

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Herzchirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Sven Martens-

**Extracorporeal Life Support (ECLS) - Therapie bei Patienten mit
kardiogenem Schock**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Kracke, Markus

aus Steinfurt

2017

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas Hoffmeier
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Antje Gottschalk

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2018

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Herzchirurgie
-Direktor: Univ.-Prof. Dr. Sven Martens
Referent: Prof. Dr. med. Andreas Hoffmeier
Korrespondent: Priv.-Doz. Dr. med. Antje Gottschalk

ZUSAMMENFASSUNG

Extracorporeal Life Support (ECLS) - Therapie bei Patienten mit kardiogenem Schock

Markus Kracke

Ziel: Jährlich kommt es bei etwa 3 % aller herzchirurgischen Eingriffe unmittelbar postoperativ zu einem Kreislaufversagen. Die Ultima Ratio der intensivmedizinischen Therapie besteht dabei in der Kreislaufunterstützung mittels Extracorporeal Life Support (ECLS). Ziel dieser Arbeit ist die Ermittlung der Überlebensraten von Patienten, die am Universitätsklinikum Münster (UKM) mittels ECLS therapiert wurden, um diese mit anderen Patientenkollektiven zu vergleichen. Darüber hinaus werden die Auswirkungen bekannter und kontrovers diskutierter Risikofaktoren analysiert.

Methode: Die Daten von 111 Patienten, die im Zeitraum von 2011 bis 2013 wegen eines akuten kardiogenen Schocks mittels ECLS versorgt wurden, wurden analysiert. Die Patienten wurden in Abhängigkeit vom Implantationszeitpunkt der ECLS in drei Gruppen eingeteilt. 48 Patienten erhielten intraoperativ ein ECLS-System nach erfolgloser Entwöhnung von der Herzlungenmaschine. Bei 31 Patienten wurde das ECLS postoperativ während der intensivmedizinischen Versorgung implantiert. 32 Patienten erlitten unabhängig von einer herzchirurgischen Intervention ein kardiales Pumpversagen und wurden mit einem ECLS versorgt. Prä- und postoperative Risikofaktoren für das Überleben wurden mittels uni- und multivariabler Analyse bewertet.

Ergebnisse: Die 30-Tage-Letalität aller Patienten betrug 55 % (61 Patienten), 64 konnten vom ECLS-System entwöhnt werden. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Überlebens zwischen den drei Gruppen. Dagegen stellten sich ein erhöhter Kreatininwert nach ECLS-Implantation, eine kürzere Dauer der ECLS-Therapie sowie die arterio-venöse Kanülierung der Femoralgefäße oder zentralen Gefäße als Risikofaktoren für ein geringeres Überleben heraus.

Schlussfolgerung: Die Überlebens- und Entwöhnungsraten unserer Patientengruppe sind vergleichbar mit denen der aktuellen wissenschaftlichen Literatur. Die ECLS-Therapie bei Patienten, die ohne Kreislaufunterstützung versterben würden, ist als Ultima Ratio gerechtfertigt. Mit dem erhöhten Kreatininwert als Zeichen eines Nieren- und/oder Multiorganversagens wurde ein bekannter Risikofaktor für die Krankenhausmortalität bestätigt. Die Auswirkungen der ECLS-Dauer und der Kanülierungsart auf das Überleben werden hingegen kontrovers diskutiert.

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2018

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

Extracorporeal Life Support (ECLS) - Therapie bei Patienten mit kardiogenem Schock

in der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Münster unter der Anleitung von Prof. Dr. med. Andreas Hoffmeier

1. selbstständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes Gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in anderer Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt habe.

Münster, den 10.07.2017

Markus Kracke

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1	Geschichte des ECLS.....	1
1.2	Komponenten der ECMO/des ECLS.....	2
1.3	Implantationstechniken	4
1.4	Indikationen und Kontraindikationen	6
1.5	Komplikationen	7
1.6	Entwöhnung von ECMO/ECLS	9
1.7	Fragestellung.....	10
2.	Material und Methoden.....	11
2.1	Patientenkollektiv	11
2.2	Statistische Methoden	11
2.2.1	Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test.....	12
2.2.2	Kruskal-Wallis Test	12
2.2.3	Logistische Regression.....	13
3.	Ergebnisse	15
3.1	Demografie.....	15
3.2	Verteilung der postoperativen Faktoren.....	19
3.3	ECLS-Indikationen nach Gruppen.....	22
3.4	Einflussfaktoren auf die Letalität	24
3.5	Einflussfaktoren im logistischen Regressionsmodell	29
3.6	ECLS-Entwöhnung und Entlassung.....	30
4.	Diskussion.....	31
4.1	Demografie.....	31
4.2	Verteilung der Faktoren nach Gruppen	31
4.3	ECLS-Indikationen.....	33
4.4	Risikofaktoren	35
4.5	ECLS-Komplikationen	39
4.6	ECLS-Entwöhnung und Mortalität.....	40
4.7	Limitation	41
4.8	Zusammenfassung.....	42
5.	Literaturverzeichnis.....	43

6.	Abbildungsverzeichnis.....	49
7.	Lebenslauf	50
8.	Danksagung	52
9.	Anhang	53
9.1	Abkürzungsverzeichnis.....	53
9.2	Genehmigung der Veröffentlichung von Abbildungen der Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH	55

1. Einleitung

1.1 Geschichte des ECLS

Als Erster beschäftigte sich der Österreicher Maximilian von Frey mit der Problematik, wie man während einer Operation am eröffneten Herzen sowohl die Zirkulation des Blutes durch den Körper als auch dessen Versorgung mit Sauerstoff ermöglichen kann. So entwickelte er bereits 1885 in der Leipziger Anstalt für Physiologie den ersten Prototypen einer Herz-Lungen-Maschine (HLM), den er an Hunden testete ²⁶. In den 1920er Jahren gelang dem russischen Physiologen Sergej S. Brychonenko die Entwicklung eines „Autoinjektors“ zur Kreislaufunterstützung, der in modifizierter Form 1957 beim ersten erfolgreichen Eingriff am offenen Herzen in der UdSSR genutzt wurde ⁹. 1937 entwickelte der russische Biologiestudent Vladimir P. Demikhov das erste Kunstherz, das er erfolgreich einem Hund implantierte, der damit 5,5 Stunden überlebte. Er experimentierte in der Folge weiter an Möglichkeiten der Herztransplantation, bis ihm 1946 die erste orthotope Herztransplantation an einem Warmblüter gelang. Die Überlebenszeit des operierten Hundes betrug 2 Stunden und konnte durch Verfeinerung der Technik auf bis zu 6 Tage gesteigert werden ^{31,47}. Bedingt durch die politische Teilung der Welt während des kalten Krieges von 1947 bis 1991 wurden seine Erkenntnisse zur damaligen Zeit außerhalb Russlands kaum bekannt ⁴⁷. Auf der anderen Seite des Eisernen Vorhangs widmete sich der amerikanische Chirurg John Gibbon im ersten Drittel des 20. Jahrhunderts ebenfalls dem Problem des Herzkreislaufersatzes und entwickelte 1934 seine eigene Variante der HLM. Diese setzte er erstmals 1954 erfolgreich bei der Operation einer 18-jährigen Frau zur Behandlung eines Vorhofseptumdefektes ein. Die Patientin wurde dabei 45 Minuten lang durch die HLM am Leben erhalten ³¹.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde das Grundprinzip vor allem vom Amerikaner John W. Kirklin weiter verfeinert, der mit seiner Variante der HLM die Anzahl erfolgreicher Herzoperationen enorm erhöhte und dadurch die HLM in der Herzchirurgie etablieren konnte ³⁹. Aufgrund dieser Entwicklungen stellte sich bald die Frage, ob nicht auch außerhalb des Operationssaals die Herz- und Lungenfunktion von schwer kranken Patienten kurzzeitig oder sogar dauerhaft ersetzt werden könnte, um eine Erholung des Herzkreislaufsystems zu ermöglichen. Dr. Theodore Kolobow beschäftigte sich zunächst mit dem Ersatz der

Lungenfunktion und entwickelte die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO), die er in den 1970er Jahren zur Behandlung von Patienten mit schwerem acute respiratory distress syndrome (ARDS) nutzte^{11,24}. Gleichzeitig wurde auch an der temporären Herzunterstützung geforscht. Die erste erfolgreiche Behandlung eines Neugeborenen mittels Extracorporeal Life Supports (ECLS) gelang dem amerikanischen Thoraxchirurgen Robert H. Bartlett 1976. Das Kind konnte nach 3 Tagen der Therapie wieder vom ECLS entwöhnt werden¹¹. Dieser Erfolg ließ die Forschung am ECLS auch für erwachsene Patienten wieder aufleben, nachdem eine Studie hierzu Mitte der 70er Jahre aufgrund der hohen Sterblichkeit von über 90 % frühzeitig abgebrochen werden musste. So wurde letztendlich 1989 in Ann Arbor, Michigan, die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) gegründet. Ziel dieser Organisation war es, den Gebrauch der ECMO/ECLS-Therapie zu dokumentieren, um die Ergebnisse zu Nutzen sowie Komplikationen der Therapie für alle ECMO-Zentren verfügbar zu machen und somit langfristig die Behandlung betroffener Patienten zu standardisieren und zu verbessern².

1.2 Komponenten der ECMO/des ECLS

Die mobilen Varianten der Herz-Lungen-Maschine bestehen aus mehreren Komponenten, deren Aufbau und Funktion im Folgenden kurz skizziert werden. Elementar zum Ersatz der Herz- und Lungenfunktion sind zunächst einmal eine Pumpe, die die Funktion des Herzens übernimmt sowie ein Oxygenator, der die Sauerstoffsättigung und CO₂-Eliminierung des Blutes bewirkt.

Bei der Auswahl der Pumpe hat sich gezeigt, dass Zentrifugalpumpen gegenüber Rollerpumpen überlegen sind, da sie zu einer geringeren Hämolyse im Pumpensystem führen. Beide Pumpentypen werden im Gegensatz zur physiologisch pulsatilen Herzfunktion kontinuierlich betrieben¹⁴.

Als Oxygenatoren werden heutzutage Membranoxygenatoren verwendet, die über eine beschichtete Membran den Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid zwischen Blut und Gasmisch ermöglichen. Die Beschichtung spielt hier wie auch im gesamten System, das Kontakt mit dem Patientenblut hat, eine wichtige Rolle. Diese ermöglicht die Reduktion des Risikos von humoralen und zellulären Entzündungsreaktionen sowie thrombembolischer Komplikationen. Des Weiteren wird dem Oxygenator ein Wärmetauscher vorgeschaltet, um die Temperatur des Blutes und damit auch die Körpertemperatur des Patienten situationsgerecht anzupassen. Zudem sollte bei der Wahl des Schlauchsystems und der Kanülen neben der

Beschichtung auch auf die Länge und Konfiguration des Schlauchsystems geachtet werden. Möglichst kurze, unverzweigte Schläuche haben sich hier als vorteilhaft erwiesen, da durch eine Verminderung von Turbulenzen und geringeren Oberflächenkontakt das Risiko thrombembolischer Komplikationen reduziert wird ⁴⁴.

Eine weitere für ECMO und ECLS unablässige Komponente ist eine ausreichende Gerinnungshemmung: Einerseits müssen Thrombosierungen innerhalb des Systems und Thrombembolien des Patienten verhindert, andererseits aber auch das Risiko von Blutungen reduziert werden. Hierfür wird in der Klinik für Herzchirurgie des UKM eine aktivierte Koagulationszeit (activated clotting time, ACT) von 120 - 150 Sekunden angestrebt ²⁴. In Abbildung 1 ist zur Veranschaulichung ein ECLS-System der Firma Maquet zu sehen ²⁴.



Abbildung 1: transportable ECLS-Komponenten, links: Steuereinheit, rechts: Pumpe verbunden mit dem Oxygenator (Fa. Maquet GmbH & Co. KG , Rastatt)

1.3 Implantationstechniken

Einen entscheidenden Unterschied zwischen ECMO und ECLS stellt die Lokalisation der Kanülierung dar. Bei der ECMO werden sowohl für den Zu- als auch den Abfluss zur Pumpe venöse Gefäße punktiert, sodass nur die Funktion der Lunge ersetzt wird, das Herz jedoch weiterhin für die Blutzirkulation sorgt. Beim ECLS hingegen wird das sauerstoffarme Blut einer Vene entnommen und das oxygenierte Blut dem Körper über einen arteriellen Zugang wieder zugeführt. Hierdurch wird ein Kreislauf zur Entlastung des Herzens geschaffen, wodurch die ECLS sowohl die Funktion der Lunge als auch des Herzens übernimmt. Dabei ist eine moderate Beatmung der Lunge und somit eine ausreichende Sauerstoffsättigung des vom linken Ventrikel ausgeworfenen Blutes unablässig, um die Koronararterien und damit auch das Myokard ausreichend zu oxygenieren ⁴⁴.

Der Unterschied in der Anlage zwischen ECMO und ECLS wird in Abbildung 2 und Abbildung 3 am Beispiel einer veno-venösen (femoro-jugulären) ECMO und einer veno-arteriellen (femoro-femorale) ECLS verdeutlicht ²⁴.

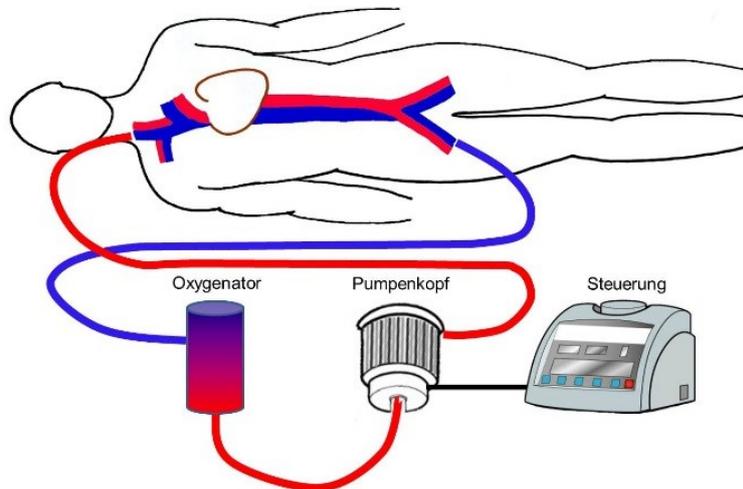


Abbildung 2: ECMO-System mit jugular-femoraler, veno-venöser Kanülierung

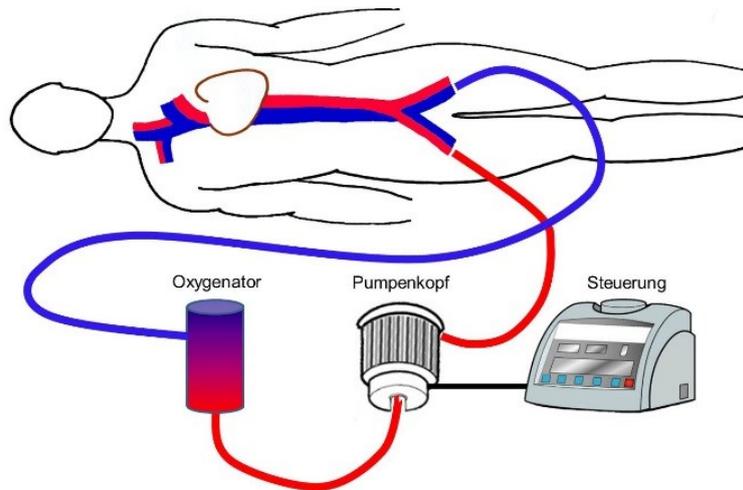


Abbildung 3: ECLS-System mit femoro-femoraler, arterio-venöser Kanülierung

Bei der Wahl der zu punktierenden Gefäße gibt es die Möglichkeit, sowohl zentrale als auch periphere Gefäße zu punktieren²⁴. Beim Einsatz der ECMO nach einer kardiochirurgischen Operation mit Sternotomie werden die Kanülen in der Vena cava superior und Vena cava inferior positioniert. Verwendet man ein ECLS-System, erfolgt die zentrale Kanülierung über die Vena cava superior und die Aorta ascendens⁴⁴. Bei Patienten ohne Sternotomie gibt es zudem die Möglichkeit, die femoralen Gefäße oder bei Bedarf die Arteria subclavia oder Arteria axillaris in Seldinger-Technik zu punktieren oder operativ freizulegen. Hier sollte die Kanülierung am besten indirekt über die Anlage einer Dacron-Prothese erfolgen, um die periphere Durchblutung des Beines oder Armes zu sichern²⁴. Die Vorteile eines zentralen Zugangs liegen bei postoperativer ECMO-/ECLS-Anlage in der Vermeidung weiterer Gefäßeröffnungen und einem antegraden Aortenflusses, wodurch das Risiko einer zerebralen Hypoxie reduziert werden kann⁴⁴. Zudem werden hierdurch Extremitätenischämien und Thrombembolierungen wegen des höheren Blutflusses über größere Kanülen vermieden⁴⁴. Sowohl bei peripherer als auch bei zentraler Kanülierung ist ein primärer Thoraxverschluss möglich. Bei letzterer wird hierfür die aortale Kanüle über eine Prothese seitlich aus dem Thorax ausgeleitet.

1.4 Indikationen und Kontraindikationen

Entsprechend der verschiedenen Techniken muss auch bei der Indikation zwischen ECMO und ECLS unterschieden werden. Die ECMO wird bei Patienten genutzt, denen bei ausreichender Herzfunktion die Lunge versagt. Ein klassisches Beispiel hierfür ist das ARDS, das etwa während der H1N1-Pandemie 2009 gehäuft auftrat¹. Hier wird es allerdings erst als letztes Mittel bei Versagen aller anderen Therapieverfahren eingesetzt, wenn folgende Kriterien gelten: Der Sauerstoffpartialdruck muss über 2 Stunden unter 50 mmHg liegen sowie der positive endexpiratorische Druck (PEEP) unter invasiver Beatmung über 5 mbar. Bei Fortsetzen einer derart forcierten Beatmung droht ansonsten die Gefahr, dass weitere Teile der Lunge geschädigt werden und/oder kollabieren²⁴.

Das ECLS hingegen kommt zum Einsatz, wenn bei Patienten sowohl die Herz- als auch die Lungenfunktion versagen, zum Beispiel bei Myokardinfarkt, Myokarditis, Kardiomyopathie oder angeborenen Herzfehlern. Der Einsatz ist bei isoliertem Rechts- oder Linksherzversagen sowie globalem Herzversagen möglich²⁴. Einschlusskriterien zum Einsatz des ECLS bei kardialen Versagen können Tabelle 1 entnommen werden⁴⁴.

Kriterium	Grenzwert
Zentralisation	
Lungenödem/pulmonale Stauung	
Zunehmender Bedarf an Katecholaminen	
Cardiac Index (Herzminutenvolumen/Körperoberfläche)	<2,0-2,2 l/min/m ² Körperoberfläche
Arterieller Mitteldruck	<60 mmHg
pH-Wert	<7,25
Arterielle Sättigung	<85 %
Gemischt-venöse Sättigung	<55 %
Linksatrialer-Druck	>20 mmHg
Oligurie	<500 ml/24h

Tabelle 1: kardiale Indikationen zur ECLS-Implantation

Beide Verfahren haben den Zweck, die lebensbedrohliche Situation des Patienten abzuwenden, wenn alle konservativen Therapieversuche wie der Einsatz von Katecholaminen in höchsten Dosen und einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) ausgereizt sind. Ziel ist bei Reversibilität der Erkrankung die „bridge to recovery“ bis zur Erholung der Herzfunktion mit anschließender Entwöhnung vom ECLS. Bei progredienter und irreversibler Erkrankung hingegen soll dem verantwortlichen Team mittels ECLS als „bridge to decision“ Zeit für die

Entscheidung zur endgültigen Therapie verschafft werden ²⁴. Entscheidend für das weitere Vorgehen ist dabei die ausführliche Beurteilung des neurologischen Status des Patienten, vor allem auch der Vigilanz. So kann das ECLS als „bridge to bridge“ zur Überbrückung bis zum Einbau eines dauerhaften Unterstützungssystems (z.B. left ventricular assistant device, LVAD) eingesetzt werden, wenn sich die kardiale Situation des Patienten unter dem ECLS nicht verbessert ⁴⁴.

Obwohl randomisierte Studien zur Beurteilung von Risikofaktoren der ECLS-Therapie fehlen, haben sich einige relative und absolute Kontraindikationen herausgestellt, die gegen den Einsatz von ECMO und ECLS sprechen. Diese sind in Tabelle 2 aufgeführt ²⁴.

Absolute Kontraindikation	Relative Kontraindikation
Fortgeschrittenes Multiorganversagen	Lebensalter über 70 Jahren
Irreversible ZNS-Schädigungen	Starke Immunsuppression
Maligne Erkrankungen im Endstadium	Kontraindikation für Antikoagulation
Chronische Lungenerkrankungen im Endstadium	Heparin induzierte Thrombozytopenie
Verbrauchskoagulopathie	
Schwere aktive Blutung	

Tabelle 2: absolute und relative Kontraindikationen bei ECMO und ECLS

1.5 Komplikationen

Komplikationen, die bei Einsatz von ECMO und ECLS auftreten können, lassen sich in patienten- und systemassoziierte Komplikationen aufteilen.

Bei systemassoziierten Komplikationen sind Störungen an Kanülen und am Schlauchsystem führend. Sie verursachen zumeist eine Thrombosierung des Systems. Darüber hinaus kann es durch Dislozieren der Kanülen entweder zu Verlegung vor allem peripherer Gefäße kommen oder auch zu Blutungen, die bei zentralen Gefäßen eine Re-Thorakotomie erforderlich machen können. Des Weiteren können in bis zu 21 % technische Ausfälle des Oxygenators sowie in 5 % Ausfälle der Pumpe auftreten ²⁴.

Eine besondere Rolle spielen Komplikationen, die in Zusammenhang mit der veränderten Gerinnung unter Heparin-gabe sowie dem Kontakt des Patientenblutes mit den verschiedenen ECMO-/ECLS-Komponenten stehen. Hierbei sind thrombembolische Komplikationen sowie die Gefahr einer Verbrauchskoagulopathie zu nennen. Die Folgen dieser Komplikationen sind Schlaganfall, Nierenschädigung und Extremitätenischämien ¹⁶.

Eine besonders schwerwiegende Komplikation, die in Folge der Heparinisierung des Patienten auftreten kann, ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II). Die Ursache dieser immunologisch bedingten Krankheit ist eine Antikörperbildung gegen Komplexe aus Heparin und körpereigenen Serumproteinen, die zu einer Thrombozytenaktivierung und Gerinnselbildung führt. In der Folge zeigt sich ein Abfall der Thrombozyten um über 50 % des Ausgangswertes. In bis zu 25 % der Fälle führen die Gerinnsel außerdem zu Thrombosen und/oder Lungenembolien. Zeigt sich in der Laboruntersuchung bei Heparintherapie ein Abfall der Thrombozyten um 50.000 / μ l, muss immer eine HIT II ausgeschlossen und bereits bei dem bloßen Verdacht auf eine andere Gerinnungshemmung umgestellt werden ²³.

Bei Patienten mit peripherer Kanülierung der zu- und abführenden Gefäße besteht die Gefahr einer Hyperperfusion oder Ischämie der Extremitäten durch unzureichende antegrade oder zu starke retrograde Blutzirkulation. Beide Fälle können zu einem Kompartmentsyndrom der Muskulatur führen, das operativ durch eine Spaltung der Muskelfaszien behandelt werden muss. Diese Komplikationen können durch die Anlage einer Dacron-Prothese oder einer zusätzlichen Kanüle zur Versorgung der Extremität vermieden werden. Das genaue Vorgehen wird in Abschnitt 4.4, Seite 41, näher erläutert ^{24,44}.

Um derartige Komplikationen möglichst schnell zu erkennen und zu verhindern, ist eine regelmäßige klinische, labor- und kardiotechnische Kontrolle der Patienten- und Systemparameter unverzichtbar. So sollten mehrmals täglich die Funktion und Durchblutung des Gehirns über die Kontrolle der Pupillenreaktion und Extremitätenfunktion klinisch untersucht werden. Außerdem sind ein täglicher transösophagealer Ultraschall (TEE) sowie eine Röntgenaufnahme des Thorax notwendig, um die Herzfunktion zu kontrollieren und Thrombenbildung im linken Vorhof sowie Embolisierungen der Lunge und Pleuraergüsse auszuschließen. Darüber hinaus sollen mehrmals täglich die Gerinnung kontrolliert und Blutgasuntersuchungen vorgenommen werden, um thrombembolischen Komplikationen vorzubeugen und die Oxygenierung den Patientenbedürfnissen anzupassen. Zudem müssen die technischen Komponenten durch einen Kardiotechniker überwacht werden. Insgesamt bedeutet das einen hohen Personalaufwand und macht die Anwesenheit eines erfahrenen Teams aus Fachärzten, Pflegepersonal und Kardiotechnikern erforderlich ^{24,44}.

1.6 Entwöhnung von ECMO/ECLS

Da die ECMO-/ECLS-Therapie nur als temporäres Verfahren zur Versorgung schwerkranker Patienten geeignet ist, spielt die Entwöhnung (Weaning) des Patienten vom ECMO-/ECLS-System von Anfang an eine wichtige Rolle in der Therapieplanung. Diese wird bei ECLS-Systemen nach frühestens 24 - 72 Stunden angeraten, in Einzelfällen kann die Therapiedauer aber auch auf Zeiträume von über zwei Wochen ausgedehnt werden ⁴⁴.

Voraussetzungen für ein erfolgreiches Weaning sind eine unter pulsatiler Zirkulation verbesserte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) auf über 20 % bei einem maximalen linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser von unter 60 mm. Zur Ermittlung dieser Kriterien sowie für die gesamte Zeit des Entwöhnungsversuches ist eine Kontrolle via TEE angeraten, da diese gut geeignet ist, den Erfolg des Weanings vorherzusagen ^{44,10}.

Zusätzlich hat sich die parallele Steigerung der Dosierung positiv inotroper Substanzen als positiver Faktor bezüglich des Überlebens gezeigt ²⁴. Das Thromboserisiko ist in der Übergangsphase zwischen allmählicher Reduktion der mechanischen Pumpfunktion und Steigerung der herzeigenen Kontraktion deutlich erhöht ⁴⁴. Deswegen sollte die Heparindosis angepasst werden, um eine ACT von 300 Sekunden zu erreichen. Um dem Patienten einen möglichst verträglichen Übergang zur Unabhängigkeit von ECMO/ECLS zu ermöglichen, wird zudem das Beatmungsregime an den Bedarf des Patienten angepasst ²⁹. Sollte der Entwöhnungsversuch mehrmals scheitern, muss im Einzelfall die Umstellung auf eine permanente Therapie beispielsweise mittels LVAD erwogen werden ⁴⁴.

1.7 Fragestellung

Diese Arbeit untersucht das Outcome von Patienten, die während eines Krankenhausaufenthaltes im Universitätsklinikum Münster eine ECLS-Therapie zur Herz-Kreislauf-Unterstützung erhalten haben. Die **Gruppe 1** (farbliche Markierung findet sich in Tabellen wieder) umfasst alle Patienten, die intraoperativ bei erfolgloser Entwöhnung von einer Herz-Lungen-Maschine im herzchirurgischen OP mit einem ECLS versorgt werden mussten. In **Gruppe 2** befinden sich Patienten, die nach einem herzchirurgischen Eingriff trotz intensiver Nachsorge so kreislaufun stabil wurden, dass als Ultima Ratio ein ECLS-System implantiert wurde. Patienten, die unabhängig von einer Operation z.B. im Rahmen eines kardiogenen Schocks nach Myokardinfarkt mit einem ECLS versorgt wurden, sind in **Gruppe 3** aufgeführt. Endpunkt des Outcomes ist die 30-Tage-Letalität nach ECLS-Implantation. Dazu wurden die Patienten auf Risikofaktoren untersucht, die das jeweilige Outcome beeinflussen könnten. Vorerkrankungen der Patienten stellen präoperative, Komplikationen unter der ECLS-Therapie postoperative Risikofaktoren dar. Einige Parameter wurden vor und nach ECLS-Implantation gemessen. Außerdem wurde die Verteilung der Faktoren auf die Gruppen untersucht. Die Auflistung der untersuchten Parameter findet sich in Tabelle 3.

Untersuchte Faktoren
Myokardinfarkt präoperativ
Myokardinfarkt postoperativ
Kreatinin präoperativ
Kreatinin postoperativ
Dialyse präoperativ
Dialyse postoperativ
aHT
Fettstoffwechselstörungen
Diabetes
KHK
Voroperationen
CPR präoperativ
LVEF (%)
Hyperperfusion/Ischämie/Kompartmentsyndrom
Neurologischer Status
HIT II
Wahl der Anschlussarten
Re-Thorakotomie

Tabelle 3: prä-/und postoperative Einflussfaktoren

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegenden Daten wurden retrospektiv von 111 Patienten erhoben, die im Zeitraum vom 30.05.2011 bis zum 07.01.2014 im Department für Herz- und Thoraxchirurgie des Universitätsklinikums Münster als Folge einer massiven Kreislaufinstabilität mit einer veno-arteriellen ECLS-Therapie versorgt wurden, entweder im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs oder eines unabhängig davon aufgetretenen kardiogenen Schocks.

2.2 Statistische Methoden

Die untersuchten Daten wurden dem Qualitäts- und Informations-Management-System (QIMS) entnommen. Zur Analyse und zum Vergleich wurden die vorliegenden Patientendaten in das Programm „IBM SPSS Statistics 22“ übertragen. Die Auswahl der Tests sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgten nach Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Forschung der Universität Münster. Untersucht werden sollte zunächst, ob sich die Faktoren gleichmäßig auf die drei Gruppen verteilen. Im zweiten Schritt wurde untersucht, ob Patienten mit einem bestimmten Risikofaktor ein höheres Letalitätsrisiko haben als Patienten ohne diesen Faktor. Dies erfolgte zunächst in einer univariaten Analyse, bei der jeweils nur ein Faktor betrachtet wurde. Danach erfolgte die Analyse mehrerer Risikofaktoren gleichzeitig in einem multivariaten Modell, um herauszufinden, welche Faktoren wirklich und welche nur scheinbar einen Einfluss auf das Überleben hatten. Die Auswahl der richtigen Hypothesentests war dabei abhängig von der Art der Variablen.

2.2.1 Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test

Kategorial verteilte Variablen werden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Tests untersucht. „Kategorial“ bedeutet, dass die Variablen unterschiedliche Merkmale haben, sich aber nicht ordnen lassen. Ein Beispiel hierfür ist das Geschlecht. Es gibt unterschiedliche Ausprägungen des Merkmals, weiblich und männlich, wobei das eine keinen höheren Wert als das andere hat. Die graphische Darstellung dieser Variablen erfolgte unter Verwendung von Kreuztabellen ^{7,32}.

2.2.2 Kruskal-Wallis Test

Neben kategorialen wurden auch quantitativ verteilte Variablen untersucht. „Quantitative“ Variablen sind auf einer metrischen Skala mess- und vergleichbar. Ein Beispiel hierfür ist die LVEF in Prozent. Jeder Wert lässt sich auf einer Skala eintragen und die Abstände der Einheiten sind gleich. Der Abstand zwischen 51% und 50% ist identisch mit dem zwischen 41 % und 40 % und beträgt jeweils ein Prozent. Zur Untersuchung quantitativer Variablen wird der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Hierbei werden die Werte der zu untersuchenden Gruppen in ihren jeweiligen Gruppen nach Größe sortiert und anschließend die Mediane der Werte der verschiedenen Gruppen auf Unterschiede getestet. Dies soll ebenfalls am Beispiel der LVEF in % erklärt werden: Jeweils drei Patienten zweier Gruppen sollen miteinander verglichen werden. Bei den drei Patienten der Gruppe „tot“ werden die Werte 30, 25 und 35 gemessen. In der zweiten Gruppe „nicht tot“ werden die Werte 35, 40 und 45 gemessen. Nun werden diese Werte nach Größe sortiert (25/30/35 und 35/40/45) und die Mittelwerte verglichen. Im Beispiel zeigt sich eine durchschnittlich höhere LVEF bei den Patienten der Gruppe „nicht tot“. Ob dieser Unterschied signifikant ist, wird mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests untersucht.

Zur graphischen Darstellung der Variablen dienen Boxplots. Im Folgenden wird der Aufbau der Boxplots kurz erklärt (s. Abbildung 4). Die einzelnen Markierungen stellen verschiedene Perzentilen dar. Die untere Grenze der in dieser Darstellung braunen „Box“ wird von der 25. Perzentile, auch erste Quartile genannt, gebildet. Das bedeutet 25 % aller Werte sind kleiner als dieser Wert. Den oberen Rahmen der Box bildet die 75. Perzentile oder 3. Quartile. Der breite Strich in der Box steht für den Median, die 50. Perzentile. Jeweils die Hälfte der Werte ist größer beziehungsweise kleiner als dieser Wert. Der Bereich innerhalb der Box ist der Interquartilenabstand und umfasst alle Werte, die 25 % größer bzw. kleiner als der Median sind.

Die Grenzen der oberen und unteren Ausziehungen der Box werden „Whisker“ genannt. Diese werden von den Werten gebildet, die sich in einem Bereich befinden, der maximal das 1,5-fache des Interquartilenabstandes umfasst. Werte, die außerhalb der Whisker liegen, werden als Ausreißer definiert. In unserer Abbildung werden Ausreißer, die außerhalb dieses Bereiches liegen, aber innerhalb des 3-fachen des Interquartilenabstands, mit einem Punkt markiert. Ausreißer außerhalb des 3-fachen des Interquartilenabstands werden mit einem Stern markiert^{7,32,59}.

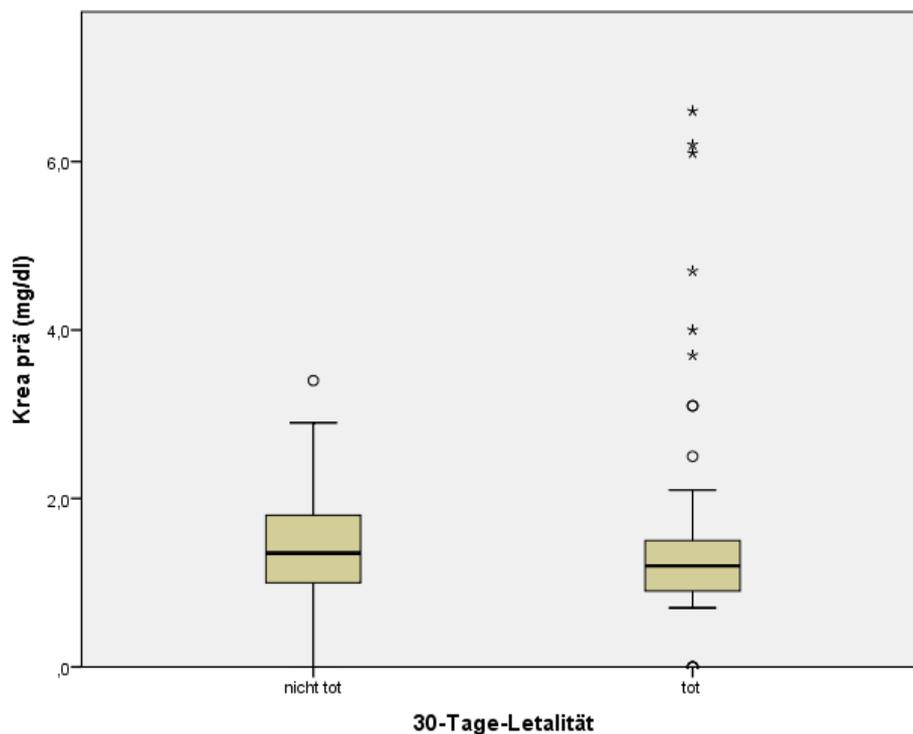


Abbildung 4: Darstellung zweier Boxplots: Abhängigkeit der 30-Tage-Letalität vom präoperativen Kreatininwert in mg/dl

2.2.3 Logistische Regression

Im zweiten analytischen Teil der Arbeit werden prognostische Faktoren, die im ersten Teil aufgefallen sind, erneut untersucht. Dabei soll die Aussagekraft dieser Faktoren für das Überleben der ECLS-Patienten ermittelt werden. Für diese Analyse wird ein logistisches Regressionsmodell mit schrittweiser Variablenreduktion verwendet. Das Regressionsmodell ermöglicht die Vorhersage, von welchen Parametern die Letalität beeinflusst wird, wenn man mehrere Faktoren zusammen untersucht. Die Zielgröße entscheidet hierbei über die Art des Regressionsmodells. Da die Letalität binär verteilt ist und es nur die Möglichkeiten „tot“ und

„nicht tot“ gibt, wird in diesem Fall ein logistisches Regressionsmodell verwendet. Die schrittweise Variablenreduktion dient dazu, den wirklichen Einfluss einer Variablen auf die Zielgröße zu bestimmen. Bei einer einzelnen Untersuchung wäre es möglich, dass eine Variable die Zielgröße zu beeinflussen scheint, dieses aber in Wirklichkeit mit einer anderen Variable zusammenhängt. Das Modell vergleicht den Einfluss einer Variablen, indem es alle anderen Variablen gleichsetzt. Im Modell werden zunächst alle Variablen gemeinsam auf ihre Signifikanz untersucht und in mehreren Schritten jeweils die Variable mit der niedrigsten Signifikanz entfernt. So verbleiben im letzten Schritt nur noch Variablen mit einem p-Wert von unter 0,05. Um anschließend die Variablen untereinander zu vergleichen und auch allgemein den quantitativen Einfluss eines Faktors auf die Zielvariable zu testen, nutzt man die Odds-Ratio, auch Quotenverhältnis genannt. Im Falle dieser Arbeit stellt die Odds-Ratio den Quotienten aus den Chancen zu versterben dar, abhängig davon, ob ein untersuchter Faktor vorliegt oder nicht. Dieser Quotient kann kleiner, größer oder gleich 1 sein. Hierbei gilt für das Beispiel der Letalität, dass diese zunimmt, wenn der Quotient größer 1 ist, und abnimmt, wenn der Quotient kleiner 1 ist. Je größer der Abstand zu 1, desto stärker ist der Einfluss des Faktors. Bei einem Verhältnis von 1:1 hat der Faktor keinen Einfluss auf das Überleben. Ist die Odds-ratio für die Variable Herzinfarkt zum Beispiel 2, bedeutet das, dass ein Patient mit Herzinfarkt, bei ansonsten gleichen Risikofaktoren, ein doppelt so hohes Risiko zu versterben hat wie ein Patient ohne Herzinfarkt.

Wenn bei kategorialen Variablen mehr als zwei Merkmale vorhanden sind, muss eine Variable in eine Dummy-Variable umgewandelt werden, da das Modell nur mit binären kategorialen Variablen rechnen kann. Dies soll wieder beispielhaft erläutert werden: Die Variable besteht aus den Werten A, B und C, die miteinander auf ihren Einfluss hinsichtlich der Letalität untersucht werden. C wird als Dummy eingesetzt und man vergleicht nun jeweils Variable A und B gegen den Dummy C. So erhält man die Odds-Ratios für A/C und B/C. Mithilfe der Bruchrechnung kann man nun die Odds-Ratio von A/C gegen die von B/C teilen und erhält die fehlende Odds-Ratio A/B ^{7,32,59}.

3. Ergebnisse

3.1 Demografie

Die Analyse der klinischen Daten ergab ein Durchschnittsalter der Patienten von 61,53 ($\pm 16,32$) Jahren, 73 % der Patienten waren männlich. Die häufigsten Risikofaktoren/Vorerkrankungen waren arterieller Hypertonus, an dem 68 % aller Patienten litten, gefolgt von Niereninsuffizienz mit 56 %. 11 % aller untersuchten Patienten waren dialysepflichtig. **Gruppe 1 (postoperativ)** bestand aus 48, **Gruppe 2 (intraoperativ)** aus 31 und **Gruppe 3** (unabhängig von einer Operation) aus 32 Patienten. Verglich man die Anteile der Faktoren zwischen den drei Gruppen (s. Tabelle 4), so zeigte sich, dass drei der kategorialen Faktoren auffällig ungleich verteilt waren. In **Gruppe 3** wurden mit 31 % signifikant (p -Wert $< 0,05$) mehr Patienten kurz vor der ECLS-Implantation reanimiert als in **Gruppe 1** und **2**, wo dies jeweils nur ein Patient war. Dies bestätigte sich, wenn man die Gruppen einzeln gegeneinander testete (s. Tabelle 5). In **Gruppe 2** war der Anteil der Patienten mit einer vorbestehenden Fettstoffwechselstörung mit 58 % höher als in **Gruppe 1** (44 %), jedoch nicht signifikant. Nur in **Gruppe 3** (22 %) zeigt sich im Vergleich zu beiden anderen Gruppen ein signifikant niedrigerer Anteil an Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung. Bei der Rate an arteriellem Hypertonus unter den Patienten unterschieden sich alle Gruppen jeweils signifikant voneinander mit dem höchsten Anteil in **Gruppe 2** mit 90 %, vor **Gruppe 1** (69 %) und **Gruppe 3** (44 %). Bei den quantitativ verteilten präoperativen Faktoren gab es zwei unterschiedlich verteilte (s. Tabelle 6). So waren die Patienten der **Gruppe 3** mit durchschnittlich knapp 50 Jahren deutlich jünger als die der **Gruppen 1** und **2**, die je über 60 Jahre alt waren. Die präoperative LVEF in **Gruppe 3** war mit 32 % signifikant niedriger als in **Gruppe 1** (48 %) und **Gruppe 2** (41 %). Veranschaulicht wurde dies im Vergleich der Boxplots dieser 3 Gruppen (s. Abbildung 5 und Abbildung 6).

Faktor	Gruppe 1 (n=48)	Gruppe 2 (n=31)	Gruppe 3 (n=32)	Gesamt (n=111)	p-Wert Gruppe
männlich	36 (75%)	23 (74%)	22(69%)	81 (73%)	0,81
Myokardinfarkt					0,77
< 48h	7 (15%)	4 (13%)	5 (16%)	16 (14%)	
>48h	5 (10%)	6 (20%)	3 (10%)	14 (13%)	
CPR					<0,01
<48h	1 (2%)	1 (3%)	10 (31%)	12 (11%)	
>48h	1 (2%)	1 (3%)	3 (10%)	5 (5%)	
VorOP Anzahl					0,91
1	2 (4%)	1 (3%)	7 (22%)	27 (24%)	
2	2 (4%)	1 (3%)	2 (6%)	5 (5%)	
3	2 (4%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	
KHK					0,16
1-Gefäß	3 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	5 (5%)	
2-Gefäß	5 (10%)	7 (23%)	6 (19%)	18 (16%)	
3-Gefäß	18 (38%)	14 (45%)	6 (19%)	38 (34%)	
Diabetes	6 (13%)	5 (16%)	1 (3%)	12 (11%)	0,22
Fettstoffwechsel- störung	21 (44%)	18 (58%)	7 (22%)	46 (41%)	0,01
aHT	33 (69%)	28 (90%)	14 (44%)	75 (68%)	<0,01
Niereninsuffizienz					0,78
kompensiert	21 (44%)	14 (45%)	15 (47%)	50 (45%)	
dialysepflichtig	5 (10%)	2 (6%)	5 (16%)	12 (11%)	
ZNS-Defizit	9 (19%)	3 (10%)	4 (13%)	16 (14%)	0,50

Tabelle 4: Verteilung der präoperativen kategorialen Faktoren; CPR = kardiopulmonale Reanimation, KHK = koronare Herzkrankheit, FSS = Fettstoffwechselstörung, aHT = arterieller Hypertonus, ZNS-Defizit = Defizit des zentralen Nervensystems

Faktor	Gruppe 1 (n=48)	Gruppe 2 (n=31)	Gruppe 3 (n=32)	Gesamt (n=111)	p-Wert Gruppe 1 vs Gruppe 2	p-Wert Gruppe 1 vs Gruppe 3	p-Wert Gruppe 2 vs Gruppe 3
CPR <48h	1 (2%)	1 (3%)	10 (31%)	12 (11%)	0,90	<0,01	<0,01
>48h	1 (2%)	1 (3%)	3 (10%)	5 (5%)			
FSS	21 (44%)	18 (58%)	7 (22%)	46 (41%)	0,16	0,04	<0,01
aHT	33 (69%)	28 (90%)	14 (44%)	75 (68%)	0,02	0,02	<0,01

Tabelle 5: Einzelgruppentestung der auffälligen präoperativen kategorialen Faktoren

Faktor	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert Gruppe
Alter bei OP	66,85 (±12,48)	65,22 (±13,93)	49,99 (±18,08)	61,53 (±16,32)	<0,01
LVEF prä (%)	48,06 (±17,80)	41,16 (±17,80)	31,56 (±17,36)	41,38 (±18,82)	<0,01
Krea prä	1,65 (±1,26)	1,49 (±1,07)	1,35 (±0,92)	1,52 (±1,12)	0,85

Tabelle 6: Verteilung der präoperativen quantitativen Faktoren; LVEF prä = linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ, Krea prä = Kreatininwert präoperativ

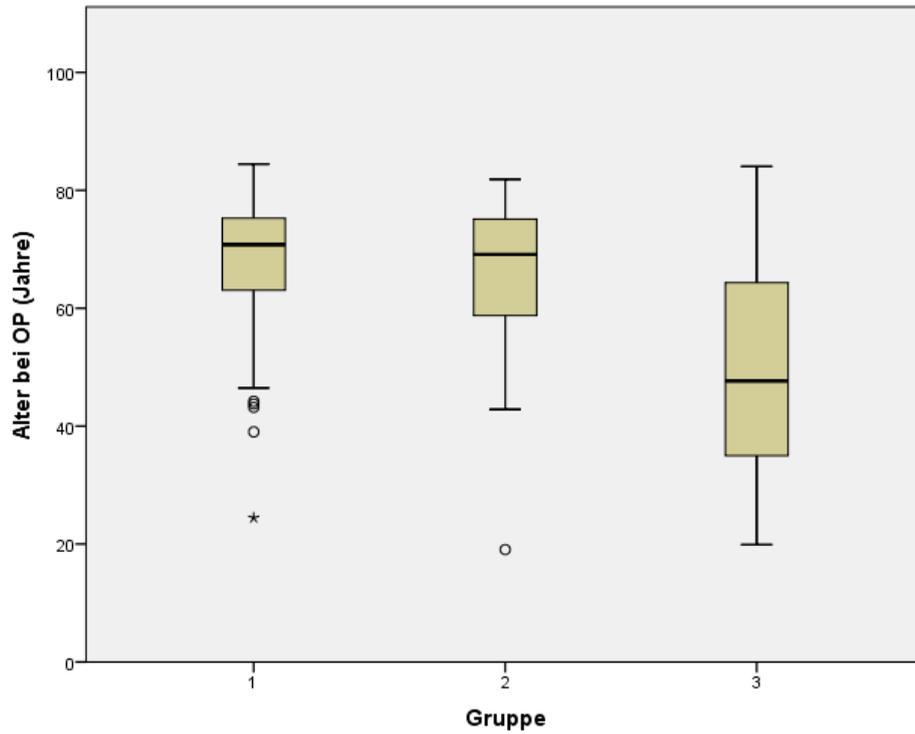


Abbildung 5: Verteilung des Alters bei OP in Jahren auf die Gruppen

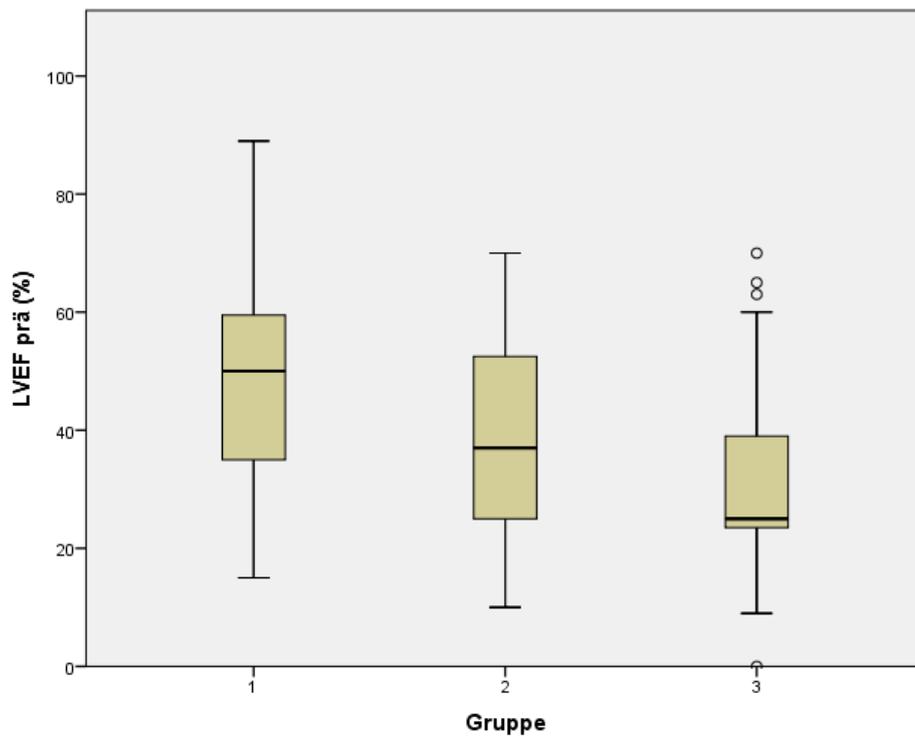


Abbildung 6: Verteilung der präoperativen LVEF in % auf die Gruppen

3.2 Verteilung der postoperativen Faktoren

Die kategorialen Faktoren, die nach der Implantation bestimmt wurden, verteilten sich mit drei Ausnahmen gleichmäßig auf die drei Gruppen (s. Tabelle 7). Die erste Ausnahme bildete die Verteilung der Anschlussarten. In **Gruppe 1** bzw. **2** wurde mit 75 % bzw. 80 % signifikant häufiger die axillar-femorale Kanülierung gewählt als in **Gruppe 3**. In dieser wurde sich jeweils zur Hälfte für die axillär-femorale und die femoro-femorale Kanülierung entschieden. Die Kanülierung über die zentralen Gefäße wurde auffällig häufiger in **Gruppe 1** (17 %) verwendet, mit einer Ausnahme kommen alle auf diese Weise versorgten Patienten aus **Gruppe 1**. Der zweite signifikant ungleichmäßig verteilte Faktor war die Re-Thorakotomie, die insgesamt in 48 % der Fälle erforderlich war, zum Teil mehrfach. Während in **Gruppe 1** bzw. **2** bei zwei Drittel bzw. gut der Hälfte der Patienten Re-Thorakotomie durchgeführt werden musste, waren es in **Gruppe 3** nur 4 Patienten. Häufigster Grund war in 41 Fällen eine konservativ nicht kontrollierbare Blutungskomplikation, gefolgt vom Low-Cardiac-Output-Syndrom in 12 Fällen. Die Anlage einer IABP erfolgte am häufigsten in **Gruppe 2**, wo jeder dritte Patient eine IABP erhielt, während es in **Gruppe 1** nur 10 % und in **Gruppe 3** 13 % waren. Die Testung der Gruppen gegeneinander zeigte, dass sich **Gruppe 3** bei den Anschlussarten und der Anzahl der Re-Thorakotomien signifikant von **Gruppe 1** und **2** unterschied, während die Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen zufällig erschienen. In Bezug auf die IABP-Anlage unterschied sich **Gruppe 2** signifikant von **Gruppe 1** und **3**. Die Ergebnisse der Einzeltestungen finden sich in Tabelle 8. In Bezug auf die postoperativen quantitativen Faktoren unterschieden sich die Gruppen im postoperativ gemessenen Kreatininwert. Dieser war in **Gruppe 3** am niedrigsten. Die ECLS-Dauer war in allen Gruppen ähnlich und betrug im Schnitt $8,00 \pm 7,67$ Tage. Die weiteren Werte können Tabelle 9 entnommen werden, in Abbildung 7 ist die Verteilung der Kreatininwerte auf die Gruppen dargestellt.

Faktor	Gruppe 1 (n=48)	Gruppe 2 (n=31)	Gruppe 3 (n=32)	Gesamt (n=111)	p-Wert Gruppe
Durchblutungsstörung Ischämie ohne K. Hyperperfusion Kompartment- Syndrom	0 (0%) 1 (2%) 3 (6%)	1 (3%) 0 (0%) 3 (10%)	2 (6%) 1 (3%) 1 (3%)	3 (3%) 2 (2%) 7 (6%)	0,56
Schlaganfall	11 (23%)	6 (20%)	4 (13%)	21 (19%)	0,51
Dialyse	16 (33%)	11 (35%)	5 (16%)	32 (29%)	0,15
Wundrevision Bein Thorax	5 (10%) 3 (6%)	2 (6%) 1 (3%)	1 (3%) 6 (19%)	8 (7%) 10 (9%)	0,16
Re-Thorakotomie	32 (67%)	17 (54%)	4 (13%)	53 (48%)	<0,01
IABP	5 (10%)	10 (32%)	4 (13%)	19 (17%)	0,03
Myokardinfarkt <72h >72h	4 (8%) 0 (0%)	2 (6%) 1 (3%)	0 (0%) 0 (0%)	6 (5%) 1 (1%)	0,26
HIT II Nur Verdacht bestätigt	3 (6%) 1 (2%)	1 (3%) 3 (10%)	0 (0%) 4 (13%)	4 (4%) 8 (7%)	0,34
Anschlussarten Axillar-femoral Femoro-femoral Aorta/RA	36 (75%) 4 (8%) 8 (17%)	25 (80%) 5 (16%) 1 (3%)	16 (50%) 16 (50%) 0 (0%)	77 (69%) 25 (23%) 9 (8%)	<0,01

Tabelle 7: Verteilung der postoperativen kategorialen Faktoren; Ischämie ohne K. = Ischämie ohne Kompartmentsyndrom, IABP = intraaortale Ballongegenpulsation, HIT II = Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Aorta/RA = Aorta/rechter Vorhof

Faktor	Gruppe 1 (n=48)	Gruppe 2 (n=31)	Gruppe 3 (n=32)	Gesamt (n=111)	p- Wert Gr. 1 vs Gr. 2	p- Wert Gr. 1 vs Gr. 3	p- Wert Gr. 2 vs Gr. 3
Re- Thorako- tomie	32 (67%)	17 (54%)	4 (13%)	53 (48%)	0,20	<0,01	<0,01
IABP	5 (10%)	10 (32%)	4 (13%)	19 (17%)	0,02	0,52	0,06
Anschluss- arten Axillar- femoral Femoro- femoral Aorta/RA	36 (75%) 4 (8%) 8 (17%)	25 (80%) 5 (16%) 1 (3%)	16 (50%) 16 (50%) 0 (0%)	77 (69%) 25 (23%) 9 (8%)	0,13	<0,01	0,01

Tabelle 8: Einzelgruppentestung der auffälligen postoperativen kategorialen Faktoren; Gr. 1 = Gruppe 1, Gr. 2 = Gruppe 2, Gr. 3 = Gruppe 3, IABP = intraaortale Ballongegenpulsation

Faktor	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert Gruppe
Krea post	1,47 ($\pm 0,88$)	1,87 ($\pm 1,40$)	0,75 ($\pm 1,18$)	1,37 ($\pm 1,20$)	<0,01
ECLS-Dauer	8,42 ($\pm 7,30$)	8,61 ($\pm 9,77$)	6,81 ($\pm 5,81$)	8,00 ($\pm 7,67$)	0,64

Tabelle 9: Verteilung der postoperativen quantitativen Faktoren; Krea post = Kreatininwert postoperativ

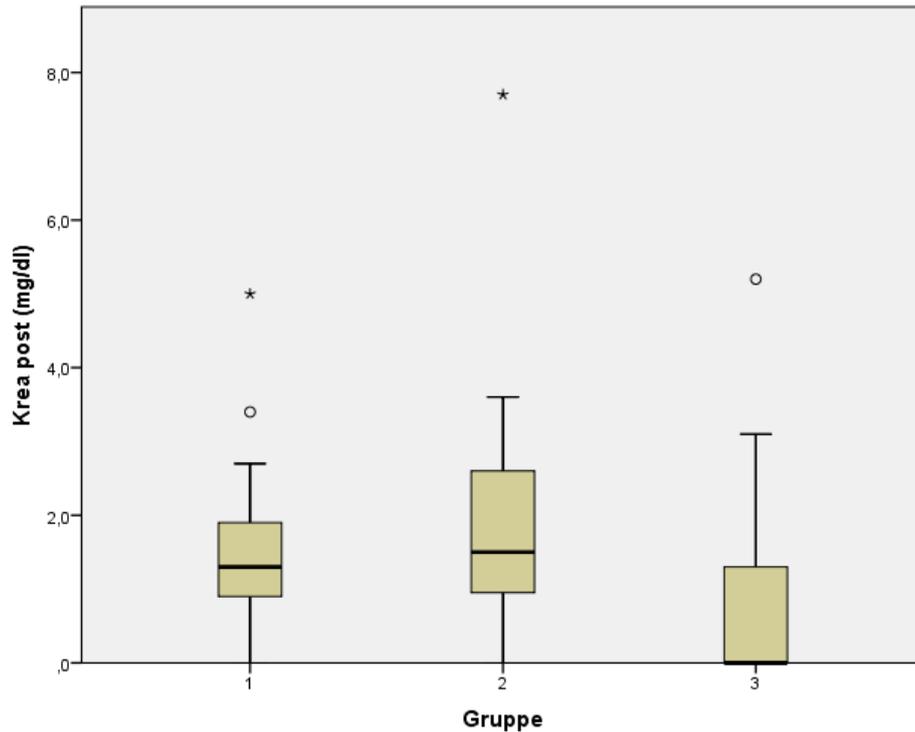


Abbildung 7: Verteilung des postoperativen Kreatininwerts in mg/dl auf die Gruppen

3.3 ECLS-Indikationen nach Gruppen

Aus **Gruppe 1** verstarben 28 Patienten, aus **Gruppe 2** 18. Dies waren jeweils 58 % der operierten Patienten, in **Gruppe 3** waren es mit 15 Patienten 47 %. In der statistischen Analyse erwies sich diese niedrigere Letalitätsrate jedoch nicht als signifikant ($p=0,55$).

Aufgeschlüsselt auf die einzelnen ECLS-Indikationen entfielen in **Gruppe 1** und **2** zusammen etwa zwei Drittel der Fälle auf Bypass-, Klappen- sowie kombinierte Bypass- und Klappenoperationen. Letztere hatten mit 72 % die höchste Letalität aller Indikationen, auch wenn aufgrund der kleinen Einzelgruppen nicht von einem signifikanten Ergebnis gesprochen werden kann. Während in **Gruppe 1** Klappen- und kombinierte Bypass- und Klappenoperationen gut die Hälfte der Fälle ausmachten, waren es in **Gruppe 2** vor allem isolierte Bypass- und Klappenoperationen sowie Herztransplantationspatienten. **Gruppe 3** wurde jeweils zu einem Viertel von Myokardinfarktpatienten gebildet und solchen, bei denen das ECLS als „bridge to decision“ verwendet wurde. Bei allen dieser 8 Patienten wurde sich für eine Versorgung mittels LVAD oder Herztransplantation entschieden. Alle Indikationen sowie die einzelnen Letalitätsraten können Tabelle 10 entnommen werden.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt
n (%)	48 (43%)	31 (28%)	32 (29%)	111 (100%)
Letalität (%)	28 (58%)	18 (58%)	15 (47%)	61 (55%)
Gruppen (Letalität)				
ACB	10 (5)	12 (7)		22 (12)
Klappe	14 (6)	9 (5)		23 (11)
AK	8 (3)	4 (3)		12 (6)
DK	6 (3)	3 (1)		9 (4)
TK		2 (1)		2 (1)
ACB+Klappe	13 (10)	5(3)		18 (13)
Aneurysma	6 (5)			6 (5)
ACB+Aneurysma	2 (1)			2 (1)
HTx	1 (0)	5 (3)		6 (3)
TE	1 (0)			1 (0)
SM	1 (1)			1 (0)
MI			9 (6)	9 (6)
Bridge			8 (3)	8 (3)
ARDS			4 (3)	4 (3)
CM			3 (0)	3 (0)
LE			2 (0)	2 (0)
MOV			2 (1)	2 (1)
Reject			1 (0)	1 (0)
sonstige			3 (2)	3 (2)

Tabelle 10: Verteilung der ECLS-Indikationen auf die Gruppen; n = Anzahl, ACB = aortokoronare Bypass-OP, AK = Aortenklappe, DK = Doppel- oder mehrfach- Klappe, TK = Trikuspidalklappe, HTx = Herztransplantation, TE = Thrombektomie, SM = Herzschrittmacherimplantation, MI = Myokardinfarkt, ARDS = Acute respiratory distress syndrome, CM = Kardiomyopathie, LE = Lungenembolie, MOV = Multiorganversagen

3.4 Einflussfaktoren auf die Letalität

Die drei Einzelgruppen bilden jeweils sehr kleine Stichproben. Deswegen wurde davon abgesehen, den Einfluss der Kombination aus jeweiliger Gruppe und Faktor auf die Letalität zu testen. Stattdessen wurde nur der Einfluss des jeweiligen Faktors auf die Letalität untersucht, unabhängig von den Gruppen. Keiner der präoperativen kategorialen Faktoren zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Letalität (s. Tabelle 11). Bei den postoperativen kategorialen Faktoren zeigte sich, dass die Wahl der axillar-femorale Kanülierung mit einer geringeren Letalität als die anderen Anschlussarten verbunden war ($p=0,03$) (s. Tabelle 12). Bei den quantitativen Faktoren gingen sowohl ein niedriger postoperativer Kreatininwert als auch eine längere ECLS-Dauer mit einer geringeren Letalität einher. Genauso verhielt es sich mit dem Alter der Patienten vor dem Eingriff (s. Tabelle 13). Ein hohes Alter ging mit einer signifikant höheren Letalität einher. Diese Zusammenhänge werden in den Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10 veranschaulicht. Betrachtete man die Patienten einzeln nach Alter, fiel auf, dass kein Patient im Alter von 80 Jahren oder darüber die 30 Tage nach ECLS-Implantation überlebt hatte.

Faktor	Gruppe 1 (n=48)	Gruppe 2 (n=31)	Gruppe 3 (n=32)	Gesamt (n=111)	Letalität (n=61)	p-Wert Letalität
männlich	36 (75%)	23 (74%)	22(69%)	81 (73%)	42 (52%)	0,28
Myokardinfarkt						0,91
< 48h	7 (15%)	4 (13%)	5 (16%)	16 (14%)	8 (50%)	
>48h	5 (10%)	6 (20%)	3 (10%)	14 (13%)	8 (57%)	
CPR						0,24
<48h	1 (2%)	1 (3%)	10 (31%)	12 (11%)	6 (50%)	
>48h	1 (2%)	1 (3%)	3 (10%)	5 (5%)	1 (20%)	
Vor OP Anzahl						0,22
1	2 (4%)	1 (3%)	7 (22%)	27 (24%)	17 (63%)	
2	2 (4%)	1 (3%)	2 (6%)	5 (5%)	3 (60%)	
3	2 (4%)	1 (3%)	0 (0%)	3 (3%)	0 (0%)	
KHK						0,77
1-Gefäß	3 (6%)	1 (3%)	1 (3%)	5 (5%)	2 (40%)	
2-Gefäß	5 (10%)	7 (23%)	6 (19%)	18.(16%)	9 (50%)	
3-Gefäß	18 (38%)	14 (45%)	6 (19%)	38 (34%)	23 (61%)	
Diabetes	6 (13%)	5 (16%)	1 (3%)	12 (11%)	6 (50%)	0,72
FSS	21 (44%)	18 (58%)	7 (22%)	46 (41%)	29 (63%)	0,15
AHT	33 (69%)	28 (90%)	14 (44%)	75 (68%)	42 (56%)	0,75
Nieren- insuffizienz						0,64
kompensiert	21 (44%)	14 (45%)	15 (47%)	50 (45%)	25 (50%)	
dialysepflichtig	5 (10%)	2 (6%)	5 (16%)	12 (11%)	7 (58%)	
ZNS-Defizit	9 (19%)	3 (10%)	4 (13%)	16 (14%)	8 (50%)	0,67

Tabelle 11: präoperative kategoriale Faktoren und Letalität; CPR = kardiopulmonale Reanimation, KHK = koronare Herzkrankheit, FSS = Fettstoffwechselstörung, aHT = arterieller Hypertonus, ZNS Defizit = Defizit des zentralen Nervensystems

Faktor	Gruppe 1 (n=48)	Gruppe 2 (n=31)	Gruppe 3 (n=32)	Gesamt (n=111)	Letalität (n=61)	p-Wert Letalität
Durchblutungs- störung						0,34
Ischämie ohne K	0 (0%)	1 (3%)	2 (6%)	3 (3%)	1 (33%)	
Hyperperfusion	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	2 (2%)	2 (50%)	
Kompartment- syndrom	3 (6%)	3 (10%)	1 (3%)	7 (6%)	5 (86%)	
Schlaganfall	11 (23%)	6 (20%)	4 (13%)	21 (19%)	10 (48%)	0,45
Dialyse	16 (33%)	11 (35%)	5 (16%)	32 (29%)	15 (47%)	0,81
Wundrevision						0,87
Bein	5 (10%)	2 (6%)	1 (3%)	8 (7%)	5 (63%)	
Thorax	3 (6%)	1 (3%)	6 (19%)	10 (9%)	5 (50%)	
Re- Thorakotomie	32 (67%)	17 (54%)	4 (13%)	53 (48%)	32 (60%)	0,27
IABP	5 (10%)	10 (32%)	4 (13%)	19 (17%)	9 (48%)	0,31
Myokardinfarkt						0,55
<72h	4 (8%)	2 (6%)	0 (0%)	6 (5%)	4 (67%)	
>72h	0 (0%)	1 (3%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (100%)	
HIT II						0,66
Nur Verdacht	3 (6%)	1 (3%)	0 (0%)	4 (4%)	1 (25%)	
bestätigt	1 (2%)	3 (10%)	4 (13%)	8 (7%)	5 (63%)	
Anschlussarten						0,03
Axillar-femoral	36 (75%)	25 (80%)	16 (50%)	77 (69%)	36 (47%)	
Femoro-femoral	4 (8%)	5 (16%)	16 (50%)	25 (23%)	18 (72%)	
Aorta/RA	8 (17%)	1 (3%)	0 (0%)	9 (8%)	7 (78%)	

Tabelle 12: postoperative kategoriale Faktoren und Letalität; Ischämie ohne K = Ischämie ohne Kompartmentsyndrom, IABP = intraaortale Ballongegenpulsation, HIT II = Heparin-induzierte Thrombozytopenie, Aorta/RA = Aorta/rechter Vorhof

Faktor	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert Letalität
Alter bei OP	66,85 (±12,48)	65,22 (±13,93)	49,99 (±18,08)	61,53 (±16,32)	0,03
LVEF prä (%)	48,06 (±17,80)	41,16 (±17,80)	31,56 (±17,36)	41,38 (±18,82)	0,10
Krea prä	1,65 (±1,26)	1,49 (±1,07)	1,35 (±0,92)	1,52 (±1,12)	0,29
Krea post	1,47 (±0,88)	1,87 (±1,40)	0,75 (±1,18)	1,37 (±1,20)	<0,01
ECLS-Dauer	8,42 (±7,30)	8,61 (±9,77)	6,81 (±5,81)	8,00 (±7,67)	<0,01

Tabelle 13: prä- und postoperative quantitative Faktoren; LVEF prä = linksventrikuläre Ejektionsfraktion präoperativ, Krea prä = Kreatininwert präoperativ, Krea post = Kreatininwert postoperativ

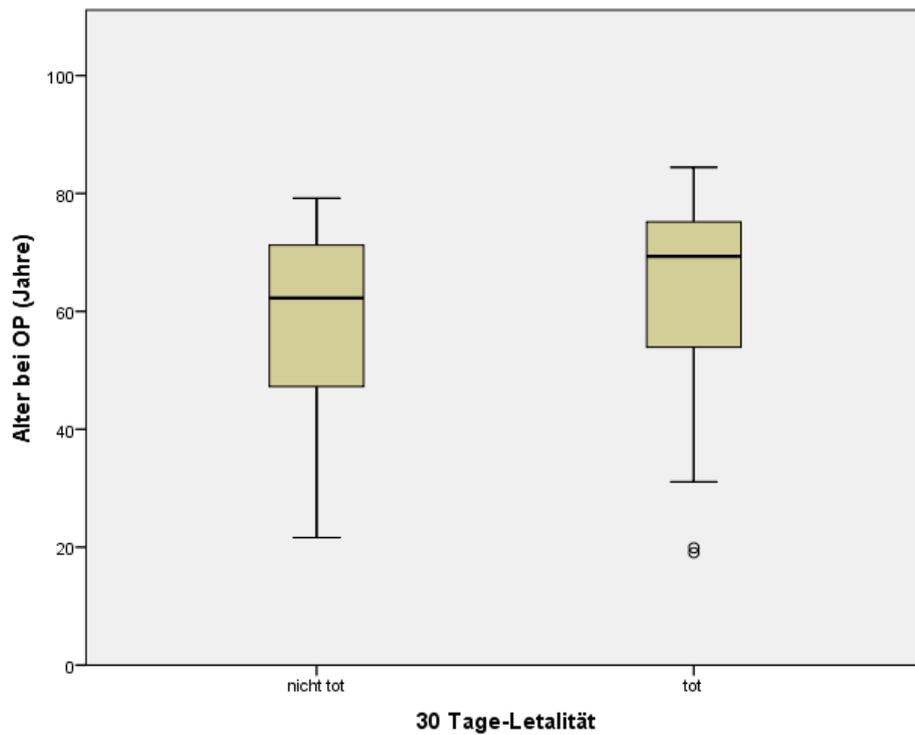


Abbildung 8: Einfluss des Alters bei OP in Jahren auf die Letalität

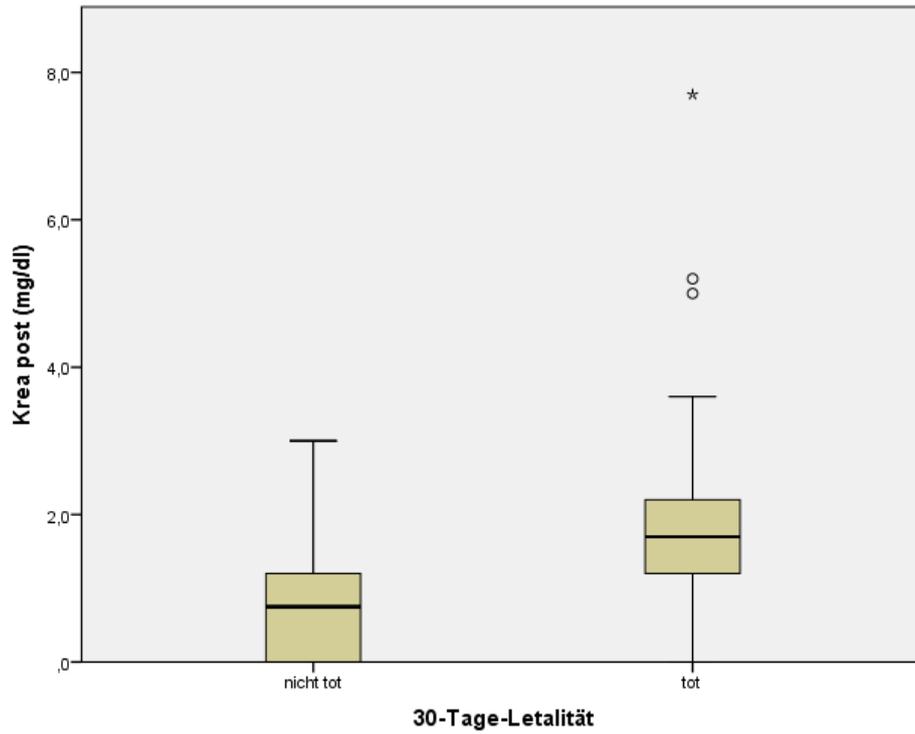


Abbildung 9: Einfluss des postoperativen Kreatininwertes in mg/dl auf die Letalität

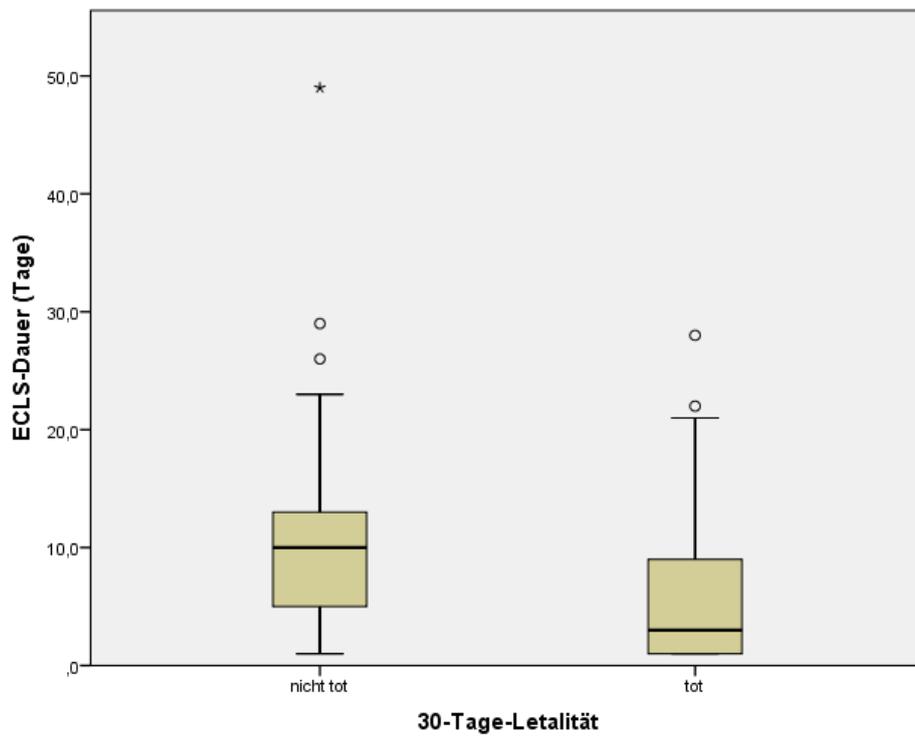


Abbildung 10: Einfluss der ECLS-Dauer in Tagen auf die Letalität

3.5 Einflussfaktoren im logistischen Regressionsmodell

Nach der separaten, explorativen Untersuchung der Faktoren bezüglich der Auswirkungen auf die Letalität wurden mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells in einer multivariaten Analyse die in den univariaten Analysen signifikanten Faktoren noch einmal überprüft. Diese Faktoren waren der postoperative Kreatininwert, die ECLS-Dauer, das Alter bei OP sowie die Anschlussarten. Da die Kategorie Anschlussarten mehr als zwei Merkmalsausprägungen hatte, wurde sie mit Hilfe eines Dummys kodiert und verglichen. Der ausgewählte Dummy war hierbei die Anschlussart Aorta/Vorhof. So wurde unter „Anschlussarten (1)“ die axillar-femorale Kanülierung gegen die Kanülierung von Aorta und rechtem Vorhof getestet, unter „Anschlussarten (2)“ die femoro-femorale gegen die Kanülierung von Aorta und rechtem Vorhof. Um die axillar-femorale gegen die femoro-femorale Kanülierung zu testen, wurden die Odds-Ratios von „Anschlussarten (1)“ und „Anschlussarten (2)“ durcheinander geteilt.

Als Ergebnis des schrittweisen Variablenausschlusses blieben drei Faktoren übrig, die in Tabelle 14 aufgelistet sind. Diese waren der postoperative Kreatininwert, die ECLS-Dauer sowie die Anschlussarten. Ein um eine Einheit höherer postoperativer Kreatininwert ging danach mit einer über 3,6-fach höheren Letalität einher. Eine um einen Tag längere ECLS-Dauer hatte eine nur 0,8-fach so hohe Letalität zur Folge. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass eine um einen Tag kürzere ECLS-Dauer mit einer über 1,1-mal höheren Letalität verbunden war. Bei der Kanülierung von Aorta und rechtem Vorhof im Vergleich zur axillar-femorale Kanülierung war die Letalität etwa 4-fach, im Vergleich zur femoro-femorale Kanülierung etwa gleich hoch. Im Vergleich zur axillar-femorale Kanülierung war die femoro-femorale Kanülierung ebenfalls mit einer etwa 4-fach höheren Letalität verbunden.

Parameter	Odds	Signifikanz	Odds-Ratio
Variablen			
Krea post	1,304	0,000	3,685
ECLS-Dauer	-0,109	0,006	0,896
Anschlussarten		0,034	
Anschlussarten (1)	-1,449	0,117	0,235
Anschlussarten (2)	-0,036	0,973	0,965

Tabelle 14: logistisches Regressionsmodell; Krea post = Kreatininwert postoperativ

3.6 ECLS-Entwöhnung und Entlassung

Von den 111 Patienten, die mit einem ECLS versorgt wurden, konnten 63 (57 %) von der ECLS entwöhnt werden. Dabei gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. 11 Patienten (10 %) verstarben nach der Entwöhnung innerhalb der ersten 30 Tage. 54 Patienten (51 %) wurden lebend aus der herzchirurgischen Abteilung entlassen. Hierbei konnten in **Gruppe 3** mit 75 % signifikant mehr Patienten aus der Abteilung entlassen werden als in den **Gruppen 1** (38 %) und **2** (39 %) (s. Tabelle 15). Allerdings konnte keiner der Patienten der Gruppe 3 direkt nach Hause entlassen werden.

Faktor	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gesamt	p-Wert Gruppe
Weaning	26 (54%)	15 (48%)	22 (69%)	63 (57%)	0,24
Tod nach Weaning	5 (10%)	2 (7%)	4 (13%)	11 (10%)	0,72
Entlassung aus Herzchirurgie	18 (38%)	12 (39%)	24 (75%)	54 (51%)	0,02

Tabelle 15: Weaning-Raten und weiterer Verlauf

4. Diskussion

Die Attraktivität der ECLS liegt darin, dass man bei der Behandlung schwer kreislaufkranker Patienten Zeit gewinnen kann, um eine endgültige Versorgung etwa mittels LVAD zu realisieren („bridge to bridge“) oder dem Herzen die Zeit zu geben, sich wieder zu erholen („bridge to recovery“). Die immer noch hohe Letalität gerade auch bei älteren Patienten sowie der hohe personelle und materielle Aufwand werfen die Frage auf, wann man sich für diese Therapie entscheiden oder angesichts einer aussichtslosen Prognose darauf verzichten sollte, auch um den Patienten unnötiges Leid zu ersparen. Im Folgenden sollen die ermittelten Ergebnisse interpretiert und in Bezug zu bisherigen Erkenntnissen im Umgang mit ECLS-Systemen diskutiert werden, um bestehende Indikationen zu überprüfen und neue Ergebnisse und ihre mögliche Bedeutung einzuordnen.

4.1 Demografie

Mit einem durchschnittlichen Alter von 61,5 Jahren gehörte die untersuchte Patientengruppe zu den älteren im Vergleich zu anderen aktuellen Untersuchungen mit einem durchschnittlichen Alter zwischen 43 und 69 Jahren^{3,15,17,41,43,46,55,56}. Der Anteil von 73 % männlichen Patienten war einer der höchsten im Vergleich zu anderen Studien. Im Mittel lag dieser bei 70 %, allerdings mit einer enormen Schwankung zwischen 51 % und 92 % in einzelnen Untersuchungen^{3,46}. Die durchschnittliche LVEF von 41,4 % fand sich ähnlich in einer Studie von Rastan et al. wieder. In dieser wurden 517 Patienten im kardiogenen Schock nach einer Herzoperation mit einem ECLS versorgt, im Mittel betrug die LVEF dort 45,9%⁴³.

4.2 Verteilung der Faktoren nach Gruppen

Die niedrigere Rate an Fettstoffwechselstörungen und arteriellem Hypertonus in **Gruppe 3** ließ sich am ehesten mit dem signifikant niedrigeren Alter erklären. Diese Annahme wurde durch zwei 2013 veröffentlichte Studien zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland an jeweils gut 7000 Patienten gestützt, in denen die Verteilung von Fettstoffwechselstörungen beziehungsweise arteriellem Hypertonus in Abhängigkeit vom Alter untersucht wurde. So stieg die Prävalenz der Fettstoffwechselstörungen sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen

mit zunehmenden Alter signifikant an, bei den Männern von 27,3 % auf 81,4 %, bei den Frauen sogar von 34,2 % auf über 90 %⁵⁰. Die Prävalenz des arteriellen Hypertonus stieg mit zunehmendem Alter ebenfalls deutlich. Innerhalb der Gruppe der 18- bis 50-jährigen kam es fast zu einer Verdoppelung alle 10 Jahre, mit einer Prävalenz von über 70 % in der Gruppe der 70- bis 79-jährigen³⁸.

Der hohe Anteil an Reanimationen vor ECLS-Implantation in **Gruppe 3** ließ sich dadurch erklären, dass nur Patienten, die unabhängig von einer Operation ECLS-pflichtig worden waren, dieser Gruppe zugeordnet wurden. Eine genauere Betrachtung der Unterkategorien zeigte, dass Myokardinfarkte die häufigste Ursache für eine Intervention waren. In mehreren dieser Fälle wurde die ECLS-Implantation notfallmäßig während eines kardiologischen Therapieversuchs im Katheterlabor durchgeführt, da es im Rahmen der katheterinterventionellen Therapie der Patienten zum Kreislaufstillstand kam. Damit erklärt sich auch die in **Gruppe 3** im Durchschnitt niedrigere LVEF, da der hohe Anteil reanimierter Patienten mit zwischenzeitlichem Herzstillstand diese im Vergleich zu den anderen Gruppen deutlich senkte.

Erklärungen für den niedrigeren postoperativen Kreatininwert in **Gruppe 3** fanden sich in Untersuchungen von jeweils mehreren zehntausend Patienten aus den USA bzw. Japan^{13,63}. In der amerikanischen Studie von 2003 mit 15.625 Patienten über 20 Jahren zeigte sich, dass höheres Alter sowie das Vorliegen von Diabetes oder arterieller Hypertension mit einer Abnahme der Nierenfunktion einhergingen¹³. In der japanischen Untersuchung von 2007 an 123.746 Patienten über 40 Jahren bestätigte sich der Einfluss u.a. des Alters sowie des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie auf eine Abnahme der Nierenfunktion⁶³. Sowohl Alter als auch arterieller Hypertonus waren in den **Gruppen 1 und 2** höher als in **Gruppe 3** und erschienen damit als plausible Erklärung für einen niedrigeren Kreatininwert in der letzten Gruppe.

Die in **Gruppe 3** im Vergleich deutlich niedrigere Rate an Re-Thorakotomien ließ sich damit erklären, dass in dieser Gruppe der ECLS-Versorgung keine Thorakotomie vorausgegangen war, da diese Patienten unabhängig von einer vorhergegangenen Herzoperation ECLS-pflichtig geworden sind. Dass trotzdem vier Patienten dieser Gruppe rethorakotomiert werden mussten, lag darin begründet, dass bei einigen wenigen Patienten trotz ECLS-Implantation im Anschluss eine herzchirurgische Operation notwendig und bei vier dieser nachträglich operierten Patienten komplikationsbedingt eine erneute Thoraxeröffnung erforderlich war. Die mit Abstand häufigste Indikation zur Re-Thorakotomie war eine intrathorakale Blutung bzw. ein

intrathorakales Hämatom bei 37 % aller Patienten. Diese Rate lag im Vergleich zu anderen aktuellen Studien, die Cheng et al. 2014 in einer Metaanalyse verglichen, knapp unter dem Durchschnitt. Die aus 6 Studien mit insgesamt 828 Patienten ermittelte Quote an Re-Thorakotomien nach Blutungskomplikationen lag bei 41,9 %¹². Eine Erklärung für die im Vergleich zu anderen Herzoperationen hohen Re-Thorakotomieraten bestand in der notwendigen strengen Antikoagulation unter ECLS-Therapie.

Wie bereits erwähnt, wurden je nach Indikation verschiedene Anschlussarten des ECLS an zentrale oder periphere Gefäße gewählt. So überraschte es nicht, dass in **Gruppe 3** nur periphere Gefäße kanüliert wurden. Angesichts der oben genannten häufig notfallmäßigen Versorgung im Rahmen eines Herz-Kreislaufstillstandes erscheint die femoro-femorale Kanülierung als Methode der Wahl, da sie am einfachsten und schnellsten zu implantieren war. Im Gegensatz zur axillären Kanülierung konnte auf eine Dacron-Prothese als Verbindung zwischen Gefäß und Kanüle verzichtet werden²⁴. So konnte der Kreislauf am schnellsten wiederhergestellt und die Sauerstoffversorgung zentraler Organe gesichert werden.

Dass Patienten der **Gruppe 2** am häufigsten eine IABP erhalten haben, verwundert ebenfalls kaum, ist die IABP doch Teil des konservativen Therapieschemas, das vor der Implantation des ECLS nach Möglichkeit ausgereizt werden sollte²⁴. So konnten die Patienten der **Gruppe 2** zunächst mittels IABP und hochdosierten Katecholaminen von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden, während bei Patienten der **Gruppe 1** direkt im OP-Saal ein ECLS-System implantiert wurde. Bei Patienten der **Gruppe 3** wurde aufgrund der häufigen notfallmäßigen Indikationen ebenfalls direkt ein ECLS-System implantiert.

4.3 ECLS-Indikationen

Bei der Einordnung der Indikationen in der Literatur war zu beachten, dass diese in verschiedenen Studien sehr heterogen waren. In einer Metanalyse mit 20 Studien fanden sich drei Gruppen: Die erste Studiengruppe entsprach unseren Patienten der **Gruppen 1** und **2**. Die zweite Studiengruppe umfasste nur Patienten entsprechend unserer **Gruppe 3**. Die letzte Studiengruppe umfasste sowohl Patienten entsprechend unserer **Gruppen 1** und **2** als auch der **Gruppe 3**¹².

Bei den Patienten der **Gruppe 1** als auch **Gruppe 2** bildeten isolierte Bypass-, Klappen- sowie kombinierte Bypass- und Klappenoperationen die Hauptgruppe der ECLS-Indikationen. Der

Kombinationseingriff war hierbei mit der höchsten Letalität von 72 % verbunden, wenn auch nicht signifikant. Insgesamt war die Letalität von Patienten mit intra- und postoperativen ECLS-Implantationen gleich. Diese Ergebnisse deckten sich somit mit den Ergebnissen anderer Publikationen⁴³. In den Studien, in denen das Patientenkollektiv detailliert aufgelistet war, bildeten ebenfalls Bypass- und Klappenoperationen die größte Gruppe, wobei diese je nach Studie unterschiedlich aufgeschlüsselt waren. Bei Elsharkawy et al. machten alle Bypassoperationen 36 % (86) und die Klappenoperationen 29 % (69) aus, wobei jedoch der Anteil der Kombinationsoperationen nicht separat aufgeführt war. Eine Bypassoperation und/oder eine Aortenklappenrekonstruktion gingen mit einer höheren Letalität einher, ebenso wie eine lange HLM-Gesamtdauer¹⁷. Bei der Untersuchung von Rastan et al. an 517 Patienten war ebenfalls die Summe aller Bypassoperationen mit 61,8 % am höchsten, davon 37,4 % isolierte Bypassoperationen, gefolgt von kombinierten Bypass- und Klappenoperationen 16,8 % und reinen Klappenoperationen mit 14,3 %⁴³. Im Gegensatz zu Elsharkawy et al. waren Bypassoperationen, vor allem isolierte, mit einer niedrigeren Letalität verbunden. Ein genauer Vergleich dieser Studien hinsichtlich der Indikationen war jedoch angesichts der unterschiedlichen Aufschlüsselung schwierig. Eine weitere Untersuchung an 55 Patienten mit kardiogenem Schock nach einer Herzoperation zeigte ebenfalls ein höheres Überleben der 36 Patienten mit isolierter Bypassoperation³⁴. Eine Empfehlung zum Verzicht auf ECLS-Therapie alleine in Abhängigkeit von der Indikation ließ sich folglich aus diesen Ergebnissen nicht ableiten.

Die häufigsten Indikationen zur ECLS-Therapie in **Gruppe 3** bestanden in akuten Myokardinfarkten in 10 Fällen und ECLS als „bridge to Ventricular assistant device(VAD)/HTx“ in 8 Fällen, davon waren 5 Fälle akutes Herzversagen bei chronischer Kardiomyopathie. Die restlichen Indikationen verteilten sich auf ARDS und weitere einzelne Ursachen. 10 Patienten wurden unmittelbar vor der ECLS-Therapie reanimiert. Die Ursachen deckten sich mit der aktuellen Literatur, hier bildeten ebenfalls akute Myokardinfarkte die häufigste Gruppe, gefolgt von akutem Herzversagen bei chronischer Kardiomyopathie und vereinzelt Häufungen von Transplantatabstoßungen^{33,46}, Arrhythmien⁴¹, fulminanten Lungenembolien²⁷ und Myokarditiden⁶⁰. Für diese Schwankungen waren neben der zugrundeliegenden Erkrankung vor allem die Erfahrung mit VAD-Systemen sowie Alternativtherapien wie z.B. Bypassoperationen bei Myokardinfarktpatienten ursächlich²⁷. Die Reanimationsraten vor ECLS-Implantation lagen je nach Studiendesign zwischen etwa 40 %^{33,60} und 100 % (hier war eine vorangegangene Reanimation Einschlusskriterium)²⁷ und damit deutlich über der unserer Patienten, die bei 15% lag.

4.4 Risikofaktoren

In der univariaten Analyse zeigte sich die Tendenz, dass das Alter bei OP einen Einfluss auf die Letalität hatte. Auch wenn dieser Faktor in der multivariaten Analyse nicht mehr signifikant war, wird der Einfluss des Alters auf das Überleben im Folgenden näher betrachtet.

Höheres Alter bei Implantation des ECLS schien bei uns mit einer höheren Letalität in Verbindung zu stehen, da alle acht Patienten über 80 Jahren aus unserem Kollektiv verstarben. In der Literatur wurde ein hohes Alter als Ausschlussfaktor von einer ECLS-Therapie kontrovers diskutiert. Einige Untersuchungen bewerteten ein Alter über 75 aufgrund des schlechteren Outcomes als relative Kontraindikation^{30,35}. Eine weitere Untersuchung an 17 im Durchschnitt 69 Jahre alten Patienten zeigte insgesamt mit einer 41-prozentigen Entlassrate zwar keine Unterschiede im Vergleich zu anderen Studien, allerdings konnten von acht über 70-jährigen Patienten nur drei entwöhnt und einer entlassen werden⁵⁵. Elsharkawy et al. berichteten in ihrer retrospektiven Studie mit 233 Patienten über einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen Alter und Letalität mit einer 50-prozentigen Überlebensrate bei 53-Jährigen¹⁷. Eine prospektive Studie an 517 Patienten kam ebenfalls zum Ergebnis, dass Patienten über 70 Jahren signifikant häufiger verstarben als jüngere⁴³. Trotzdem sei hohes Alter per se kein absolutes Ausschlusskriterium, wenn ansonsten die präoperative Herzfunktion gut war oder keine extrakardialen Komorbiditäten vorlagen⁴³. Demgegenüber stehen die Ergebnisse von Saito et al. an 91 Patienten, von denen 12 über 75 Jahre waren. Hier zeigte sich kein Unterschied bezüglich des Überlebens zwischen den jüngeren und den älteren Patienten, wobei letztere nach Entwöhnung vom ECLS im Schnitt 46 Tage später entlassen werden konnten. Dies sei jedoch ein unzureichender Grund, in dieser Altersgruppe auf eine ECLS-Therapie zu verzichten⁴⁸. In einer weiteren retrospektiven Studie mit 73 Patienten zeigte sich kein Einfluss des Alters auf das Überleben⁴¹. Insgesamt lässt sich sagen, dass ein hohes Alter einen wichtigen Risikofaktor der ECLS-Therapie darstellt, auch da der Anteil von Patienten mit Komorbiditäten im Alter zunimmt⁴². Allerdings sollte das Alter bei sowohl herz- als auch ansonsten gesunden Patienten keine absolute Kontraindikation sein und deshalb ein ECLS-Therapieversuch auch bei älteren Patienten individuell erwogen werden.

In der multivariaten Analyse zeigten drei Faktoren signifikanten Einfluss auf das Überleben. So schien eine längere ECLS-Dauer eine moderate protektive Wirkung zu haben, da eine um einen Tag kürzere ECLS-Dauer jeweils mit einer 1,1-fach höheren Letalität einherzugehen schien. Eine Untersuchung an Patienten, die nach einer Operation ECLS-pflichtig wurden, und bei denen ein

Entwöhnungsversuch vor dem 6. Tag mit einer viermal so hohen Letalität verbunden war, stützte dieses Ergebnis ⁴⁶. Der positive Effekt einer längeren ECLS-Dauer könnte darin begründet sein, dass Patienten mit irreversiblen Organschäden innerhalb der ersten postoperativen Tage versterben ⁴⁶ und jene mit potentiell besserer Prognose unter ECLS-Therapie regenerieren. Allerdings zeigten andere Untersuchungen mit ähnlich langen durchschnittlichen ECLS-Dauern keinen Effekt der ECLS-Dauer auf die Letalität ^{5,43}. Die durchschnittliche ECLS-Dauer betrug bei den von uns untersuchten Patienten 8 Tage bzw. 192 Stunden +/- 7,67 Tage bzw. 184 Stunden und unterschied sich in den drei Gruppen nicht signifikant. Damit wurden die Patienten vergleichsweise lange mit einem ECLS-System versorgt, im Durchschnitt anderer Studien betrug die Dauer etwa 114 Stunden mit einer Schwankung zwischen 30 und 321 Stunden ¹². In gemischten Studiengruppen lag der Durchschnitt mit 138 Stunden etwas höher ^{8,33,37,40,53,60}. Neuere Untersuchungen aus den letzten beiden Jahren lagen etwa zwischen 96 und 273 Stunden ^{15,41,46}. Insgesamt waren die Zeiten sehr variabel, was vor allem mit der individuellen Situation des Patienten und den unterschiedlichen Erfahrungen der behandelnden Ärzte mit den Auswirkungen einer längeren ECLS-Dauer zusammenhing ^{5,43,46}.

Deutlicheren Einfluss auf die Letalität schien der postoperative Kreatininwert zu haben. So ging eine Steigerung des Kreatininwertes um jeweils 1 mg/dl mit einer jeweils 3,6-fach höheren Letalität einher. Bei Rouse et al. zeigte sich, dass der Anstieg des Kreatininwertes unter ECLS-Therapie sowie ein konstant hohes Kreatinin zu einer höheren Letalität führten. Zudem dienen beide Faktoren als Indikatoren für schlechte Endorganperfusion und können damit auf ein Multiorganversagen hinweisen ⁴⁶. Dies bestätigte die bereits festgestellten negativen Auswirkungen von akutem Nierenversagen auf das Überleben von ECLS-Patienten ^{17,29,43}. Ebenso führte die internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation (ISHLT) im aktuellen Update der Leitlinien eine deutlich geminderte Nierenfunktion als relative Kontraindikation zur Herztransplantation an ³⁶. Entsprechend dieser Untersuchung empfahlen Rouse et al. eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion inklusive rascher Therapie und die Berücksichtigung einer irreversiblen Nierenschädigung und damit sehr wahrscheinlichem Multiorganversagen bei der Therapieentscheidung nach ECLS-Entwöhnung. Ob das Nierenversagen in erster Linie auf die bereits bestehende schlechte Pumpfunktion oder die ECLS-Therapie zurückzuführen war, ließ sich bisher nicht abschließend sagen ²⁸. So lag bei Patienten mit Herzinsuffizienz in etwa 20% bis 67% der Fälle ebenfalls ein Nierenversagen vor ⁴⁹. Ursachen hierfür waren die allgemeine Minderperfusion sowie daraus folgende Gerinnungsstörungen, die zu Mikrothrombosierungen der Nierengefäße führen können. Zudem

kann es durch die Therapie der Herzinsuffizienz mittels Flüssigkeits- und Katecholamingabe und dem Herausögern des Beginns der ECLS-Therapie zu einer weiteren Verschlechterung einer möglicherweise bisher kompensierten Niereninsuffizienz kommen²⁰. Die ECLS-Therapie selbst kann durch den Fremdkörperkontakt des Blutes mit der Maschine und sukzessiver Aktivierung einer systematischen Entzündungsreaktion (SIRS) sowie durch den nonpulsatilen Fluss zur Demaskierung einer bisher kompensierten Niereninsuffizienz führen²⁸. Abschließend liegt es nahe, dass die ECLS-Therapie durch eine weitere Verminderung der bereits reduzierten Nierenperfusion die akute Ursache der Verschlechterung eines bereits unter der Herzinsuffizienz bestehenden Nierenversagens war.

Die Wahl der Kanülierung ist der dritte letalitätsbeeinflussende Faktor, eine femoro-femorale Kanülierung bzw. zentrale Kanülierung gehen mit einer jeweils 4-fach höheren Letalität als eine axillär-femorale Kanülierung einher. Die Letalität der Patienten mit zentraler Kanülierung ist gleich der Letalität der Patienten mit femoro-femorale Kanülierung. Dieser Einfluss der Kanülierung auf das Überleben wurde bisher noch nicht beschrieben, allerdings wurde er auch noch kaum untersucht, wie die Metaanalyse von Cheng et al. zeigt¹². Beim Vergleich von 17 Studien aus den Jahren 2000 bis 2012 fiel auf, dass in acht Studien nur die periphere femoro-femorale Kanülierung gewählt wurde. Zum Teil lag das daran, dass die Patienten notfallmäßig entweder unter Reanimationsbedingungen oder ohne vorhergegangene Herzoperation mit einem ECLS versorgt wurden und die femoro-femorale Kanülierung der schnellste und einfachste Zugang war, wenn nicht bereits der Thorax eröffnet war^{25,27,61,62}. In einer anderen Studie wurde die Entscheidung gegen eine zentrale Kanülierung damit verbunden, dass die periphere Kanülierung mit weniger Blutungen, Infektionen und geringerem pflegerischem Aufwand verbunden war⁵⁸. In zwei weiteren Studien wurde nur die zentrale Kanülierung gewählt, da die Patienten nach einer Herzoperation nicht von der HLM entwöhnt werden konnten^{53,54}. Von den übrigen sieben Studien, in denen mehrere Anschlussarten verwendet wurden, wurden in fünf nur zwischen zentraler und peripherer Kanülierung über die Femoralgefäße entschieden^{17,37,55,57,64}. In der Untersuchung von Wang et al. sowie Rouse et al. fand sich dabei kein Unterschied zwischen den beiden Kanülierungen^{58,46}. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem unsrigen, da sich dort kein Vorteil der femoro-femorale Kanülierung gegenüber der zentralen zeigte. Die zwei Studien, in denen alle drei Kanülierungsarten genutzt wurden, kommen hinsichtlich der Wahl der Kanülierung zu unterschiedlichen Ergebnissen. Bakhtiary et al. verwendeten in 29 der 45 Fälle eine femoro-femorale Kanülierung und in jeweils acht die axillär-femorale oder zentrale Kanülierung. Im Verlauf der Studie wurde auf die zentrale

Kanülierung verzichtet. Begründet wurde dies mit Blutungs-, thrombembolischen sowie Infektionskomplikationen der zentralen Kanülierung und besseren Mobilisierungsmöglichkeiten bei den peripheren Anschlussarten. In zwei Fällen wurde von der femoro-femorale auf die axillär-femorale Kanülierung gewechselt, um die Sauerstoffversorgung der oberen Körperhälfte zu verbessern⁶. Im Gegensatz hierzu kamen Rastan et al. in ihrer prospektiven Studie nach Erfahrungen mit 517 Patienten zu dem Schluss, dass die periphere Kanülierung der zentralen nicht überlegen sei. Für 60,8 % der Patienten wurde eine zentrale, für 27,3 % eine femoro-femorale und für 11,9 % eine axillär-femorale Kanülierung gewählt. Während des Untersuchungszeitraums wurde die Kanülierungsstrategie zweimal verändert. So wurde sich nach einer technischen Verbesserung der venösen femoralen Kanülen eher für eine periphere Kanülierung entschieden, um einen primären Thoraxverschluss zu ermöglichen und Blutungskomplikationen zu verringern. Unter peripherer Kanülierung wurden allerdings häufig keine guten ECLS-Flussraten erreicht. Zudem war die Rate an Re-Thorakotomien bei peripherer und zentraler Kanülierung ähnlich und es kam bei Patienten ohne primären Thoraxverschluss zu gleich wenigen Infektionen. So fiel im Verlauf wieder häufiger die Entscheidung für eine zentrale Kanülierung. Insgesamt kamen die Autoren zu dem Schluss, dass jeweils eine individuelle Abwägung bei der Wahl der Kanülierung erforderlich sei⁴³. Bei den Patienten, die von uns mit einer zentralen Gefäßkanülierung versorgt wurden, wurde in einigen Fällen ein primärer Thoraxverschluss erreicht, indem die aortale Kanüle mittels einer Prothese seitlich am Thorax ausgeführt wurde. So konnte bei guter Perfusion eine zweite mediane Thoraxeröffnung vermieden werden. Unsere Erfahrungen in Kombination mit der aktuellen Literatur legen den Schluss nahe, nicht zwingend den primären Thoraxverschluss anzustreben, auch wenn dieser bei zentraler Kanülierung möglich war. Entscheidet man sich für die Wahl der peripheren Kanülierung, so sollte nach unseren Ergebnissen die axillär-femorale Kanülierung der femoro-femorale vorgezogen werden, wobei letztere in der notfallmäßigen Versorgung von Patienten im kardiogenen Schock auf Grund des leichteren Zugangsweges Methode der Wahl bleiben wird²⁴. Allerdings ergaben sich zwei Besonderheiten, die besonders bei der ECLS-Versorgung über die Femoralarterie von Bedeutung sind. Zum einen führt der retrograde ECLS-Fluss über die Aorta dazu, dass das Herz gegen diesen anpumpen muss. Dies kann zu einer Unterversorgung des Gehirns führen. Darüber hinaus gilt es, Extremitätenkomplikationen vorzubeugen, indem man die periphere Durchblutung sicherstellt. Hierfür werden in einigen Zentren, darunter auch bei uns, zwei Verfahren angewendet. Einerseits kann man eine zusätzliche arterielle Kanüle nach peripher vorschieben, um eine antegrade Perfusion des Beines zu sichern. Andererseits kann

man auf die Arterie eine Dacron-Prothese aufnähen, wodurch sowohl retrograd über die Aorta der Kreislauf aufrechterhalten als auch antegrad die Extremität ausreichend perfundiert wird. Um eine Hyperperfusion der Extremität zu verhindern, kann der Blutfluss über eine Gummizügelung der peripheren Arterie gedrosselt werden^{12,43}. Da dieser Aufwand so dem des axillären Zugangsweges ähnelt und jegliche Revision mit einer schlechten Prognose verknüpft zu sein scheint, sollte der axilläre Zugang in der nicht-notfallmäßigen ECLS-Versorgung bevorzugt werden⁴³.

4.5 ECLS-Komplikationen

Im Weiteren sollen die Komplikationsraten unter ECLS-Therapie mit denen anderer Publikationen verglichen werden. Häufigste Komplikation waren Re-Thorakotomien aufgrund von Blutungskomplikationen oder eine Low-Output-Symptomatik in fast der Hälfte der Fälle. Danach folgten Schlaganfälle (19 %), Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit (29 %) sowie Thrombozytopenien, darunter eine HIT II in 8 % aller Fälle. In einer Metanalyse wurden die häufigsten Komplikationen aus insgesamt 20 Studien verglichen. Da nicht in jeder Studie alle Komplikationen untersucht wurden, variiert die Gesamtzahl der untersuchten Patienten je nach Komplikation zwischen 192 und 1452 Patienten¹².

Häufigste Komplikation war das akute Nierenversagen mit 55,6 %, das in 6 Studien beschrieben wurde^{6,22,25,27,54,58}. 46 % der 1452 verglichenen Patienten aus allen 20 Studien bedurften einer Nierenersatztherapie, im Vergleich dazu waren es in unserer Studie nur 29 %. Deutlich höher war dafür die Rate an Schlaganfällen von 19 % im Vergleich zu 5,9 % bei 360 Patienten^{43,58}, wobei eine systematische Autopsie von 78 ECLS-Patienten zeigte, dass die Rate an pathologisch nachweisbaren neurovaskulären Komplikationen um 51,9 % höher als die klinisch beobachtete Rate war⁴⁵. Daher sollte vor schwerwiegenden Therapieentscheidungen von Patienten während einer ECLS-Versorgung zunächst eine morphologische Bildgebung des zentralen Nervensystemes (ZNS) erfolgen, um die Prognose auch hinsichtlich der späteren Lebensqualität abschätzen zu können⁴³. Bei 12 (11 %) der untersuchten Patienten kam es zu Extremitätenkomplikationen, 6-mal (5 %) musste im Rahmen eines Kompartmentsyndroms eine Fasziotomie durchgeführt werden. Im Durchschnitt der Metaanalyse wurden bei 16,9 % von 667 Patienten Ischämien und bei 10,3 % von 335 ein Kompartmentsyndrom diagnostiziert¹². Somit zeigt sich in unserer Untersuchung eine unterdurchschnittliche Rate an Extremitätenkomplikationen. Die erhöhte Komplikationsrate in **Gruppe 3** könnte in Anlehnung an eine Studie von Rastan et al. durch eine

zusätzliche femorale arterielle Kanüle auf 40 % der eigentlichen Rate gesenkt werden, da so die Durchblutung des Beines sichergestellt werden kann⁴³. Deshalb sollte eine zusätzliche arterielle Kanülierung zur Durchblutung des distalen Beines bei peripherer Kanülierung der Femoralarterie immer genutzt werden, da eine dauerhafte Ischämie eine Amputation der betroffenen Extremität notwendig machen kann. Dies wiederum ginge mit erhöhter Infektionsgefahr und schlechterer Mobilisierung einher⁴³. Im Durchschnitt war bei 4,7 % von 192 Patienten eine Beinamputation notwendig¹². In unserer Studie wurden Ischämien aufgrund einer engen klinischen Überwachung früh ermittelt und es waren keine Amputationen erforderlich.

Eine weitere häufige Komplikation unserer Untersuchung war das Auftreten einer Thrombozytopenie bei 11 (10 %) Patienten, wovon sich 8 (7 %) in der Laboranalyse als HIT II herausstellten. Daraufhin wurde die Gerinnungshemmung in fast allen Fällen auf Argatroban umgestellt. Die Rate an bestätigten HIT II bei einer Untersuchung von über 5000 herzchirurgischen Patienten lag bei 2,4 %⁴. Bei Patienten mit VAD-Therapie lag die Rate sogar bei etwa 10 %, was vor allem auf den längeren postoperativen Gebrauch von Heparin zurückgeführt wurde^{51,52}. Dagegen wurde die Rate von HIT II bei ECLS-Patienten in der ersten bekannten Studie zu diesem Thema mit einem von 119 Patienten angegeben, wobei bei 23 Patienten aufgrund des klinischen Verdachts einer HIT II laborchemische Untersuchungen angeordnet wurden¹⁹. Auch wenn die alleinige mechanische Belastung des Blutes durch ECLS-Therapie zu einer Thrombozytopenie führen kann, wurde bei uns die Heparinabgabe bereits bei Verdacht auf das Vorliegen einer HIT II auf Argatroban umgestellt. Dabei musste das Risiko von Komplikationen durch die HIT II gegen das erhöhte Blutungsrisiko unter direkten Gerinnungshemmern wie Argatroban abgewogen werden²¹. Weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven unter standardisierten Bedingungen sind daher unbedingt erforderlich, um das tatsächliche Risiko von HIT II bei ECLS-Therapie zu ermitteln und spezielle Präventionsmaßnahmen festlegen zu können.

4.6 ECLS-Entwöhnung und Mortalität

Von den 111 Patienten, die mit einem ECLS versorgt wurden, überlebten 61 (55 %) die ersten 30 Tage nicht. Dabei existierten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen. 63 (57 %) Patienten konnten von der ECLS-Versorgung entwöhnt werden, 11 davon (10 %) verstarben nach der Entwöhnung innerhalb der ersten 30 Tage. 54 Patienten (51 %) wurden lebend aus der herzchirurgischen Abteilung entlassen. Dabei war der Anteil bei den Patienten

aus Gruppe 3 zwar am höchsten, allerdings wurden diese Patienten zumeist auf eine kardiologische Station verlegt und nicht direkt nach Hause entlassen. Unsere Raten erfolgreicher ECLS-Entwöhnung waren vergleichbar mit aktuellen Studien, bei denen zwischen 50 % und 74 % der Patienten vom ECLS entwöhnt werden konnten^{5,15,27,43,46,56}. Allerdings war mit dem Ende der ECLS-Versorgung die kritische Phase für diese Patienten noch nicht zu Ende, wie sich am Überleben nach 30 Tagen respektive bei Entlassung zeigte. So wurde die 30-Tage-Letalität mit Werten zwischen 58 % und 69 % angegeben, wobei die Indikation der ECLS-Versorgung keinen Einfluss auf das Überleben zu haben schien^{8,15,43,56}. Die Raten erfolgreicher Entlassungen lagen zwischen 16 % und 64 % und waren auch innerhalb dieses Spektrums breit gestreut^{5,8,12,17,18,27,41,43,46,56}. Hier ließ sich innerhalb der letzten 15 Jahre keine signifikante Verbesserung des Überlebens erkennen. Innerhalb einer prospektiven Studie zeigte sich über den Untersuchungszeitraum von 14 Jahren erst in den letzten 3 Jahren eine Steigerung der Entlassraten⁴³. Allerdings fand sich hier auch eine andere mögliche Erklärung für diese scheinbar fehlende Entwicklung: Diese lautete, dass im Verlauf die gleichen Ergebnisse bei einem allerdings immer älteren und kränkeren Patientenkollektiv erreicht wurden. Gestützt wurde dies durch eine über die Jahre konstante Entwöhnungsrate von 66% trotz des Ansteigens von Risikoscores, Alter und Schwere der chirurgischen Eingriffe der Patienten⁴³. Eine Verbesserung des Überlebens und damit auch die Übertragung der guten Entwöhnungsraten auf das Überleben ließen sich möglicherweise mit einer schnellen Versorgung der Patienten mit einem VAD im Sinne eines „bridge to bridge“ erreichen. In unserer Untersuchung war dieses Vorgehen bei 5 von 8 Patienten (63 %) erfolgreich, in anderen Studien überlebten sogar 67 % bis 80 %, wobei in den verglichenen Studien nie bei mehr als jeweils 10 Patienten ein VAD implantiert wurde^{33,37,40,46}. Diese vielversprechende Option sollte weiter untersucht werden und legt nahe, schon zu Beginn der ECLS-Versorgung die weitere Therapie zu planen und die Patienten auszuwählen, die bei irreversiblen Herzschaden ein ansonsten günstiges Risikoprofil für eine definitive Herzunterstützung zeigten.

4.7 Limitation

Die Aussagekraft dieser Untersuchung war aus mehreren Gründen eingeschränkt. Wie bei vielen der Vergleichsstudien zum Thema ECLS handelte es sich bei dieser Studie um eine retrospektive Untersuchung an Patienten von einem einzelnen herzchirurgischen Zentrum. Auch wenn das Patientenkollektiv vergleichsweise groß war und viele Untersuchungen weniger Patienten

einschlossen¹², waren 111 Patienten insgesamt doch eher wenige, gerade da im Vergleich der Gruppen diese jeweils unter 50 Patienten lagen. Zudem wurden aufgrund des variablen Anteils der Risikofaktoren asymmetrische Gruppen hinsichtlich der Letalität verglichen und so konnten trotz der Wahl des logistischen Regressionsmodells und eines kleinen Signifikanzwertes zufällige Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Außerdem waren die Messmethoden etwa zur Bestimmung der LVEF nicht einheitlich, da diese zum Teil echokardiografisch und zum Teil kathetergestützt gemessen wurde.

4.8 Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war es, die Behandlung und das Überleben von ECLS-Patienten im Departement für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Münsters im Zeitraum von 2011 bis 2014 zu erfassen und mögliche Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome, gemessen anhand der 30-Tage-Letalität, zu identifizieren. Zudem wurde eine Vergleichsgrundlage für eventuelle weitere Untersuchungen am Universitätsklinikum Münster gebildet. Mit der ECLS-Dauer und der eingeschränkten Nierenfunktion konnten wir bereits bekannte Risikofaktoren ermitteln. Die Auswirkung der Anschlussarten auf das Überleben ist hingegen ein bisher wenig untersuchtes Phänomen, dem weitere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte. Dasselbe gilt für die kontrovers diskutierte Frage, ob es eine obere Altersgrenze für den Einsatz des ECLS geben sollte oder nicht. Die Überlebens- und Entwöhnungsraten deckten sich mit denen in der Literatur und zeigten, dass trotz relativ hoher Entwöhnungsraten immer noch viele Patienten das Krankenhaus nicht lebend verlassen, was sicherlich auch mit der Schwere der ursprünglichen Erkrankung einhergeht. Auf Grund der überwiegend retrospektiven unizentrischen Studien an kleinen Patientenkollektiven ist die Aussagekraft bisher nicht besonders hoch und neben Metaanalysen der bestehenden Daten sind multizentrische Erhebungen notwendig, um die bisher bekannten Risikofaktoren zu prüfen sowie letztlich die Basis für standardisierte Therapieleitlinien schaffen zu können. Aufgrund der mannigfaltigen Ursachen des kardiogenen Schocks und der anschließenden ECLS-Versorgung wird es aber weiterhin schwierig sein, allgemeingültige Standards zu ermitteln. Somit wird die ECLS-Therapie bis auf Weiteres einigen spezialisierten Zentren vorbehalten sein, auch aufgrund des enormen personellen wie materiellen Aufwandes.

5. Literaturverzeichnis

1. Anand S, Jayakumar D, Aronow WS, Chandy D (2016) Role of extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: an overview. *Hosp Pract (1995)*. 2016;44(2):76-85.
2. Annich G, Lynch W (2012) ECMO: Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care, Extracorporeal Life Support Organization Ann Arbor.
3. Aoyama N, Imai H, Kurosawa T (2014) Therapeutic strategy using extracorporeal life support, including appropriate indication, management, limitation and timing of switch to ventricular assist device in patients with acute myocardial infarction. *J Artif Organs*. 2014;17(1):33-41.
4. Assmann A, Boeken U, Feindt P, Schurr P, Akhyari P, Lichtenberg A (2010) Heparin-induced thrombocytopenia type II after cardiac surgery: predictors and outcome. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;58(8):463-7.
5. Aubron C, Cheng AC, Pilcher D (2013) Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R73.
6. Bakhtiyari F, Keller H, Dogan S (2008) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;135(2):382-8.
7. Benesch T (2013) Schlüsselkonzepte zur Statistik : Die wichtigsten Methoden, Verteilungen, Tests anschaulich erklärt. Springer Spektrum Wiesbaden
8. Bermudez CA, Rocha R V., Toyoda Y (2011) Extracorporeal Membrane Oxygenation for advanced refractory shock in acute and chronic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2011;92(6):2125-31.
9. Böttcher W, Alexi-Meskishvili VV (2003) Sergej Sergejewitsch Brychonenko (1890–1960): Pionier des kardiopulmonalen Bypasses in der Sowjetunion. *Dtsch Gesellschaft für Kardiotechnik eV*. 2003;2.
10. Cavarocchi NC, Pitcher HT, Yang Q (2013) Weaning of extracorporeal membrane oxygenation using continuous hemodynamic transesophageal echocardiography. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(6):1474-9.

11. Chauhan S, Subin S (2011) Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: Physiology and principles. part 1. *Ann Card Anaesth.* 2011;14(3):218-229.
12. Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M (2014) Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: A meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(2): 610-6.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12.
14. Curtis JJ, Walls JT, Schmaltz R, Boley TM, Nawarawong W, Landreneau RJ (1992) Experience with the Sarns centrifugal pump in postcardiotomy ventricular failure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(3):554-60.
15. Distelmaier K, Schrutka L, Binder C (2016) Cardiac Arrest Does Not Affect Survival in Post-Operative Cardiovascular Surgery Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Resuscitation.* 2016 Jul;104:24-7.
16. Doll N, Kiaii B, Borger M (2004) five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(1):151-7.
17. Elsharkawy HA, Li L, Esa WAS, Sessler DI, Bashour CA (2010) Outcome in patients who require venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24(6):946-51.
18. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK (2001) When to discontinue extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(1):210-4.
19. Glick D, Dzierba AL, Abrams D (2015) Clinically suspected heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2015;30(6):1190-4.
20. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A (2010) Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(19):2024-33.
21. Harada MY, Hoang DM, Zaw AA (2016) Overtreatment of heparin-induced thrombocytopenia in the surgical ICU. *Crit Care Med.* 2017 Jan;45(1):28-34.

22. Hei F, Lou S, Li J (2011) five-year results of 121 consecutive patients treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation at Fu Wai Hospital. *Artif Organs*. 2011;35(6):572-8.
23. Herold G (2014) VTE-Prophylaxe. In: *Innere Medizin*. Gerd Herold Köln; 2014:833.
24. Hoffmeier A SH (2011) Was gibt es Neues zum Thema "Extracorporeal Lifes Support" (ECLS)? In: Konrad Meßmer, Joachim Jähne Peter Neuhaus, Was gibt es Neues in der Chirurgie? Berichte zur chirurgischen Fort- und Weiterbildung. ecomed; Landsberg am Lech Hamburg, Bd 1, 2011:291-297.
25. Hsu P-S, Chen J-L, Hong G-J (2009) Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010 Feb;37(2):328-33
26. Hurst JW, Fye WB, Zimmer H-G (2003) The heart-lung machine was invented twice-the first time by Max von Frey. *Clin Cardiol*. 2003;26(9):443-5.
27. Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T (2010) Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation*. 2010;81(8):968-73.
28. Kilburn DJ, Shekar K, Fraser JF (2016) The complex relationship of Extracorporeal Membrane Oxygenation and acute kidney injury: Causation or association? *Biomed Res Int*. 2016;2016:1094296.
29. Ko W-J, Lin C-Y, Chen RJ, Wang S-S, Lin F-Y, Chen Y-S (2002) Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(2):538-45.
30. Kolla S, Lee WA, Hirschl RB, Bartlett RH Extracorporeal life support for cardiovascular support in adults. *ASAIO J*. 42(5):M809-19.
31. Konstantinov IE (2009) At the cutting edge of the impossible: a tribute to Vladimir P. Demikhov. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(5):453-458.
32. Kreienbrock L, Pigeot I, Ahrens W (2012) *Epidemiologische Methoden*. Heidelberg: Springer Spektrum
33. Loforte A, Montalto A, Ranocchi F (2012) Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation System as salvage treatment of patients with refractory cardiogenic shock:

- Preliminary outcome evaluation. *Artif Organs*. 2012;36(3):E53-61.
34. Magovern GJ, Simpson KA, Gravlee GP (1999) Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the allegheny experience. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(2):655-661.
 35. Massetti M, Tasle M, Le Page O (2005) Back from irreversibility: Extracorporeal Life Support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg*. 2005;79(1):178-83.
 36. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant*. 2016 Jan;35(1):1-23
 37. Moraca RJ, Wanamaker KM, Bailey SH (2012) Salvage Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Cobe Revolution® Centrifugal Pump as a Bridge to Decision for Acute Refractory Cardiogenic Shock. *J Card Surg*. 2012 Jul;27(4):521-7.
 38. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013) Blutdruck in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013;56(5/6):795-801.
 39. Ostermeyer J (2011) Erinnerungen an John W. Kirklin. *Hamb Arztebl*. 2011;12/2011: 329-10.
 40. Pagani FD, Aaronson KD, Swaniker F, Bartlett RH (2001) The use of extracorporeal life support in adult patients with primary cardiac failure as a bridge to implantable left ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*. 2001;71(3 Suppl):S77-81.
 41. Peigh G, Cavarocchi N, Keith SW, Hirose H (2015) Simple new risk score model for adult cardiac extracorporeal membrane oxygenation: simple cardiac ECMO score. *J Surg Res*. 2015;198(2):273-9.
 42. Peters TTA, van Dijk BAC, Roodenburg JLN, van der Laan BFAM, Halmos GB (2014) Relation between age, comorbidity, and complications in patients undergoing major surgery for head and neck cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(3):S77-81.
 43. Rastan AJ, Dege A, Mohr M (2010) Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):302-11.
 44. Rastan AJ, Kråmer K, Doll N, Mohr FW (2006) Kardiale Indikation zur extrakorporalen

- Membranoxygenierung (ECMO). In: Feindt P, Harig F, Weyand M. Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Steinkopff Verlag Darmstadt 2006:243-259.
45. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T (2006) Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs*. 2006;29(12):1121-31.
 46. Rouse N, Juthier F, Pinçon C (2015) ECMO as a bridge to decision: Recovery, VAD, or heart transplantation? *Int J Cardiol*. 2015(187):620-7.
 47. Rukosujew A, Fugmann M, Glyantsev S, Scheld H (2008) W. P. Demichow: Bedeutung seiner experimentellen Tätigkeit in der Entwicklung der Organtransplantation. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;56(06):1-8.
 48. Saito S, Nakatani T, Kobayashi J (2007) Is Extracorporeal Life Support contraindicated in elderly patients? *Ann Thorac Surg*. 2007;83(1):140-5.
 49. Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW (2009) Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(12):2013-26.
 50. Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H (2013) Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 2013;56(5/6):661-667.
 51. Schenk S, El-Banayosy A, Morshuis M (2007) IgG classification of anti-PF4/heparin antibodies to identify patients with heparin-induced thrombocytopenia during mechanical circulatory support. *J Thromb Haemost*. 2007;5(2):235-41.
 52. Schenk S, El-Banayosy A, Prohaska W (2006) Heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving mechanical circulatory support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;131(6):1373-1381.
 53. Schmidt M, Bréchet N, Hariri S (2012) Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Infect Dis*. 2012;55(12):1633-41.
 54. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E (2013) Outcomes after peripheral extracorporeal membrane oxygenation therapy for postcardiotomy cardiogenic shock: a single-center experience. *J Surg Res*. 2013;181(2):e47-55.

55. Smith C, Bellomo R, Raman JS (2001) An extracorporeal membrane oxygenation–based approach to cardiogenic shock in an older population. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(5):1421-7.
56. Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, Entwistle JWC (2016) The Impact of Vascular Complications on Survival of Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(5):1729-34.
57. Unosawa S, Sezai A, Hata M (2013) Long-term outcomes of patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *Surg Today.* 2013;43(3):264-70.
58. Wang J, Han J, Jia Y (2009) Early and intermediate results of rescue Extracorporeal Membrane Oxygenation in adult cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1897-903.
59. Weiß C (2013) *Basiswissen Medizinische Statistik*, Springer, Heidelberg:17-35
60. Wu M-Y, Lee M-Y, Lin C-C, Chang Y-S, Tsai F-C, Lin P-J (2012) Resuscitation of non-postcardiotomy cardiogenic shock or cardiac arrest with extracorporeal life support: The role of bridging to intervention. *Resuscitation.* 2012;83(8):976-81.
61. Wu M-Y, Lin P-J, Lee M-Y (2010) Using extracorporeal life support to resuscitate adult postcardiotomy cardiogenic shock: Treatment strategies and predictors of short-term and midterm survival. *Resuscitation.* 2010;81(9):1111-6.
62. Wu M-Y, Lin P-J, Tsai F-C, Haung Y-K, Liu K-S, Tsai F-C (2008) Impact of preexisting organ dysfunction on extracorporeal life support for non-postcardiotomy cardiopulmonary failure. *Resuscitation.* 2008;79(1):54-60.
63. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T (2007) Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007;71(2):159-66.
64. Zhang R, Kofidis T, Kamiya H (2006) Creatine kinase isoenzyme MB relative index as predictor of mortality on extracorporeal membrane oxygenation support for postcardiotomy cardiogenic shock in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006 Oct;30(4):617-20.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-3: Meßmer/Jähne/Neuhaus; Was gibt es Neues in der Chirurgie?, Jahresband 2011, Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, ecomed Medizin, Landsberg

7. Lebenslauf

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den vielen Menschen bedanken, die am guten Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren. Mein besonderer Dank gilt:

-Prof. Dr. Andreas Hoffmeier, meinem Doktorvater, für die engagierte und verlässliche Betreuung dieser Arbeit und dafür, dass ich mich stets an ihn wenden konnte, wenn ich fachlichen Rat brauchte. Die konstruktive Kritik hat diese Arbeit maßgeblich abgerundet.

-Dr. Abdul Rahman Dakkak sowie dem Sekretariat der Klinik für Herzchirurgie, insbesondere Frau Fugmann, für die tatkräftige Unterstützung bei der Recherche der Patientendaten.

-Dr. Matthias Borowski vom Institut für Biometrie und klinische Forschung für die Unterstützung bei der Auswahl der statistischen Methoden und dem Austausch über klinische Forschung im Allgemeinen.

-Meinem Vater, der mich bis zu seinem viel zu frühen Tod in allem unterstützt hat, was ich unternommen habe. Diese Arbeit ist besonders für dich!

-Meiner Mutter, die immer ein offenes Ohr für mich hat und auch jetzt noch für mich eine wichtige Ansprechpartnerin sowohl für Freud als auch Leid ist.

-Nicht zuletzt allen Freunden und Bekannten, die bei mir waren als es gut lief und auch dann als es mal gehakt hat und mit denen ich mich immer austauschen konnte. Persönlich möchte ich an dieser Stelle Bendix, Benedikt, Benedikt, Franca, Hannes, Markus, Max, Robert und Thomas danken, ohne euch wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin.

9. Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

ACB	aorto coronary bypass
ACT	activated clotting time
AK	Aortenklappe
ARDS	acute respiratory distress syndrome
CM	Cardiomyopathy
DK	Doppelklappe
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation
ECLS	extracorporeal life support
FSS	Fettstoffwechselstörung
HIT II	heparininduzierte Thrombozytopenie Typ II
HLM	Herzlungenmaschine
HTx	Herztransplantation
IABP	intraaortale Ballongegenpulsation
ISHLT	internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation
LE	Lungenembolie
LVAD	left ventricular assist device
LVEF	left ventricular ejection fraction
LTx	Lungentransplantation
MI	Myokardinfarkt
MK	Mitralklappe
MOV	Multiorganversagen
PEEP	positive end-expiratory pressure
QIMS	Qualitäts- und Informations-Management-System
RA	rechtes Atrium
SIRS	systematic inflammatory response

SM	Schrittmacher
TE	Thrombektomie
TEE	transesophageal echocardiography
TK	Trikuspidalklappe
ZNS	Zentrales Nervensystem

9.2 Genehmigung der Veröffentlichung von Abbildungen der Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH

Sehr geehrter Herr Kracke,

Frau Weigel hat mir Ihre E-Mail zur weiteren Bearbeitung weitergeleitet.
Bitte entschuldigen Sie vielmals, dass wir uns erst heute bei Ihnen melden.

Wir sind mit der Veröffentlichung der Abbildungen 1 bis 10 der Seiten 297 bis 291 (bitte geben Sie uns die von Ihnen ausgewählten Abbildungen nach Veröffentlichung bekannt)

aus: Meßmer/Jähne/Neuhaus; Was gibt es Neues in der Chirurgie?, Jahresband 2011; Beitrag:
Was gibt es Neues zum Thema „Extracorporale Life Support“ (ECLS)? (Hoffmeier, Scheld)

in Ihrer Promotionsarbeit einverstanden.

Diese Einwilligung gilt ausschließlich zur Verwendung in Ihrer Promotionsarbeit. Eine evtl. Bearbeitung des Motivs ist möglich, soweit dies redaktionell erforderlich ist. Weitere Verwertungsrechte werden nicht erteilt. Folgeauflagen sind erneut anzufordern.

Im Bildnachweis soll die Quelle wie folgt angegeben werden:
Meßmer/Jähne/Neuhaus; Was gibt es Neues in der Chirurgie?, Jahresband 2011,
Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH, ecomed Medizin, Landsberg

Mit freundlichen Grüßen
Veronika Stadler

i.A. Veronika Stadler

