 Minuten, führten ebenfalls bei über 90% der Patienten zu einem guten neurologischen *Outcome*. Die geringere Überlebensrate bei prolongierter CPR-Dauer wurde auch hier bestätigt (20 versus 45 Minuten, $p = 0,034$). Djordjevic et al. publizierten 2019 erste Ergebnisse eines ähnlich dem DELSN aufgebauten, jedoch mit 48 Patienten deutlich kleineren ambulanten ECLS-Programmes. Der primäre Endpunkt war hier das Überleben nach 30 Tagen. Die mittlere CPR-Dauer der verstorbenen Patienten lag bei 60 (25, 120) Minuten wohingegen auch hier die Dauer der CPR bei den Überlebenden mit 20 (7, 73) Minuten deutlich geringer war. Allerdings erreichte der Unterschied der

von Djordjevic publizierte CPR-Dauer keine statistische Signifikanz (65). Dennoch konnten Goldberger et al. in einer Registeranalyse mit 64.339 Patienten zeigen, dass eine auch eine verlängerte CPR nach IHCA zu einem besseren Outcome der Patienten führen kann. Sie verglichen das *Outcome* der Patienten aus Krankenhäusern mit der niedrigsten durchschnittlichen Reanimationsdauer (1. Quartil), mit denen der längsten Reanimationsdauer (4. Quartil). Dabei konnte gezeigt werden, dass eine verlängerte Reanimationsdauer mit einer höheren Überlebenschance assoziiert war ($p < 0,0001$) (66). Es lässt sich zusammenfassen, dass die konventionelle CPR-Dauer im Rahmen des DELSN zwar einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten hatte, dies jedoch nicht zwingend auf andere Kohorten zutrifft. Generell wird die Dauer der CPR in einem mobilen Setting wie dem DELSN gegenüber stationären Programmen aus logistischen Gründen immer verlängert sein. Als alleiniger Prädiktor für das Outcome der Patienten ist diese jedoch unzureichend.

Neben der Dauer der CPR spielt daher auch die Qualität der durchgeführten CPR eine entscheidende Rolle. Betrachtet man die Zeit zwischen dem Herzstillstand und dem Beginn der manuellen CPR, so spricht man von der *no-flow*-Zeit, da der Blutkreislauf in dieser Zeit stillsteht und kein Blutfluss herrscht. Eine geringe *no-flow*-Zeit verbessert die Prognose für das Überleben der Patienten und steht daher auch im Fokus der Reanimationsleitlinien der führenden Fachgesellschaften (10)(32). Neben der *no-flow*-Zeit ist auch die sich anschließende *low-flow*-Zeit von entscheidender prognostischer Bedeutung (67). Sie beginnt mit dem Start der manuellen CPR und endet mit dem ROSC oder der ECLS-Implantation. Wengenmayer et al. konnten in einer retrospektiven Kohortenstudie zur eCPR über einen Zeitraum von fünf Jahren zeigen, dass die *low-flow*-Zeit bei Überlebenden einer CPR signifikant niedriger war als bei Verstorbenen ($41,7 \pm 15,0$ versus $62,6 \pm 5,1$ Minuten, $p = 0,003$) (67). Um einen hohen *flow* bei lang andauernder CPR aufrecht zu erhalten, können ECLS-Systeme als *bridge to therapy* zur eCPR eingesetzt werden und so die *low-flow*-Zeit verkürzen. Die Durchführung der CPR als eCPR bei fehlendem ROSC im Vergleich zur konventionellen CPR ist dabei bereits seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung. Schon im Jahre 2008 publizierten Chen et al. im Lancet diesbezüglich eine wegweisende prospektive Beobachtungsstudie. Sie

randomisierten Patienten mit einem stationär erlittenen Herzstillstand in zwei Gruppen. Eine Gruppe wurde mittels konventioneller CPR versorgt, die andere mittels eCPR. Es zeigte sich in der eCPR-Gruppe eine 20% größere Überlebensrate bis zur Entlassung sowie eine 8,9% größere Überlebensrate nach einem Jahr (68). Im Jahr 2011 konnten Mourimura et al. bereits in ihrer Übersichtsarbeit über 139 Fälle aus eCPR-Einzelfallberichten und Fallserien zeigen, dass 51,1% der Überlebenden nach IHCA ein gutes neurologisches *Outcome* vorwies. (Morimura et al., 2011) Ouweneel et al. konnten dies 2016 in ihrer Übersichtsarbeit mit insgesamt 3333 eingeschlossenen Patienten bestätigen. Es wurden sowohl Patienten mit IHCA als auch mit OHCA eingeschlossen. Das neurologische *Outcome* der mittels eCPR behandelten Patienten war um 14% besser als in der konventionellen CPR Gruppe. Außerdem führte die Verwendung von ECLS-Systemen bei Patienten mit einem Herz-/Kreislaufstillstand in dieser Metaanalyse zu einer 13% ($p < 0,001$) höheren Überlebenswahrscheinlichkeit (31). In einer weiteren Übersichtsarbeit von Beyea et al. aus dem Jahr 2018, welche nur Patienten mit OHCA einschloss, lag das Überleben nach eCPR ohne neurologische Einschränkungen mit 8,3% bis 41,6% deutlich über dem nach konventioneller CPR mit 1,5% bis 9,1%. Mit steigender CPR-Dauer verstärkte sich dieser Effekt (69). So fanden Bartos et al. 2020 heraus, dass in ihrer Kohorte keiner der mittels konventioneller CPR behandelten Patienten mit einer CPR-Dauer von über 40 Minuten ein gutes neurologisches *Outcome* vorwies. Gleichzeitig zeigten über 19% der Überlebenden, welche mittels eCPR behandelt wurden, auch noch nach über 60 Minuten CPR-Dauer ein gutes neurologisches *Outcome* (53). Schließlich veröffentlichten Yannopoulos et al. im Jahre 2020 die erste prospektive randomisierte und kontrollierte Studie zum Vergleich von konventioneller CPR mit der eCPR. Dabei wurden Patienten mit therapierefraktärem Herzkammerflimmern behandelt, welche im Anschluss im Herzkatheterlabor versorgt wurden. Es zeigte sich, dass lediglich einer von 15 Patienten (7%) in der Gruppe der konventionellen Reanimation überlebte. Dagegen überlebten in der eCPR-Gruppe 6 von 14 Patienten (43%) woraufhin die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig beendet werden musste (70). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die eCPR die *low-flow-Zeit* verkürzen kann und damit einen positiven Einfluss auf das Überleben und das neurologische *Outcome* der Patienten hat.

Der letzte entscheidende Faktor für die Qualitätssicherung eines mobilen ECLS-Netzwerkes ist der Einfluss der Distanz zum Einsatzort. Die Distanz zum Einsatzort hatte in dieser Kohorte keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten (2,1 versus 0,5 Kilometer, $p=0,420$). Ein Grund dafür könnte sein, dass die mediane Distanz zum Einsatzort im Rahmen des DELSN bei lediglich 600m lag. Dies resultierte aus der Tatsache, dass etwa 60% aller Einsätze auf dem Gelände des Universitätsklinikums Düsseldorf stattfanden. Dennoch war durch die fehlende Verbindung der Gebäudeteile auf dem Campus ein Transport der Patienten via Rettungsdienst mit erheblichem logistischem Aufwand notwendig. Daher wurden auch diese Einsätze als mobil gewertet. Beurtheret et al. untersuchten in dem von ihnen etablierten *cardiac RESCUE program* ebenfalls den Einfluss der Distanz zum Einsatzort. Die durchschnittliche Distanz war mit 17 Kilometern (4 km, 243 km) der Überlebenden, versus 27 Kilometern (2 km, 130 km) der Verstorbenen, anders als in der DELSN Kohorte, deutlich geringer. Der Unterschied wurde hier allerdings nicht auf statistische Signifikanz untersucht (39). Auch wenn kurze Distanzen in der Regel aus logistischen Gründen in einer kürzeren Zeit bis zur Implantation resultieren, hatte die Distanz zum Einsatzort im Rahmen des DELSN keinerlei statistisch signifikanten Effekt auf das Überleben der Patienten. Dies gibt zumindest einen Hinweis darauf, dass eine große Distanz zum Einsatzort kein Ausschlusskriterium für die ECLS-Therapie im mobilen Setting sein sollte.

4.4 Heutiger Stellenwert und Ausblick

Das Herz-/Kreislaufversagen zählt zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrienationen. Dabei spielt der Herz-/Kreislaufstillstand im ambulanten *Setting* als eine der Ursachen für das Herz- Kreislaufversagen eine zentrale Rolle. In Europa sind jährlich etwa 275.000 Erwachsene betroffen (2). Zuvor veröffentlichte Reviews konnten bereits zeigen, dass Patienten mit OHCA von der Therapie mittels ECLS-Systemen profitieren (31). Daher werden ECLS-Systeme in der Notfallmedizin immer häufiger angewendet. Dennoch spricht keine der großen Fachgesellschaften in ihren Reanimationsleitlinien eine klare Empfehlung zum Einsatz von ECLS-Systemen zur eCPR aus (10)(32). Ein Grund

dafür ist das Fehlen von fest etablierten Einschlusskriterien. Ein Punktesystem wie der SAVE-Score kann zwar dabei helfen eine Prognose zu stellen, allerdings dient dieser nicht explizit zur Patientenauswahl in Notfallsituationen, sondern der Prognoseeinschätzung bei laufender ECLS-Therapie (28). Um zukünftig Einschlusskriterien zu definieren, sollten Daten der verschiedenen ECLS-Zentren zentral gebündelt und Vorgehensweisen standardisiert werden. In einem ersten Schritt hat die *German Resuscitation Council* (GRC) im Jahre 2018 ihre Datenbank um die Erfassung der eCPR erweitert. Das Konsenspapier der an der eCPR beteiligten deutschen Fachgesellschaften ist ein weiterer wichtiger, um landesweite Standards zu etablieren (34). Ob in Zukunft randomisierte, kontrollierte Studien vor dem ethischen Hintergrund zur Etablierung harter Einschlusskriterien beitragen können ist fraglich. Die bereits diskutierte, kürzlich veröffentlichte Arbeit von Yannopoulos et al., ist in diesem Notfallsetting die erste ihrer Art (70). Eine andere große Herausforderung ist die Schließung der Versorgungslücke eines flächendeckenden Zugangs zur ECLS-Therapie außerhalb von maximalversorgenden Kliniken. Viele kleinere Kliniken verfügen nicht über die nötigen Strukturen und Ressourcen, um ein ECLS-Programm zu etablieren. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Etablierung eines Kliniknetzwerkes wie dem DELSN eine solche Maximaltherapie einem größeren Patientenkollektiv angeboten werden kann. In Kombination mit der Erstellung klarer Einschlusskriterien bietet sich dadurch zukünftig die Chance, mehr Patienten mit besonders aussichtsreicher Prognose zu behandeln und so das Überleben der Patienten weiter zu verbessern. Die durch klar definierte landesweite Ausschlusskriterien entstehenden Ressourcen, können so wiederum weiteren Patienten zur Verfügung gestellt werden. So lässt sich Schritt für Schritt eine flächendeckendere Versorgung von ECLS-Systemen in der Notfallmedizin etablieren.

4.5 Limitationen der Studie

Durch das retrospektive Kohortendesign ist die Aussagekraft der Studie im Vergleich zu randomisierten, kontrollierten Studien deutlich limitiert. Die Größe der Studienpopulation ist mit 160 Patienten für eine mobile ECLS-Netzwerk-Kohorte überdurchschnittlich groß (39)(49)(48)(71). Dennoch kann auch hier eine größere Kohorte die Genauigkeit der Ergebnisse weiter verbessern. Zudem wurde diese Studie an nur einem ECLS-Zentrum durchgeführt. Es besteht somit die Gefahr der Verzerrung von Ergebnissen durch interne Abläufe und individuelle Vorgehensweisen. Diese Effekte könnten bei einem multizentrischen Studiendesign abgeschwächt werden. Da es sich um eine Notfallbehandlung handelt, über deren Durchführung mit wenig Kenntnis über den Patienten entschieden werden muss, können auch hier durch individuelle Entscheidungen Stichprobenverzerrungen entstehen. Klare Einschlusskriterien, welche bisher aufgrund der schlechten Studienlage fehlen, können zukünftig zu einer Objektivierung der Entscheidungsfindung für das DELSN beitragen.

Des Weiteren ist die Erfassung des neurologischen Status und der *Follow-up* Daten von geringem Umfang und unvollständig. Eine konsequente und umfangreiche Erfassung dieser für das funktionelle *Outcome* wichtigen Variablen ist für die Zukunft wünschenswert, da diese Daten nun retrospektiv nicht mehr ermittelbar sind. Auch die Erfassung der Lebensqualität sollte in künftigen Auswertungen anhand eines etablierten Fragebogens erfolgen, um die Resultate besser mit anderen Kohorten vergleichen zu können. Die Erfassung der präklinischen Notfalldaten ist aktuell aufgrund der vielen partizipierenden Kliniken uneinheitlich. Um eine detailliertere Auswertung der CPR-Daten zu erreichen, muss in Zukunft die vor Eintreffen des ECLS-Teams durchgeführte CPR-Dauer lückenlos durch das Klinikpersonal vor Ort dokumentiert werden. Ebenso sollten die CPR-Daten der präklinischen Rettungskette umfassend zur Verfügung stehen. Die Auswertung der hier zugrundeliegenden Pathologien erfolgte in einem großen Datensatz. Dies führt zu einer Gesamtbeurteilung verschiedener Ätiologien und kann prognostische Unterschiede, wie sie etwa zwischen dem Herz-/Kreislaufstillstand und dem Herzversagen bestehen, nicht darstellen.

4.1 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit wurde der erfolgreiche Aufbau, die Funktionsweise und das *Outcome* des Düsseldorfer ECLS-Netzwerkes beschrieben. Es konnte eine Überlebensrate von 37% bis zur primären, stationären Entlassung und ein überwiegend gutes neurologisches *Outcome* erreicht werden. Dies ist angesichts der Tatsache, dass es sich um eine *ultima-ratio* Therapie bei Patienten mit ansonsten infauster Prognose handelt, als sehr gut zu bewerten. Die Distanz zum Einsatzort und die durchgeführte CPR während der Implantation hatten keinen Einfluss auf das Überleben der Patienten. Im Gegenteil wird durch die ECLS-Implantation die *low-flow-Zeit* minimiert (63). Die CPR-Dauer während der Implantation entspricht mit durchschnittlich 30 Minuten aktuellen wissenschaftlichen Qualitätskriterien. Eine verkürzte CPR-Dauer hatte einen positiven Einfluss auf das Überleben (63). Die aufgetretenen Komplikationen waren schwerwiegend und erforderten die Behandlung durch ein erfahrenes, professionelles Team, welches durch ECLS-Zentren geboten werden kann. Einmalig bestimmte NSE und Lactatwerte nach Rücktransport und Ankunft der Patienten auf der Intensivstation, gaben erste prognostische Hinweise auf das Überleben der Patienten und waren somit ein wichtiger Teil des prognostischen Entscheidungsprozesses. Weitere Einschlusskriterien müssen zukünftig definiert werden, um die Überlebensrate und das funktionelle *Outcome* der behandelten Patienten weiter zu verbessern. Das hier vorgestellte Düsseldorfer ECLS-Netzwerk kann künftig Vorbild für weitere mobile ECLS-Programme mit regionaler Ausrichtung sein und so die Therapie mittels ECLS-Systemen einem größeren Patientenkollektiv ermöglichen.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020. 139–596 p.
2. Azeli Y, Barbería E, Jiménez-Herrera M, Bonet G, Valero-Mora E, Lopez-Gomariz A, et al. The ReCaPTa study - a prospective out of hospital cardiac arrest registry including multiple sources of surveillance for the study of sudden cardiac death in the Mediterranean area. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2016;24(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13049-016-0309-1>
3. Qvick A, Radif M, Brevér C, Myrvik JO, Schenk Gustafsson K, Djärv T. Survival of in-hospital cardiac arrest in men and women in a large Swedish cohort. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2018;26(1):1–6.
4. Sandroni C, Nolan J, Cavallaro F, Antonelli M. In-hospital cardiac arrest: Incidence, prognosis and possible measures to improve survival. *Intensive Care Med*. 2007;33(2):237–45.
5. Nolan JP, Soar J, Smith GB, Gwinnutt C, Parrott F, Power S, et al. Incidence and outcome of in-hospital cardiac arrest in the United Kingdom National Cardiac Arrest Audit. *Resuscitation*. 2014;85(8):987–92.
6. Hessulf F, Karlsson T, Lundgren P, Aune S, Strömsöe A, Södersved Källestedt ML, et al. Factors of importance to 30-day survival after in-hospital cardiac arrest in Sweden – A population-based register study of more than 18,000 cases. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;255:237–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.068>
7. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL. Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(1):63–81.
8. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JGP, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation* [Internet]. 2010;81(11):1479–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2010.08.006>
9. Andersen LW, Holmberg MJ, Berg KM, Donnino MW, Granfeldt A. In-Hospital Cardiac Arrest: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*.

- 2019;321(12):1200–10.
10. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95(2 015):100–47.
 11. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases. ELSO Guidel [Internet]. 2013;Version 1.(November):1–24. Available from: <https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/929122ae88cuse rsshierdocumentselsoguidelinesgeneralalleclsversion1.3.pdf>
 12. Trummer G, Bein B, Buerke M, Ebelt H, Groesdonk H V., Haake N, et al. Standardized terminology of mechanical heart, lung and circulatory assist devices: A recommendation of the section “heart and circulation”of the German interdisciplinary association of critical care medicine. *Appl Cardiopulm Pathophysiol*. 2011;15(4):181–2.
 13. Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation: A breakthrough for respiratory failure. *J Intern Med*. 2015;278(6):586–98.
 14. Lequier L, Horton SB, McMullan DM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation circuitry. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2016 Apr 3];14(5 Suppl 1):S7-12. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130478-201306001-00003>
 15. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: Life support in the new era. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):210–20.
 16. Toomasian JM, Bartlett RH. Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century. *Perfusion* [Internet]. 2011;26(1):5–6. Available from: <http://prf.sagepub.com/content/26/1/5.short>
 17. Bartlett RH. Physiology of Gas Exchange During ECMO for Respiratory Failure. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2016;PublishAh. Available from: <http://jic.sagepub.com/content/early/2016/03/31/0885066616641383.abstr act%5Cnhttp://jic.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0885066616641383>
 18. Allen S, Holena D, McCunn M, Kohl B, Sarani B. A review of the fundamental principles and evidence base in the use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in critically ill adult patients. *J Intensive*

- Care Med [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Apr 4];26(1):13–26. Available from: <http://jic.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0885066610384061>
19. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol.* 2010;76(7):534–40.
 20. Makdisi G, Wang I -we. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis [Internet].* 2015 [cited 2016 May 1];7(7):E166-176. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4522501/>
 21. Saeed D, Stosik H, Islamovic M, Albert A, Kamiya H, Maxhera B, et al. Femoro-Femoral Versus Atrio-Aortic Extracorporeal Membrane Oxygenation: Selecting the Ideal Cannulation Technique. *Artif Organs [Internet].* 2014 Jul [cited 2016 Feb 21];38(7):549–55. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/aor.12245>
 22. Hawkes C, Booth S, Ji C, Brace-McDonnell SJ, Whittington A, Mapstone J, et al. Epidemiology and outcomes from out-of-hospital cardiac arrests in England. *Resuscitation [Internet].* 2017 Jan 1;110:133–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.10.030>
 23. ELSO. International Report January 2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
 24. Lawler PR, Silver DA, Scirica BM, Couper GS, Weinhouse GL, Camp PC. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with cardiogenic shock. *Circulation.* 2015;131(7):676–80.
 25. Leitlinien A der WMF (AWMF) – SK. Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. 2020;1–261.
 26. Michels G, Thiele H, Kluge S, Pfister R. Are there any prognostic predictors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) in case of out-of-hospital cardiac arrest? *Medizinische Klin - Intensivmed und Notfallmedizin.* 2017;112(7):634–6.
 27. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Guidelines for ECPR Cases. *ELSO Guidel [Internet].* 2013;1.3(December):1–4. Available from: https://www.else.org/Portals/0/IGD/Archive/FileManager/6713186745cuse_rssherydocumentselsoguidelinesforecprcases1.3.pdf

28. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: The survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246–56.
29. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 Mar [cited 2017 Feb 24];42(3):370–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-016-4223-9>
30. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, Bhanji F, Guadagno E. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: A systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation* [Internet]. 2016 Apr [cited 2017 Feb 22];101:12–20. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957216000447>
31. Ouweneel DM, Schotborgh J V., Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1922–34.
32. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Vol. 142, *Circulation*. 2020. 366–468 p.
33. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djävrv T, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115–51.
34. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, Dohmen C, Böttiger BW, Bauersachs J, et al. Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR): Consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC [Internet]. Vol. 67, *Anaesthesist*. 2018. p. 607–16. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0473-y>
35. Seewald S, Jantzen T. Deutsches Reanimationsregister – Modul eCPR: Strukturierte Erfassung der extrakorporalen CPR (ECLS-Therapie). 2018;(December):744–7.

36. Squiers JJ, Lima B, DiMaio JM. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation therapy in adults: Fundamental principles and systematic review of the evidence. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2016;152(1):20–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060027>
37. ANZ ECMO. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. 2009;302(17).
38. Ciapetti M, Cianchi G, Zagli G, Greco C, Pasquini A, Spina R, et al. Feasibility of inter-hospital transportation using extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) support of patients affected by severe swine-flu(H1N1)-related ARDS. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* [Internet]. 2011;19:32. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-79957522127&partnerID=tZOtx3y1>
39. Beurtheret S, Mordant P, Paoletti X, Marijon E, Celermajer DS, Leger P, et al. Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: A pilot study (the cardiac-RESCUE program). *Eur Heart J* [Internet]. 2013 Jan [cited 2016 Feb 21];34(2):112–20. Available from: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/eurheartj/ehs081>
40. Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, Saeed D, Akhyari P, Paprotny G, et al. A Suprainstitutional Network for Remote Extracorporeal Life Support. A Retrospective Cohort Study. *JACC Hear Fail*. 2016;4(9).
41. Sorin Group Deutschland. OUR SOLUTION FOR RESCUE PERFUSION Cardiac surgery solutions. Sorin Group Deutschland GmbH. 2016.
42. DRK-Rettungs- und Einsatzdienste Düsseldorf gGmbH. Intensivmobil [Internet]. Intensivmobil Düsseldorf. 2017 [cited 2019 Dec 11]. Available from: https://www.drk-duesseldorf.de/fileadmin/user_upload/ITW-Info_2017_allgem_II._17.05_.pdf
43. Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, Richter M, Saeed D, Akhyari P, et al. Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network—Outcome of 160 consecutively treated patients. *Resuscitation* [Internet]. 2017;121:151–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2017.08.237>

44. Gustafsson F, Rogers JG. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(5):595–602.
45. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: An expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012;38(10):1573–82.
46. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* [Internet]. 2003;29(4):530–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-003-1662-x>
47. Bamford JM, Sandercock PAG, Warlow CP, Slattery J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients: To the editor. *Stroke.* 1989;20(6):828.
48. Haneya A, Philipp A, Diez C, Schopka S, Bein T, Zimmermann M, et al. A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Feb 21];83(11):1331–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957212003668>
49. Wang C-HH, Chou N-KK, Becker LB, Lin J-WW, Yu H-YY, Chi N-HH, et al. Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest - A comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* [Internet]. 2014 Sep [cited 2016 Feb 21];85(9):1219–24. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957214006303>
50. Chamberlain D, Cummins RO, Abramson N, Allen M, Baskett P, Becker L, et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the “Utstein style”. Prepared by a Task Force of Representatives from the European Resuscitation Council, American Heart Association, Heart and Stroke Foundation of . *Resuscitation.* 1991;22(1):1–26.
51. Debaty G, Babaz V, Durand M, Gaide-Chevronnay L, Fournel E, Blancher M, et al. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A

- systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* [Internet]. 2017;112(August):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2016.12.011>
52. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Scherner M, Deppe A-C, Sabashnikov A, et al. Lactate and lactate clearance as valuable tool to evaluate ECMO therapy in cardiogenic shock. *J Crit Care* [Internet]. 2017;42:35–41. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883944117302228>
 53. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckyj A, Kalra R, et al. Improved survival with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation despite progressive metabolic derangement associated with prolonged resuscitation. *Circulation*. 2020;(January):877–86.
 54. Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Abe R, et al. S-100B and neuron-specific enolase as predictors of neurological outcome in patients after cardiac arrest and return of spontaneous circulation: A systematic review. *Crit Care*. 2009;13(4):1–12.
 55. Villa G, Katz N, Ronco C. Extracorporeal Membrane Oxygenation and the Kidney. *CardioRenal Med* [Internet]. 2015 Oct [cited 2017 Feb 27];6(1):50–60. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000439444>
 56. Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, et al. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* [Internet]. 2015 Jan [cited 2017 Feb 27];86:88–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.010>
 57. Conrad SJ, Bridges BC, Kalra Y, Pietsch JB, Smith AH. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation among patients with structurally normal hearts. *ASAIO J*. 2017;63(6):781–6.
 58. Tapper EB, Sengupta N, Bonder A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *Am J Med* [Internet]. 2015;128(12):1314–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.07.033>
 59. Champigneulle B, Geri G, Bougouin W, Dumas F, Arnaout M, Zafrani L, et al. Hypoxic hepatitis after out-of-hospital cardiac arrest: Incidence, determinants and prognosis. *Resuscitation* [Internet]. 2016;103:60–5.

Available

from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030095721630003X>

60. Wurm R, Cho A, Arfsten H, van Tulder R, Wallmüller C, Steininger P, et al. Non-occlusive mesenteric ischaemia in out of hospital cardiac arrest survivors. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2018;7(5):450–8.
61. Renaudier M, de Roux Q, Bougouin W, Boccara J, Dubost B, Attias A, et al. Acute mesenteric ischaemia in refractory shock on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Hear Journal Acute Cardiovasc Care*. 2021;10(1):62–70.
62. Hansen C, Lauridsen KG, Schmidt AS, Løfgren B. Decision-making in cardiac arrest: Physicians' and nurses' knowledge and views on terminating resuscitation. *Open Access Emerg Med*. 2019;11:1–8.
63. Reynolds JC, Grunau BE, Rittenberger JC, Sawyer KN, Kurz MC, Callaway CW. Association Between Duration of Resuscitation and Favorable Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Circulation*. 2016;134(25):2084–94.
64. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship between the duration of cardiopulmonary resuscitation and favorable neurological outcomes after out-of-hospital cardiac arrest: A prospective, nationwide, population-based cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(3):1–10.
65. Djordjevic I, Sabashnikov A, Deppe AC, Kuhn E, Eghbalzadeh K, Merkle J, et al. Risk factors associated with 30-day mortality for out-of-center ECMO support: experience from the newly launched ECMO retrieval service. *J Artif Organs [Internet]*. 2019;22(2):110–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10047-019-01092-9>
66. Goldberger ZD, Chan PS, Berg RA, Kronick SL, Cooke CR, Lu M, et al. Duration of resuscitation efforts and survival after in-hospital cardiac arrest: An observational study. *Lancet*. 2012;380(9852):1473–81.
67. Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, Biever P, Bode C, Duerschmied D, et al. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care*. 2017;21(1):1–6.
68. Chen Y-SS, Lin J-WW, Yu H-YY, Ko W-JJ, Jerng J-SS, Chang W-TT, et al. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support

versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet* [Internet]. 2008 [cited 2016 Feb 21];372(9638):554–61. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673608609587>

69. Beyea MM, Tillmann BW, Iansavichene AE, Randhawa VK, Van Aarsen K, Nagpal AD. Neurologic outcomes after extracorporeal membrane oxygenation assisted CPR for resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest patients: A systematic review. *Resuscitation* [Internet]. 2018;130:146–58. Available from:
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300957218303435>
70. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1807–16.
71. Guenther S, Theiss HD, Fischer M, Sattler S, Peterss S, Born F, et al. Percutaneous extracorporeal life support for patients in therapy refractory cardiogenic shock: Initial results of an interdisciplinary team. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2014 Mar [cited 2016 Feb 21];18(3):283–91. Available from:
<http://icvts.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/icvts/ivt505>

6 Anhang

Fragebogen ECLS-Datenbank Censoring Juli 2011 - Oktober 2015

Patient : _____

Datum : _____

Kontakt : ja nein

Pat. am Leben: ja nein

Integration ins Arbeits-/Sozialleben: ja nein

Depression (Freude am Leben): ja nein

Belastbarkeit (Etagen-Anzahl): 1 2 3 4

Neurologie (Körperliche Einschränkungen): ja nein

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herr Professor Dr. med. Alexander Albert für die initiale Überlassung des Themas und die Ermöglichung meines Promotionsverfahrens bedanken.

Des Weiteren geht mein Dank an PD Dr. med. Hug Aubin, der als Betreuer dieser Dissertation von Beginn an stets unterstützend mitwirkte und schließlich durch die Übernahme als Doktorvater, den Abschluss der Arbeit überhaupt ermöglichte.

Ich danke dem Team der Kardiotechnik für die Überlassung der Implantationsdaten sowie allen beteiligten Klinikern für die hervorragende Arbeit im Rahmen des DELSN.

Ganz besonders möchte ich meiner Frau Sabine und meiner Familie danken, die mir stets den Rücken stärkten. Ohne Euch wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen!