
Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Christian Hagl

**Ermittlung prädiktiver Faktoren zur Beurteilung von Verlauf
und Überleben bei herzchirurgischem ECLS-Einsatz,
insbesondere unter Betrachtung der Gerinnungsaspekte**

-

**Eine retrospektive Untersuchung laborchemischer sowie prä-,
peri- und postoperativer Parameter bei 294 Patienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Claudia Drotleff

aus Timișoara

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Paolo Brenner

Mitberichterstatter Prof. Dr. Peter Conzen
PD Dr. Peter Lamm

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.03.22

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1 Einleitung	9
1.1 Geschichte der Herz-Lungen-Maschine	9
1.2 Funktionsprinzip der extrakorporalen Zirkulation	12
1.3 Fragestellung	14
2 Material und Methoden	15
2.1 Patienten	15
2.2 Gruppeneinteilung	15
2.3 Indikationen	16
2.3.1 Venovenöser versus venoarterieller Einsatz	16
2.3.2 Indikationsstellung in Abhängigkeit vom Therapieziel	18
2.3.3 Situative Indikationen	19
2.3.4 Parametrische Faktoren der Indikationsstellung	20
2.3.5 Indikationen in der Kinderherzchirurgie	20
2.4 Aufbau des Systems	21
2.5 Operative Aspekte und Management	23
2.5.1 Möglichkeiten der Kanülierung	23
2.5.2 Besonderheiten der Perfusion	25
2.5.3 Besonderheiten bei der Blutgasanalyse	25
2.5.4 Weiteres Management der ECLS Therapie	26
2.5.5 Besonderheiten in der Kinderherzchirurgie	26
2.6 Studienaufbau und statistische Methoden	28
3 Ergebnisse	29
3.1 Demografisch	29
3.1.1 Alter	29
3.1.2 Geschlecht	29

3.1.3	BMI	29
3.2	Präoperativ	31
3.2.1	Diagnosen	31
3.2.2	Risikofaktoren	32
3.2.3	Dringlichkeit des Eingriffs	33
3.3	Perioperativ	33
3.3.1	OP-Dauer	33
3.3.2	Aortenabklemmzeit, Bypasszeit, Reperfusionszeit	34
3.3.3	Notwendigkeit von Blutprodukten: Thrombozyten-, Erythrozytenkonzentrate, Plasma	35
3.3.4	Einsatz kardialer Unterstützungssysteme: IABP, Schrittmacher, NOVACOR/VAD	35
3.4	Postoperativ	36
3.4.1	ECLS-Dauer	36
3.4.2	Todeszeitpunkt	37
3.4.3	Todesursachen	38
3.4.4	Komplikationen	41
3.4.5	Re-Operationen	42
3.5	Laborparameter	43
3.5.1	Harnstoff	44
3.5.2	Kreatinin im Serum	44
3.5.3	C-reaktives Protein	44
3.5.4	Bilirubin Gesamt	45
3.5.5	GOT	45
3.5.6	CK Gesamt und CK MB Masse	46
3.5.7	Leukozyten	48
3.5.8	Hämoglobin	48
3.5.9	Thrombozyten	49
3.5.10	Quick	49
3.5.11	aPTT	50
3.5.12	Fibrinogen	50
3.5.13	Interleukin 6	51
3.6	Überlebenszeitanalyse	52
3.6.1	Nach Geschlecht	52

3.6.2	In den Gruppen	54
3.6.3	Herztransplantationen	55
3.6.4	Diverse herzchirurgische Eingriffe	56
3.6.5	Mit Risikofaktoren	58
3.6.6	Nach Diagnosen	58
3.6.7	In Bezug auf Dringlichkeit	61
3.6.8	Nach Alter	62
3.6.9	In Bezug auf den Einsatz kardialer Unterstützungssysteme: ABP, Schrittmacherstimulation, NOVACOR/VAD	63
3.6.10	In Abhängigkeit von der Intensivdauer	64
3.6.11	In Abhängigkeit von Blutprodukten	65
3.6.12	Nach BMI	67
3.6.13	Nach Komplikationen	68
3.6.14	Nach Re-Operationen	68
4	Diskussion	70
4.1	Kritische Beurteilung des Überlebens im Hinblick auf die Einflussfaktoren	70
4.1.1	Präoperative Prognosefaktoren bei der Indikationsstellung	70
4.1.2	Entscheidende Parameter peri- und postoperativ	72
4.1.3	Laborparameter	73
4.2	Risiken und Komplikationen	77
4.3	Betrachtung der Todesursachen	80
4.4	Weiterführende Überlegungen	82
4.5	Ausblick	83
	Zusammenfassung	84
	Literaturverzeichnis	88
	Danksagung	94
	Affidavit	95
	Lebenslauf	96

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: William Harvey (1578–1657): Die Entdeckung des Blutkreislaufs nach Goddemeier.....	9
Abbildung 2: Gitteroxygenator der ersten erfolgreichen herzchirurgischen Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine nach Miller, Gibbon Jr et al.....	11
Abbildung 3: Modell und Schemazeichnung des ersten implantierten Kunstherzens nach Cooley, Liotta et al.....	11
Abbildung 4: venoarterielle und venovenöse Kanülierung nach Ensminger et al.....	17
Abbildung 5: Aufbau der ECMO nach Kainzinger.....	22
Abbildung 6: ECMO-Einsatz in der Kinderherzchirurgie nach Kainzinger	27
Abbildung 7: Verteilung des BMI.....	31
Abbildung 8: Mittlere OP-Dauer in den jeweiligen Gruppen.....	34
Abbildung 9: Aortenabklemmzeit, Bypasszeit und Reperfusionzeit.....	35
Abbildung 10: Mittlere ECLS-Dauer der Gruppen.....	36
Abbildung 11: Todeszeitpunkt in Relation zur ECLS-Behandlung.....	38
Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten der Todesursachen	39
Abbildung 13: Anteilige Darstellung der Gruppen an den Todesursachen.....	40
Abbildung 14: Todesursachen der Gruppen 3 und 4 im absoluten Vergleich.....	41
Abbildung 15: Graphische Darstellung der CK-Gesamtwerte im Vergleich.....	47
Abbildung 16: Graphische Darstellung der CK-MB-Masse im Vergleich.....	48
Abbildung 17: Graphische Darstellung des Interleukin-6-Wertes im Vergleich.....	52
Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Geschlecht...	53
Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in den einzelnen Gruppen.....	54
Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse Herztransplantierter nach Kaplan-Meier im Vergleich	56
Abbildung 21: Graphische Darstellung der Todesfälle nach Diagnosen im Zeitverlauf.....	60
Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Alter	62
Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bei kardialem Unterstützungssystem.....	64
Abbildung 24: Graphische Darstellung der Verwendung von Blutprodukten im Vergleich..	66
Abbildung 25: Überlebenszeitanalys nach Kaplan-Meier in Bezug auf den BMI.....	67

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Meilensteine in der Entwicklung elektrischer und mechanischer Kreislaufunterstützung nach Simanski et al.....	12
Tabelle 2: Technische Merkmale der wichtigsten ECMO-Systeme nach Tandler et al.....	22
Tabelle 3: Kanülengrößen nach Gewicht für periphere Kanülierung und Doppellumenkanülierung bei Kindern nach Potapov et al.....	27
Tabelle 4: Patientenalter in den einzelnen Gruppen.....	29
Tabelle 5: Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen.....	29
Tabelle 6: BMI in den einzelnen Gruppen.....	30
Tabelle 7: Diagnosen.....	32
Tabelle 8: Dringlichkeit der Operation in den jeweiligen Gruppen.....	33
Tabelle 9: OP-Dauer in den jeweiligen Gruppen.....	33
Tabelle 10: Aortenabklemmzeit, Bypasszeit und Reperfusionzeit in den jeweiligen Gruppen.....	34
Tabelle 11: ECLS-Dauer in den jeweiligen Gruppen.....	36
Tabelle 12: Versterben im Verlauf von 90 Tagen in Relation zur ECLS-Behandlung.....	37
Tabelle 13: Todesursachen in den Gruppen.....	39
Tabelle 14: Komplikationen.....	41
Tabelle 15: Nachoperationen.....	42
Tabelle 16: Gegenüberstellung des Harnstoffs im Verlauf.....	44
Tabelle 17: Gegenüberstellung des Kreatinins im Verlauf.....	44
Tabelle 18: Gegenüberstellung des CRPs im Verlauf.....	45
Tabelle 19: Gegenüberstellung des Bilirubin.Gesamtwertes im Verlauf.....	45
Tabelle 20: Gegenüberstellung der GOT im Verlauf.....	46
Tabelle 21: Gegenüberstellung des CK-Gesamtwertes im Verlauf.....	46
Tabelle 22: Gegenüberstellung der CK-MB-Masse im Verlauf.....	47
Tabelle 23: Gegenüberstellung der Leukozyten im Verlauf.....	48
Tabelle 24: Gegenüberstellung des Hämoglobins im Verlauf.....	49
Tabelle 25: Gegenüberstellung der Thrombozyten im Verlauf.....	49
Tabelle 26: Gegenüberstellung des Quick-Wertes im Verlauf.....	50
Tabelle 27: Gegenüberstellung der aPTT im Verlauf.....	50
Tabelle 28: Gegenüberstellung des Fibrinogens im Verlauf.....	51
Tabelle 29: Gegenüberstellung des Interleukin-6-Wertes im Verlauf.....	51
Tabelle 30: Überleben und Versterben des Kollektivs im Verlauf.....	52
Tabelle 31: Überleben bezüglich des Geschlechts.....	53
Tabelle 32: Überleben in den jeweiligen Gruppen.....	54
Tabelle 33: Überleben Transplantierter.....	55
Tabelle 34: Überleben nach primärem Kombinationseingriff verglichen mit einem einzigen Eingriff in Gruppe 3.....	57
Tabelle 35: Versterben in Relation zu den einzelnen Eingriffen innerhalb der Gruppe 3.....	58
Tabelle 36: Überleben bezüglich Risikofaktoren.....	58
Tabelle 37: Überleben bezüglich der Diagnosen.....	59
Tabelle 38: Überleben in Bezug auf die Dringlichkeit des primären Eingriffs.....	61
Tabelle 39: Überleben bezüglich des Alters.....	62
Tabelle 40: Überleben mit kardialem Unterstützungssystem.....	63
Tabelle 41: Überleben bezüglich Intensivdauer.....	65
Tabelle 42: Überleben bezüglich Blutprodukten.....	66
Tabelle 43: Überleben bezüglich Komplikationen.....	68
Tabelle 44: Überleben bezüglich der Nachoperationen.....	69

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

a	arteriell
AP	Angina pectoris
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BMI	Body-Mass-Index
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase Muscle-Brain (Myokardtyp des Isoenzym)
CRP	C-reaktives Protein
d	Tage
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EF	Ejektionsfraktion
EK	Erythrozytenkonzentrat
Fr	French, Einheit für Außendurchmesser (Kanüle)
G 1-4	Gruppe 1- 4
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IABP	intraaortale Ballonpumpe
KHK	Koronare Herzkrankheit
LE, LAE	Lungen(arterien)embolie
m	männlich
MI	Myokardinfarkt
n	Anzahl
n.s.	nicht signifikant
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
postop	postoperativ
SD	Standardabweichung
SIRS	systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
TK	Thrombozytenkonzentrat
Tx	Transplantation
v	venös
VAD	ventricular assist device
w	weiblich

1. EINLEITUNG

1.1 Geschichte der Herz-Lungen-Maschine

Die Entdeckung des Blutkreislaufs zum Ende des 16. Jahrhunderts geht auf den englischen Arzt und Anatom William Harvey zurück, er gilt als Wegbereiter der modernen Physiologie.

Nach seinem Studium in Padua bei Fabrizio d'Aquapendente stellt Harvey das System Galens infrage, in einer Zeit der Auseinandersetzung zwischen liberaler Wissenschaft und kirchlicher Inquisition. Was das Herz betrifft, ist die Morphologie damals schon weitgehend bekannt, der Klappenapparat und die Koronarien, die Ventrikelfunktion mit Systole und Diastole als Ursache der Blutbewegung, sind nachgewiesen. Giordano Bruno beschreibt ein Kreisen von Blut im Organismus und Leonardo da Vinci das Herz als Druckpumpe.

Harvey beruft sich bei seiner Arbeit und Methodik jedoch in erster Linie auf Aristoteles und sein Wissenschaftsverständnis aus Induktion und Deduktion.

Im Tierversuch, durch Sektion und Öffnen von Gefäßen, entdeckt William Harvey die druckbedingte, kardiale Auswurfleistung als einzigen Impuls der Blutverteilung und den Rückstrom zum Herzen anstelle eines laufenden Verbrauchs in der Körperperipherie.

Seine Thesen sind zunächst umstritten, jedoch hat Harvey auch prominente Fürsprecher, darunter René Descartes, welcher die Entdeckung als einer der Ersten in sein naturphilosophisches System einfügt. (Rothschuh 1957, Goddemeier 2007)

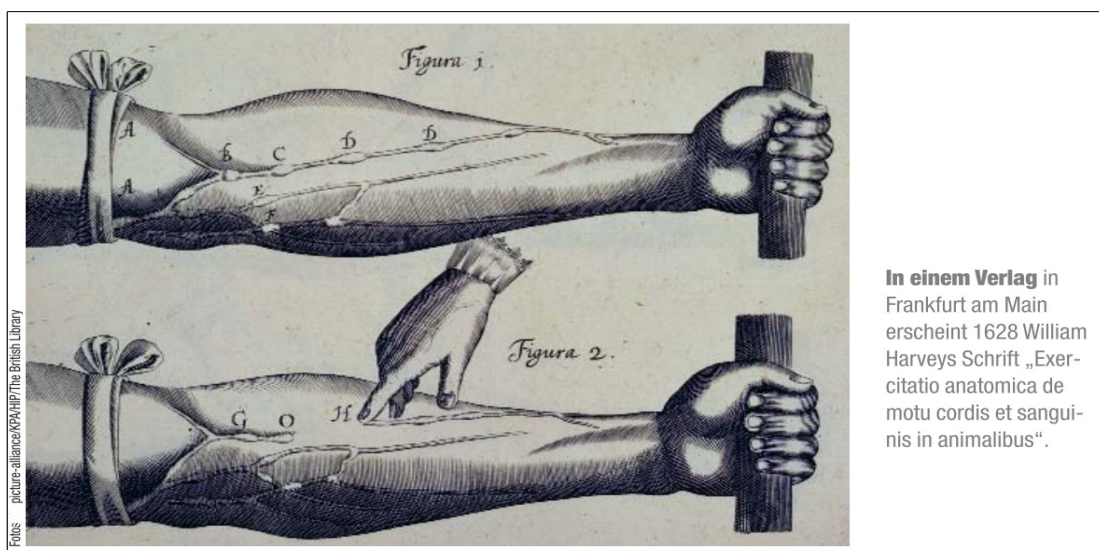


Abbildung 1: William Harvey (1578–1657): Die Entdeckung des Blutkreislaufs nach Goddemeier

Auf William Harveys Entdeckung folgt Jahrhunderte später die Idee, die kardiale Pumpfunktion sowie die Lungenfunktion extrakorporal durch ein Gerät zu ersetzen und somit eine Operation am offenen Herzen zu ermöglichen. Die extrakorporale Zirkulation zur isolierten Organperfusion wird 1885 erstmals von M. Von Frey und M. Gruber beschrieben (Simanski and Misgeld 2018).

John Heysham Gibbons Arbeit, als wahrer Meilenstein in der Geschichte der extrakorporalen Zirkulation, macht ihn zum „Vater der Herz-Lungen-Maschine“.

Im Oktober 1930 beobachtet er eine Patientin mit Lungenarterienembolie und entwickelt die Idee einer Konstruktion, die durch Umgehung des Lungenkreislaufs eine operative Embolektomie erleichtert (Redwan, Akil et al. 2019).

Gibbon arbeitet in den Dreißigern in Boston am Konzept einer Perfusionsapparatur. Im Tierversuch weist er an Katzen nach, dass durch die extrakorporale Oxygenation sowohl Herzfunktion als auch Gasaustausch übernommen werden können.

Am 10.Mai 1935 überlebt eine Katze durch die Perfusionsapparatur eine 39-minütige Okklusion der Arteria Pulmonalis und gebärt zu einem späteren Zeitpunkt noch neun Junge, der künstliche Kreislaufs erweist sich somit als machbar.

Ein wesentliches Problem stellt zu diesem Zeitpunkt jedoch die mangelhafte Oxygenationskapazität des Systems dar. Zudem kommt es zu massiver Hämolyse und wiederholten Luftembolien der systemischen Arterien.

In Zusammenarbeit mit der Forschungsabteilung von IBM (International Business Machines) arbeitet Gibbon weiter, ersetzt unter anderem das bisher pulsatile Pumpsystem durch Doppelrollerpumpen.

Die Kapazität des Gasaustauschs wird gesteigert, indem der zylindrische Oxygenator ersetzt wird. Der venöse Blutfilm fließt nun wiederholt kontinuierlich in einer Sauerstoffatmosphäre über mehrere Stahldrahtgitter und wird auf diese Weise suffizient mit Sauerstoff angereichert.

Am 6.Mai 1953 gelingt Gibbon dann erstmals der Verschluss eines Vorhofseptumdefekts unter Sicht mit Hilfe des totalen kardiopulmonalen Bypasses durch die Herz-Lungen-Maschine (Miller, Gibbon Jr et al. 1953, Böttcher and Woysch 2006) .

Es folgen zahlreiche Entwicklungen im Bereich der Herzchirurgie. Nach der ersten Herztransplantation durch C. Barnard im Jahr 1967 verwendet D. A. Cooley erstmals ein Kunstherz als Übergangslösung bis zur Herztransplantation (Cooley, Liotta et al. 1969, Mannebach 1988) .

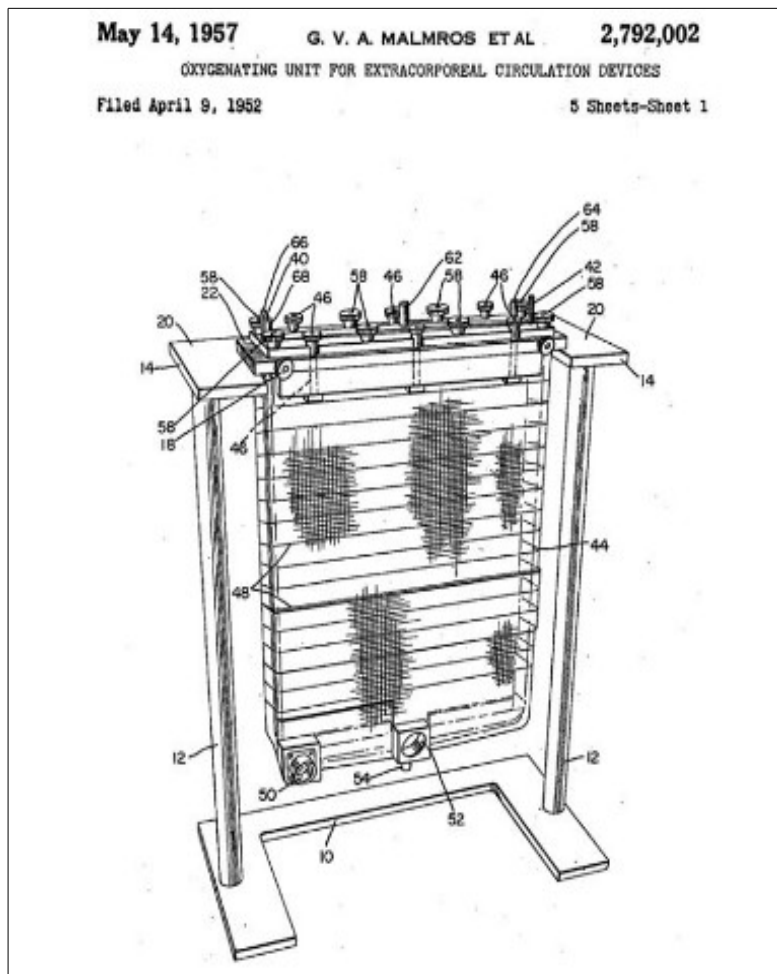


Abbildung 2: Gitteroxygenator der ersten erfolgreichen herzchirurgischen Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine nach Miller, Gibbon Jr et al.

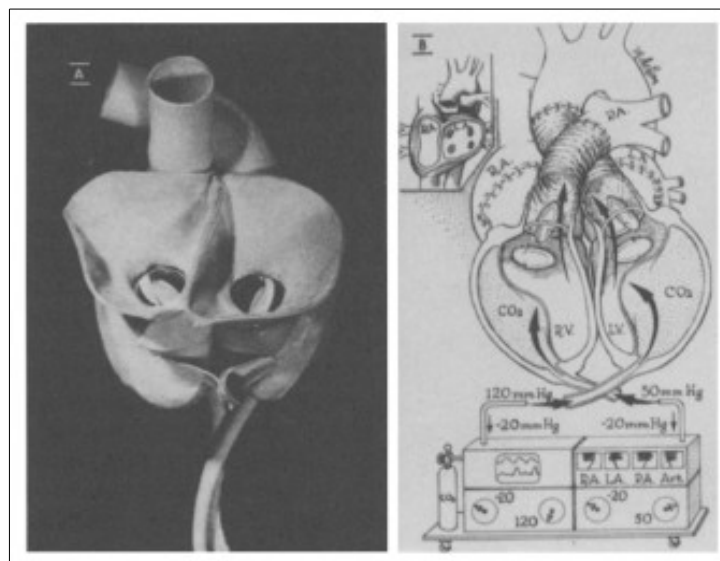


Abbildung 3: Modell und Schemazeichnung des ersten implantierten Kunstherzens nach Cooley, Liotta et al

1976 wurde von R. H. Bartlett bei Neugeborenen mit schwerem Lungenversagen erstmals die ECMO eingesetzt.

W.C. De Vries verwendete 1982 schließlich Jarvik 7 als implantierbares Kunstherz und ermöglichte seinem Patienten ein Überleben von 112 Tagen Dauer (Simanski and Misgeld 2018).

Jahr	Meilenstein	Autor
1628	Entdeckung der Pumpfunktion des Herzens	W. Harvey
1791	Entdeckung von Bioelektrizität	L. Galvani
1885	Extrakorporaler Kreislauf zur isolierten Organperfusion	M. von Frey, M. Gruber
1932	Anwendung künstlicher Herzschrittmacher	A. S. Hyman
1953	Einsatz der Herz-Lungen-Maschine	J. H. Gibbon
1958	Implantation eines Herzschrittmachers	R. Elmquist, A. Senning
1963	Implantation eines LVAD	D. Liotta
1967	Erste Herztransplantation	C. Barnard
1969	Anwendung Kunstherz als Überbrückungslösung	D. A. Cooley
1976	Erstmalige Anwendung der ECMO bei Neugeborenen	R. H. Bartlett
1982	Implantierbares Kunstherz, mit dem der Patient 112 Tage überlebte	W. C. deVries

Tabelle 1: Meilensteine in der Entwicklung elektrischer und mechanischer Kreislaufunterstützung nach Simanski et al

1.2 Funktionsprinzip der Extrakorporalen Zirkulation

Die extrakorporale Membranoxygenierung beschreibt ein invasives Verfahren zum temporären Ersatz der Funktion von Kreislauf und Atmung, im weitesten Sinne entsprechend einer modifizierten Form der Herz-Lungen-Maschine.

Bei einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) erfolgt die venöse Kanülierung über den rechten Vorhof oder die beiden Hohlvenen. Das Blut wird in einem Reservoir gesammelt und von einer Pumpe, nach Anreicherung mit Sauerstoff und Elimination von Kohlenstoffdioxid durch einen Oxygenator, in die Aorta oder Vena femoralis geleitet. Zumeist besteht ein zusätzliches System für die Kardioplegie, weiterhin werden Temperatur, Liniendrücke, Elektrolyte und Blutgase gemessen (Schmid and Philipp 2011).

Die HLM übernimmt somit in Verbindung mit einem System zur extrakorporalen Zirkulation im Wesentlichen die Pumpfunktion des Herzens, den Gasaustausch der Lunge sowie die Regelung der Bluttemperatur (Born and Hagl 2017).

Technisch entspricht die ECMO einer miniaturisierten Herz-Lungen-Maschine, die somit auch außerhalb des Operationssaals als intensivmedizinisches Mittel eingesetzt werden kann.

Im Gegensatz zur klassischen HLM wird bei der ECMO auf ein venöses Reservoir verzichtet. Die Perfusion wird mittels Zentrifugalpumpe generiert, der Blutfluss erfolgt dabei nicht pulsatil. Die Oxygenation erfolgt mittels Diffusion an einer Membranaustauschfläche.

Das geschlossene System ist mit einer zusätzlichen Oberflächenbeschichtung versehen, wodurch die Hämokompatibilität deutlich gesteigert und die Aktivierung des Gerinnungssystems wesentlich verringert wird, dies mindert die nötige Antikoagulation (Wiesner, Kühn et al. 2012).

Der Vorzug des mobilen Systems und einer verbesserten Kanülierungstechnik ist die Ermöglichung stabiler Kreislaufverhältnisse nach Ausschöpfung medikamentöser Methoden und anderer kardialer Unterstützungssysteme wie der IABP (Born and Hagl 2017).

Es kann grundsätzlich zwischen zwei Arten der ECMO-Anwendung, abhängig von der kardialen Leistung, unterschieden werden:

- Bei respiratorischer Globalinsuffizienz mit suffizienter Herzfunktion wird unter venovenöser Kanülierung (vv-ECMO) die Oxygenierung mittels extrakorporalem Ersatzverfahren übernommen.
- Dem gegenüber steht der arteriovenöse Einsatz (va-ECMO) bei low cardiac output. Hier wird entsprechend einer klassischen HLM sowohl die kardiale Pumpfunktion als auch die pulmonale Funktion ersetzt. Die neuere Nomenklatur dieser Anwendung lautet ECLS (extracorporeal life support).

(Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. , Beck, Burg et al. 2017)

1.3 Fragestellung

Für den Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenation gibt es diverse Indikationen. Unter anderem wird das System bei low cardiac output verwendet, dabei entlastet eine venoarterielle Kanülierung die kardiopulmonale Funktion.

Das klinische Bild ist in diesen Situationen in der Regel lebensbedrohlich, die Kriterien für die Anwendung des Systems nur unscharf definiert und breit gefächert.

Trotz der weiterführenden Therapiemöglichkeit sind die Verläufe betroffener Patienten daher begrenzt und häufig letal.

Ziel dieser Arbeit ist die retrospektive Betrachtung verschiedener prä-, peri- und postoperativer Parameter sowie der laborchemischen Parameter.

Dabei soll mittels deskriptiver und induktiver Statistik herausgefunden werden, welche Parameter für das Überleben dieser Patienten entscheidend sind oder zur Verlaufsbeurteilung dienen können.

Ebenfalls soll eruiert werden, welche Patienten mit bestimmten Attributen (demografisch, symptomatisch usw.) von einer Verwendung der extrakorporalen Membranoxygenation am ehesten profitieren und in welchen Fällen die va-ECMO als Kreislaufunterstützung in Bezug auf das Überleben statistisch keinen signifikanten Nutzen hat.

Auf diese Weise können Rückschlüsse auf konkretere Indikationskriterien und Parameter zur Verlaufsbeurteilung gezogen werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Von Januar 2010 bis einschließlich Januar 2015 wurde in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München am Standort Großhadern und der Münchner Klinik Augustinum in 294 Fällen ein ECLS implantiert.

2.2 Gruppeneinteilung

Zur näheren Betrachtung und Analyse der erhobenen Daten wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt.

Hierzu diente als Entscheidungskriterium in erster Linie die Operation, im Zuge welcher es zu einer ECLS-Implantation kam. Des Weiteren wurden, unabhängig des durchgeführten Eingriffs, alle Kinder in einer separaten Gruppe zusammengefasst.

Gruppe 1 Kinder (n=22), darunter im speziellen auch eine Herztransplantation am Kind sowie fünf Fälle eines kongenitalen Herzfehlers

Gruppe 2 Transplantationen (n=38), davon 25 Herztransplantationen, 10 Lungentransplantationen mit zusätzlich herzchirurgischem Eingriff und 3 kombinierte Transplantationen von Herz und Lunge

Gruppe 3 diverse herzchirurgische Eingriffe (n=151 Patienten/Operationen), darunter:

- Herzklappenersatz oder -rekonstruktion (n=107 Eingriffe)
- Bypass (n=66 Eingriffe)
- Aortenersatz (n=42 Eingriffe)
- Septumdefekt (n=12 Eingriffe)
- Sonstige (n=60 Eingriffe)

dabei wurden teilweise im Rahmen einer Operation auch mehrere der genannten Eingriffe durchgeführt, daher ergibt die Summe der aufgezählten Eingriffe mehr als die Anzahl der Operationen

Gruppe 4 isolierte ECLS-Implantationen beim Erwachsenen aus einer Notfallsituation heraus (n=83), 11 davon einzig im Zuge einer Reanimation

Bei 189 Patienten wurde nur ein Eingriff im Rahmen der primären Operation durchgeführt, 105 der Patienten benötigten einen Kombinationseingriff.

Die 105 Kombinationseingriffe teilen sich wie folgt auf die einzelnen Gruppen auf:

5 Patienten in Gruppe 1, 6 Patienten in Gruppe 2, 82 Patienten in Gruppe 3 und 12 Patienten in Gruppe 4.

2.3 Indikationen

Die Indikation zur extrakorporalen Membranoxygenation stellt sich anhand richtungsweisender internationaler Standards, beispielsweise Guidelines der Extracorporeal Life Support Organization (2017), ist jedoch eine multifaktorielle Einzelfallentscheidung in Abhängigkeit der individuellen Situation der Patienten.

In Deutschland existiert bislang kein publizierter Konsens über die Rahmenbedingungen einer differenzierten ECLS-/ECMO-Therapie im Sinne einer Leitlinie (Boeken, Ensminger et al. 2016).

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung dieser Arbeit befindet sich ein Leitlinienvorhaben in Arbeit, das Manuskript wurde im Juli 2020 zur Begutachtung eingereicht (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).

2.3.1 Venovenöser versus venoarterieller Einsatzbereich

Es bestehen grundsätzlich zwei aktive extrakorporale Ersatzverfahren, die sich in ihrer Abhängigkeit vom cardiac output unterscheiden.

Um eine respiratorische Globalinsuffizienz mittels extrakorporaler Oxygenierung auszugleichen, kommt bei ausreichender kardialer Pumpfunktion eine venovenöse Kanülierung zum Einsatz (vv-ECMO) (Peek, Mugford et al. 2009).

Ist entsprechend der Indikation einer klassischen HLM eine Unterstützung der kardiovaskulären ebenso wie der pulmonalen Funktion nötig, wird venoarteriell kanüliert (va-ECMO). Diese Situation mit low cardiac output ist dementsprechend im Zuge eines drohenden Pumpversagens bei dekompensierter Kardiomyopathie möglich, bei

Myokarditis oder schwerem kardiogenem Schock im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms, ebenso wie bei primärem Graft-Versagen nach Herztransplantation oder als Backup-System für komplexe kardiologische Interventionen (Wiesner, Kühn et al. 2012).

Abhängig von der Art des Therapieeinsatzes unterscheidet sich auch die Nomenklatur der extrakorporalen Unterstützung mit Oxygenation. Die venovenöse Anwendung im Sinne eines primären Lungenersatzverfahrens trägt die Bezeichnung ECMO (vv-ECMO) während der venoarterielle ECMO-Einsatz (va-ECMO) zur kardialen Unterstützung auch als Extra Corporeal Life-Support (ECLS) bezeichnet wird (Philipp, Wiebe et al. 2005, Born and Hagl 2017).

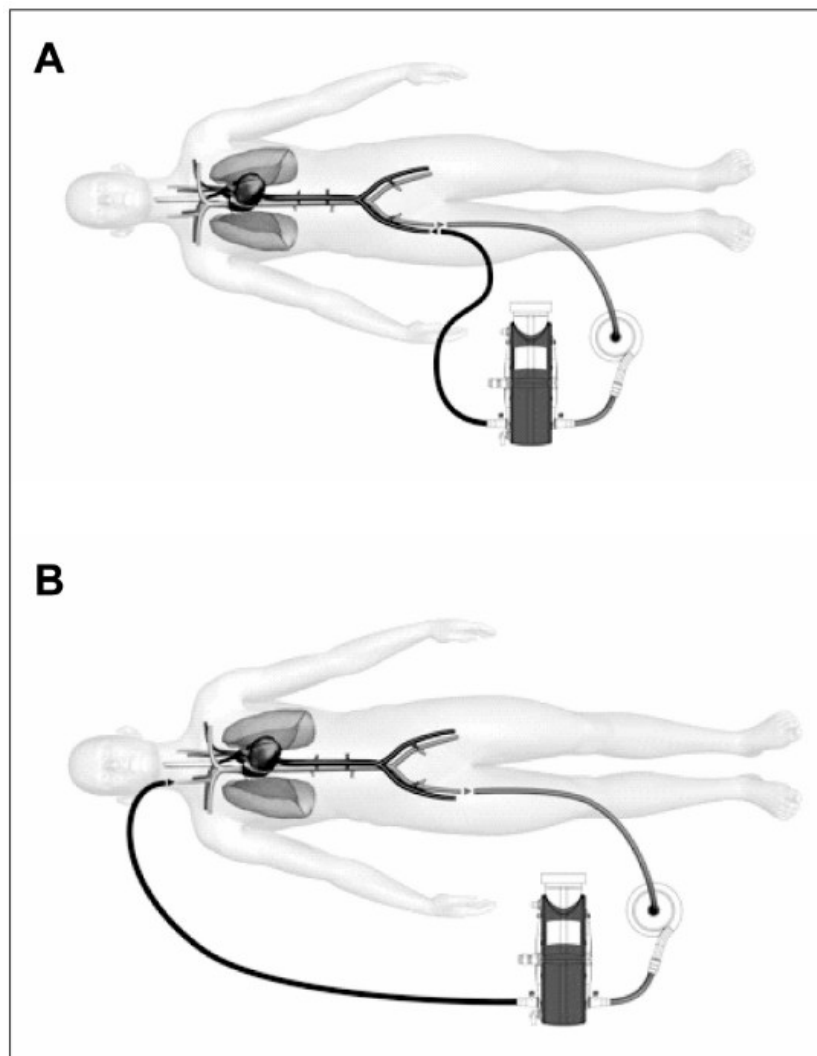


Abbildung 4: venoarterielle und venovenöse Kanülierung nach Ensminger et al

A: peripherer venoarterieller Gefäßzugang über die Femoralgefäße

B: venovenöse Kanülierung der Vena jugularis und Vena femoralis

Im Rahmen dieser Studie werden Indikationen mit low cardiac output betrachtet, die eine venoarteriell kanülierte Entlastung der kardiopulmonalen Funktion erfordern.

2.3.2 Indikationsstellung in Abhängigkeit vom Therapieziel

Abhängig von dem Ziel der extrakorporalen Oxygenationstherapie lassen sich weiterhin Indikationen unterscheiden (Michel, Sodian et al. 2017).

Als „bridge to recovery“ wird der ECLS-Einsatz bezeichnet, dessen Ziel die Erholung des Herzmuskels und der Lunge mit konsekutivem Ende des Ersatzverfahrens ist.

Dabei kann es sich einerseits um das Warten auf eine De-novo-Synthese der verbrauchten ATP Reserven handeln, infolgedessen es beinahe zu einer Normalisierung der Kontraktilität kommt. Andererseits kann es die langwierige myokardiale Erholung beispielsweise im Rahmen von Myokarditiden oder hibernating myocardium bedeuten.

„Bridge to transplant“ bedeutet den Einsatz des Unterstützungssystems zur kreislaufstabilen Überbrückung der Wartezeit auf ein Spenderherz.

Als „bridge to decision“ oder „bridge to bridge“ wird eine Unterstützungstherapie bezeichnet, die den Prozess der Therapieentscheidung im Notfall überbrückt oder den Übergang auf ein Langzeit Assist Device darstellt. Die ECLS kann dabei auch eine kardiovaskuläre Stabilisierung des dekompensierten Zustands bewirken, bis der Patient entsprechend einem Stufenkonzept mit einem permanenten Unterstützungs- oder Kunstherzsystem versorgt werden kann.

Weiterhin gibt es den Ansatz der „destination therapy“ im Sinne eines kardialen Unterstützungssystems als definitive Dauerlösung. Dieses Vorgehen kommt beispielsweise bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz zum Zuge, bei denen die konservativen Therapiemöglichkeiten erschöpft sind und eine Herztransplantation nicht infrage kommt. Als wesentliche Kontraindikationen, die eine Transplantation verhindern, gelten Niereninsuffizienz, fixierte pulmonale Hypertonie, schwerer Diabetes, maligne Tumorerkrankungen, Alkohol- oder Drogenmissbrauch, Adipositas und das Alter- (Michel, Sodian et al. 2017).

2.3.3 Situative Indikationen

Situationsabhängig lassen sich die Indikationsstellungen für eine extrakorporale Membranoxygenation unterscheiden.

Eine intraoperative Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion ist mittels ECMO möglich.

Während thoraxchirurgischer Eingriffe kann es zu schwerwiegenden Komplikationen kommen, Beispiele hierfür sind massive Blutungen, Herzstillstand oder respiratorische Instabilität, ebenso wie eine akute hämodynamische Dekompensation. Eine Unterstützung mittels kardiopulmonalem Bypass oder venoarteriellem Einsatz eines ECLS-Systems ist dementsprechend indiziert.

Bei akuter respiratorischer Instabilität ohne hämodynamische Problematik ist eine High-Flow-vv-ECMO ausreichend.

Die perioperativ nötige Unterstützung kann zur Erholung der Kreislauffunktion über den operativen Eingriff hinaus eingesetzt werden.

Postoperativ ist eine Überbrückung bis zur Wiederherstellung der kardiopulmonalen Funktion möglich. Dies ist der Fall bei postoperativ akutem Atemnotsyndrom (ARDS) oder Sepsis, in der Regel mittels vvECMO. Bei akutem Rechtsherzversagen ist die vaECMO frühzeitig eingesetzt ein wertvolles Recovery Tool. Die zentrale Kanülierung des rechten Vorhofs sowie der ascendierenden Aorta bietet hierfür die wirkungsvollste Entlastung des rechten Ventrikels, vor allem bei offenen Herzoperationen. (Redwan, Akil et al. 2019)

Eine weitere Anwendung der va-ECMO ist das Postkardiotomiesyndrom, das bei ca. 1–2% der Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen auftritt und durch ein akutes myokardiales Pumpversagen gekennzeichnet ist.

Im kardiogenen Schock ist die Implantation einer va-ECMO in vielfältigen Situationen indiziert, so beispielsweise bei erfolglosem Weaning (im Sinne einer Entwöhnung) von der extrakorporalen Zirkulation, akutem Transplantatversagen, Myokardinfarkt mit schweren Folgen, Rhythmusstörungen, Kardiomyopathie und Myokarditis.

Zudem gewinnt die ECMO im Rahmen von Hochrisiko-Interventionen (Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder kathetergestützter perkutaner Aortenklappenimplantation (TAVI)) bei schlechter Pumpfunktion zunehmend an Bedeutung.

Bei kardiopulmonaler Reanimation ist durch die extrakorporale Membranoxygenation zumeist über die Leiste eine überbrückende Ultima-Ratio-Unterstützung möglich, um im Folgenden weiterführende Diagnostik und Therapieoptionen einleiten zu können.

Auch der Transport von Patienten mit low-cardiac-output wird unter ECLS-Einsatz durchgeführt.

Nicht zuletzt bei Ertrinkungsunfällen, thorakalen Polytraumata, Hypothermie und Intoxikationen spielt die Anwendung von ECLS-Systemen mittlerweile eine zunehmende Rolle (Beckmann, Benk et al. 2011, Puehler, Philipp et al. 2011, Ensminger, Puehler et al. 2012, Hong, Choi et al. 2020).

2.3.4 Parametrische Faktoren

Bei myokardialem Pumpversagen, das medikamentös durch Katecholamine, Diuretika oder Vasodilatoren nicht zu kompensieren ist, gelten als Indikationen für den Einsatz mechanischer Herzunterstützung folgende hämodynamische Kriterien (Michel, Sodian et al. 2017):

- systolischer Blutdruck < 80 mmHg
- cardiac index < 2,0 l/min/m² Körperoberfläche
- zentralvenöser Druck (ZVD) > 18 mmHg
- pulmonal-kapillärer Wedge-Druck (PCWP) > 20 mmHg
- Oligurie < 20 ml/h

2.3.5 Indikationen in der Kinderherzchirurgie

Auch in der Kinderherzchirurgie ist der postoperative ECLS-Einsatz nach komplexen Korrekturen von Herzfehler mit langen Ischämie- und extrakorporalen Zirkulationszeiten eine bedeutsame Maßnahme, die dem Myokard Zeit zur Erholung gibt, wenn das Weaning von der extrakorporalen Zirkulation nicht möglich ist.

Im Rahmen angeborener Stenosen der Aorten- oder Mitralklappe und bei schwerer Herzmuskelschwäche kann die va-ECMO zur Unterstützung nötig sein. Ebenso sind mögliche Indikationen Sepsis mit kardialer Insuffizienz, Reanimation mit Multiorganversagen, pulmonale Hypertonie, Arrhythmien oder Myokarditiden entsprechend den Indikationen beim adulten Patienten.

Neonatal gibt es zusätzliche Situationen, die eine venovenöse Verwendung des ECMO-Systems indizieren, dazu gehören Zwerchfellhernien, Mekoniumaspiration oder die persistierende pulmonale Hypertonie der Neugeborenen.

Absolute Kontraindikationen sind dabei schwere irreversible Schädigungen des zentralen Nervensystems und terminale Grunderkrankungen die mit einem Körpergewicht von unter 2000 Gramm einhergehen oder vor der 36. Schwangerschaftswoche stattfinden. Zu den relativen Kontraindikationen gehören

hochgradige Aortenstenosen, chronische myokardiale Dysfunktion, vorbestehende chronische schwere Lungenerkrankung („acute on chronic“), aggressive Beatmung über mehr als 7–10 Tage, höhergradige intrakranielle Blutungen, unkontrollierbare Gerinnungsstörungen sowie Chromosomenanomalien, onkologische Erkrankungen sowie schwere Immundefekte. (Münch, Cesnjevar et al. 2006, Potapov, Miera et al. 2017)

2.4 Aufbau des Systems

Das ECLS-System generiert mittels Zentrifugalpumpe einen nicht pulsatilen Blutfluss. Im Gegensatz zum klassischen Einsatz von Rollpumpen bei der Herz-Lungen-Maschine wird das mechanische Trauma minimiert, dies bedeutet weniger Hämolyse und erlaubt somit eine längere Laufzeit. Auf ein venöses Reservoir wird bei der extrakorporalen Membranoxygenation verzichtet.

Die Oxygenation wird mittels Membranoxygenatoren erreicht, die aus Polypropylen-Kapillaren, also Hohlfasern mit mikroporöser Oberflächenstruktur, bestehen. Der Gasaustausch erfolgt mittels Diffusion.

Eine Weiterentwicklung sind Diffusionskapillarmembranoxygenatoren. Die Kapillaren sind hier mit einer dünnen Schicht aus Silikon bzw. Polymethylpenten überzogen, was einen schleichenden Übertritt von Plasmabestandteilen und ein konsekutives „plasma leakage“ aufgrund von Hydrophilisierung verhindert. Aufgrund schlechterer Diffusionseigenschaften wird hierbei zwar eine größere Membranaustauschfläche nötig, das System ist jedoch plasmadicht. Die damit erreichte Langlebigkeit des Systems gewährleistet eine längere Unterstützungsdauer (Puehler, Philipp et al. 2011, Tandler, Siepe et al. 2017).

Angeschlossen sind außerdem ein Wärmetauscher sowie ein Monitor zur Überwachung von venöser sowie Oxygenator-arterieller Sauerstoffsättigung, Hämoglobin, Hämatokrit und Temperatur.

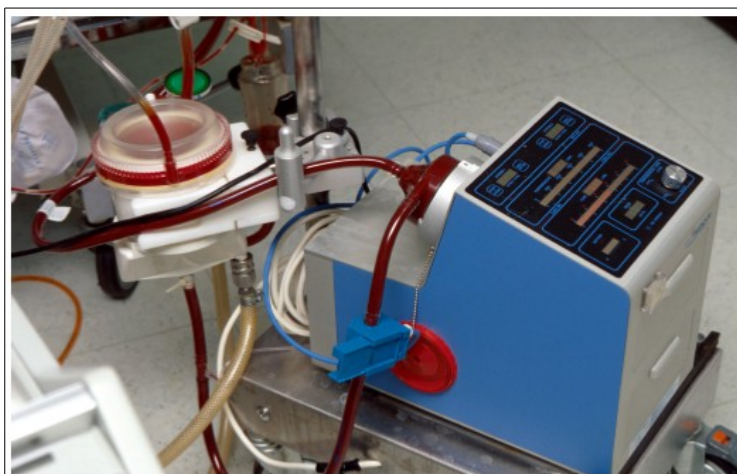


Abbildung 5: Aufbau der ECMO nach Kainzinger

Produktname	Hersteller	Oxygenator	Max. Fluss	Priming-Volumen	Beschichtung	Zulassung	Besonderheiten
ECC.O ⁵	Sorin Group Mirandola Modena Italy	Diffusionsmembran, PMP	5 l/min	390 ml	Ph.i.s.i.o. (Phosphorylcholin)	5 Tage	Integrierte Zentrifugalpumpe Venöse Blasenfalle Externe Steuereinheit
Cardiohelp	Maquet Cardiopulmonary AG Hirrlingen Deutschland	Diffusionsmembran, PMP			Bioline (Heparin)	30 Tage	Integrierte Zentrifugalpumpe Sensoren für: T, Hb, Hkt, vSO ₂ , Luftblasen Integrierte Steuereinheit Batteriebetrieb 90 min
		HLS-Set 5.0 (1,3 m ²)	5 l/min	240 ml			
		HLS-Set 7.0 (1,8 m ²)	7 l/min	273 ml			
PLS	Maquet Cardiopulmonary AG Hirrlingen Deutschland	Diffusions-membran, PMP Quadrox PLS (1,8 m ²)	7 l/min	250 ml	Bioline (Heparin)	14 Tage	Externe Steuereinheit
Levitronix CentriMag	Levitronix LLC/ Thoratec Waltham Massachusetts USA		10 l/min	31 ml (nur Zentri- fugalpum- pe)		30 Tage	Externe Steuereinheit
Deltastream	Medos Medizintechnik AG Stolberg Deutschland	Mikroporöse Hohlfaser, PP hilite 7000 (1,9 m ²)	7 l/min	275 ml	Rheoparin	7 Tage für Zentrifugal- pumpe	Integrierte Steuereinheit (Umdrehung einstellbar) Externe Steuereinheit Batteriebetrieb mit Akkupacks
Lifebridge	Lifebridge Medizin- technik AG Ampfing Deutschland	Mikroporöse Hohlfaser, PP (1,3 m ²)	10 l/min	190 ml (nur Oxyge- nator)	Keine	7 h	Integrierte Steuereinheit Batteriebetrieb 90 min Offenes Reservoir

Tabelle 2: Technische Merkmale der wichtigsten ECMO-Systeme nach Tandler et al.

Bei der Therapie mittels ECMO gilt es, ein hämostatisches Gleichgewicht herzustellen. Es besteht die Gefahr von Thrombosierungen aufgrund des Kontakts von Blut mit

Fremdoberfläche ebenso wie das Risiko von Blutungskomplikationen aufgrund übermäßiger Antikoagulation.

Das geschlossene System ist deshalb mit einer Oberflächenbeschichtung versehen, um die Aktivierung der Immunantwort durch das Komplementsystem sowie die inflammatorische Reaktion, ebenso wie die Thrombozytenadhäsion wesentlich zu verringern. Die somit gesteigerte Hämokompatibilität mindert die nötige Antikoagulation („activated clotting time“ 160–180 s vs. >400 s) (Wiesner, Kühn et al. 2012).

Das Schlauchsystem und die Oxygenatoren sind bioaktiv mit Heparin z. B. Rheoparin® (Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Germany) oder Bioline® (Maquet Cardiopulmonary, Hirrlingen, Deutschland) beschichtet. Ebenso gibt es beispielsweise biopassive Phosphorylcholinbeschichtungen (Sorin, Mailand, Italien), welche die Gerinnungsaktivierung verhindern.

In Verbindung mit der Miniaturisierung der Systeme gelingt es somit die Antikoagulation sicher zu verringern („partial thromboplastin time“ PTT von 60-80 s).

(Puehler, Philipp et al. 2011, Ensminger, Puehler et al. 2012)

2.5 Operative Aspekte und Management

2.5.1 Möglichkeiten der Kanülierung

Ein bedeutender operativer Aspekt ist die Kanülierung des ECLS-Systems, diese wird im Folgenden nach Ganslmeier, Philipp et al. (2011) erläutert.

Arterielle Kanülen haben üblicherweise einen Außendurchmesser von 15-23 Fr und eine Länge von 15-23 cm, venös sind es 19-29 Fr bei 38-55 cm. Beim Material handelt es sich überwiegend um Polyurethan.

Die vv-ECMO wird peripher angeschlossen, dabei bestehen grundsätzlich zwei Möglichkeiten:

Einerseits kann die Blut abführende Kanüle in die Vena femoralis (21-25 Fr.) und die Blut zuführende Kanüle (17-21 Fr.) in die Vena jugularis interna eingebracht werden.

Andererseits kann eine Doppellumenkanüle in der Vena jugularis interna verwendet werden (z.B. Avalon Elite Bi-Caval DLC 13-31 Fr.).

Für die va-ECMO, also das ECLS-System, bestehen periphere sowie zentrale Möglichkeiten der Kanülierung.

– Zentraler arterieller Zustrom über offen chirurgische Kanülierung der aufsteigenden Aorta (18-24 Fr.) nach Sternotomie, venös wird eine Zwei- (40/32 Fr.) oder Dreistufenkanüle (29 Fr.) durch das rechte Vorhofohr eingesetzt.

Im Vergleich zur peripheren Kanülierung können zentral weitaus großlumigere Kanülen verwendet werden, die einen höheren Blutfluss ermöglichen.

Zudem bewirkt der antegrade Blutfluss hier eine koronare sowie kraniale Versorgung mit oxygeniertem Blut im Falle eines pulmonalen Versagens.

– Arterieller Zufluss peripher über die Arteria femoralis (18-22 Fr.), venös wird die Vena femoralis punktiert (19-25 Fr.), beide Kanülen werden in Seldinger Technik eingebracht. Außerdem wird häufig separat die Arteria femoralis nach peripher erneut kanüliert (10-12 Fr.), um eine antegrade Beinperfusion trotz relativ großlumiger, arterieller Kanüle zu gewährleisten (Beck, Burg et al. 2017). Alternativ besteht die Möglichkeit einer kleinlumigeren arteriellen Kanülierung, was jedoch einen konsekutiv geringeren Blutfluss bedeutet. Relevant für die Indikation ist hierbei auch das jeweilige Gefäßkaliber des Patienten.

– Arterieller Zufluss peripher über die Arteria subclavia (18-22 Fr.), venös wird die Vena femoralis punktiert (19-25 Fr.). Außerdem erfolgt eine separate Armperfusion durch Kanülierung der Arteria subclavia nach peripher (10-12 Fr.).

– Alternativ kann der periphere arterielle Gefäßzugang offen chirurgisch hergestellt werden. Hierfür wird eine 8 mm Gefäßprothese anastomosiert, um anschließend daran eine 20 Fr. Kanüle zu ligieren.

– Die Gefäßprothese wird insbesondere bei kleinen Gefäßdurchmessern oder bei Patienten mit einer peripher-arteriellen Verschlusskrankheit eingesetzt.

Die Kanülierung der Arteria subclavia wird üblicherweise mittels End-zu-Seit-implantierter Dacronprothese durchgeführt. Die perkutane Kanüleneinlage nach Seldinger-Technik wird hingegen unter kardiopulmonaler Reanimation bevorzugt. Mit der Möglichkeit der Ultraschallvisualisierung der Gefäße können Komplikationen wie (retrograde) Gefäßdissektionen, falsche Aneurysmen, Perforationen, Hämatome, Beinischämie oder Kompartmentsyndrom bei der Punktion minimiert werden.

(Puehler, Philipp et al. 2011, Klüß 2012, Tandler, Siepe et al. 2017)

2.5.2 Besonderheiten bei der Perfusion der Koronarien sowie zerebral

Im Fall eines kombinierten kardialen sowie pulmonalen Versagens ist ein bedeutendes, zu beachtendes Phänomen, der bei erhaltener Restpumpfunktion des Herzens mit dem antegraden linksventrikulären Blutfluss konkurrierende ECLS-Fluss.

Die Lokalisation dieser sogenannten Wasserscheide hängt von der Pumpfunktion der linken Herzkammer und dem extrakorporalen Blutfluss ab.

„Wenn ein residualer, antegrader, linksventrikulärer Ausfluss vorhanden ist, werden die Koronararterien und die ersten Äste des Aortenbogens mit Blut aus dem linken Ventrikel perfundiert, das im Fall eines begleitenden Lungenversagens hypoxämisch sein kann.“ (Redwan, Akil et al. 2019)

Eine Blutgasanalyse der rechten Radialarterie ist wie die invasive Blutdruckmessung und Pulsoxymetrie dabei unerlässlich.

Die Therapie muss in diesem Fall mit einer zusätzlichen arteriellen Kanüle in die rechte Arteria subclavia eskaliert werden (vaa-ECMO), die einen additionalen, antegraden ECLS-Blutfluss sicherstellt, und somit die zerebrale und koronare Perfusion unterstützt.

Eine mögliche Option ist indes eine venöse Kanüle über die rechte Vena jugularis interna einzuführen. „Somit wird die Oxygenierung des den rechten Ventrikel erreichenden Blutes erhöht.“ (Redwan, Akil et al. 2019, S.5)

2.5.3 Besonderheiten bei der Blutgasanalyse

Ein Augenmerk sollte nach Klüß (2012) auf dem Ort der Blutgasentnahmen bei venoarterieller, peripherer Kanülierung liegen:

- Bei ECLS mit femo-femoralem Zugang ist der retrograde Fluss des Systems zu berücksichtigen. Das vom Herzen ausgeworfene Blut kann angesichts eines Lungenversagens unzureichend oxygeniert und entsprechend dem venösen System gesättigt sein. Dies kann stark differierende Werte in der Sauerstoffsättigung des rechten und linken Arms bedingen. Der rechte Arm ist aus anatomischen Gründen der Ort des höchsten Mischblutanteils und sollte daher in dieser Situation zur Blutgasentnahme dienen.
- Bei ECLS mit Femoral-subclavia-Zugang verläuft der Blutfluss nahezu physiologisch über den Truncus brachiocephalicus in den Aortenbogen. Der rechte Arm wird direkt über das ECLS-System versorgt. Zur Blutgasentnahme eignet sich daher der linke Arm oder die Femoralgefäße.

Eine regelmäßige Bestimmung der zentralvenösen Sättigung ist außerdem vorteilhaft, der Zielbereich liegt dabei über 70% (Klüß 2012).

2.5.4 Weiteres Management der ECLS Therapie

Die Antikoagulation wird, beginnend mit einer Bolusgabe Heparin und anschließender Verwendung eines Perfusors, durchgeführt, sofern keine Kontraindikationen wie postoperative Blutungen bestehen. In diesem Fall wird die Antikoagulation erst mit Sistieren der Blutung begonnen.

Eine verdeckte Aktivierung der Gerinnung kann mittels Kontrolle des D-Dimer-Verlaufs durchgeführt werden.

Protokoll Gerinnungsparameter:

- ACT 160 – 220 Sekunden
- aPTT > 1,5-Fache des Ausgangswertes
- Quick-Wert > 50 %
- Thrombozytenzahl > 50 000
- AT III-Wert > 80 - 120 %
- Hämoglobin > 12 g/dl

(Tandler, Siepe et al. 2017, Michels, Sabashnikov et al. 2020)

Die Steuerung des Gasflusses entspricht im Wesentlichen der bei maschineller Beatmung.

2.5.5 Besonderheiten in der Kinderherzchirurgie

Die venoarterielle Kanülierung bei Kindern kann zentral oder peripher erfolgen.

Ein offen chirurgisches Einbringen der Kanülen wird im Rahmen eines Eingriffs mit medianer Sternotomie durchgeführt, die größeren Kanülendurchmesser beim zentralen Verfahren ermöglichen auch hier einen höheren Blutfluss.

Für die periphere Kanülierung wird zwischen Neonaten sowie Kindern unter 15 kg Körpergewicht einerseits und Kindern über 15 kg Körpergewicht andererseits unterschieden.

Bei Säuglingen und in der Neonatologie wird die periphere Kanülierung der großen Halsgefäße bevorzugt, die Arteria carotis und die Vena jugularis werden hierfür rechtsseitig offen chirurgisch kanüliert.

Bei größeren Kindern kann analog zum Erwachsenen eine Kanülierung peripher über die Vena und Arteria femoralis mit distaler Beinperfusion durchgeführt werden (Potapov, Miera et al. 2017).

Die Größe der Kanülen richtet sich hierbei nach dem Gewicht des kinderherzchirurgischen Patienten.

Gewicht	Kanülen arteriell	Kanülen venös	Doppellumen
Bis 3,5 kg	8–10 Fr	10–14 Fr	12–13 Fr
5–10 kg	10–14 Fr	14–20 Fr	15 o. 16 o. 19 Fr
10–20 kg	12–14 Fr	16–24 Fr	16/19 Fr ¼" 20 Fr 3/8"
20–30 kg	14–16 Fr	20–28 Fr	23 o. 27 Fr

Tabelle 3: Kanülengrößen nach Gewicht für periphere Kanülierung und Doppellumenkanülierung bei Kindern nach Potapov et al.



Abbildung 6: ECMO-Einsatz in der Kinderherzchirurgie nach Kainzinger

2.6 Studienaufbau und statistische Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden die Daten aller Patienten anonymisiert ausgewertet, die zwischen Januar 2010 und Januar 2015 in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund einer kardialen Indikation mit einer extrakorporalen Membranoxygenation versorgt wurden.

Die Datenakquise erfolgte unter Verwendung des herzchirurgischen Netzwerks Kardiosoft, fehlende Daten wurden soweit möglich mittels archivierter Dokumente ergänzt.

Die Laborparameter wurden dem klinikinternen Netzwerk für klinische Chemie entnommen.

Im Anschluss begann die statistische Aufarbeitung mittels Microsoft Excel und IBM SPSS Statistics 25.

Zur Analyse der erhobenen Daten wurden sowohl deskriptive als auch induktive Verfahren genutzt.

Die deskriptive Statistik umfasst Tabellen mit Kenngrößen wie Mittelwert, Standardabweichungen oder Median sowie Graphen zur Veranschaulichung der Daten.

Die induktive Statistik im Sinne von Signifikanztests begann mit der Überprüfung der Datenverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test. Im Falle einer Normalverteilung erfolgte die Ermittlung der Signifikanz zweier unabhängiger Stichproben durch den t-Test, ansonsten durch den Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test. Im Falle mehrerer unabhängiger Stichproben wurde zuerst der Kruskal-Wallis-Test angewandt, um zu eruieren, ob sich die zentralen Tendenzen der Stichproben unterscheiden. Bei signifikantem Ergebnis wurde im Anschluss ein paarweiser Vergleich durchgeführt.

Das kumulative Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Schätzer/-Kurve bewertet.

Das Signifikanzniveau α lag bei 5 %, ein p-Wert $\leq 0,005$ galt dementsprechend als signifikant.

3 ERGEBNISSE

3.1 Demografisch

3.1.1 Alter

Im Folgenden wird tabellarisch das mittlere Alter der Patienten in den einzelnen Gruppen sowie insgesamt aufgeführt.

	n	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung	Median (Jahre)
Gruppe1	22	3,0	5,2	0,0
Gruppe2	38	49,0	12,4	51,0
Gruppe3	151	63,0	14,8	66,0
Gruppe4	83	53,0	15,5	53,5
gesamt	294	54,0	20,5	57,5

Tabelle 4: Patientenalter in den einzelnen Gruppen

3.1.2 Geschlecht

Die Geschlechterverteilung der einzelnen Gruppen und des Gesamtkollektivs ist der Tabelle zu entnehmen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	gesamt
m	11	29	110	57	207
w	11	9	41	26	87
gesamt	22	38	151	83	294

Tabelle 5: Geschlechterverteilung in den einzelnen Gruppen

3.1.3 BMI (Erwachsene)

Der Body-Mass-Index als Quotient aus Körpergewicht in Kilogramm und Körpergröße in Metern zum Quadrat (kg/m^2) gilt nur für Erwachsene.

Es wurden dementsprechend nur die 272 adulten Patienten der Gruppen 2, 3 und 4 in die Analyse einbezogen. Dabei wurden die Daten von 168 (61,8%) Patienten erfasst, für die anderen 104 (38,2%) wurde der BMI im klinischen Setup nicht dokumentiert.

Es ergab sich für das gesamte adulte Kollektiv im Mittel ein Body-Mass-Index von 26,5 wobei der Median bei einem BMI von 25,3 lag.

Die Mittelwerte der einzelnen Gruppen mit den entsprechenden Standardabweichungen sowie der Median sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	n	BMI erfasst	BMI nicht erfasst	Mittelwert	Standardabweichung	Median
Gruppe 2	38	21 (55,3%)	17 (44,7%)	25,6	3,7	24,7
Gruppe 3	151	129 (85,4%)	22 (14,6%)	26,4	4,9	25,5
Gruppe 4	83	18 (21,7%)	65 (78,3%)	28,1	6,9	26,6
Gesamt Adult	272	168 (61,8%)	104 (38,2%)	26,5	5,0	25,3

Tabelle 6: BMI in den einzelnen Gruppen

Es zeigt sich ein etwas erhöhter BMI in Gruppe 4. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass in dieser Gruppe am ehesten aufgrund der Notfallindikation mit 78,3% ein Großteil der BMI-Werte nicht erfasst wurden. Möglicherweise handelt es sich demnach nur um eine zufällig höhere Messung, weil ein adipöser Zustand als Risikofaktor und im Zuge dessen der BMI im klinischen Verlauf eher dokumentiert wurde als das Normalgewicht ohne therapeutische Konsequenz.

Ebenso in Gruppe 2 wurde der BMI nur teilweise dokumentiert, es ergibt sich jedoch auch keine wesentliche Abweichung vom mittleren BMI des adulten Kollektivs.

Gruppe 3 weist eine vollständigere Dokumentation auf, der Mittelwert zeigt sich nicht auffällig.

Generell lässt sich keine markante Abweichung des Body-Mass-Index in Bezug auf die Gruppen feststellen.

Im Weiteren wurde die BMI-Verteilung gemäß der Adipositas-Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO dargestellt (World Health Organization 2005):

Untergewicht	BMI <18,5
Normalgewicht	BMI 18,5 – 24,9
Präadipositas	BMI 25 – 29,9
Adipositas Grad I	BMI 30 – 34,9
Adipositas Grad II	BMI 35 – 39,9
Adipositas Grad III	BMI \geq 40

Die Verteilung aller dokumentierten Patienten ergibt sich in der folgenden Graphik.

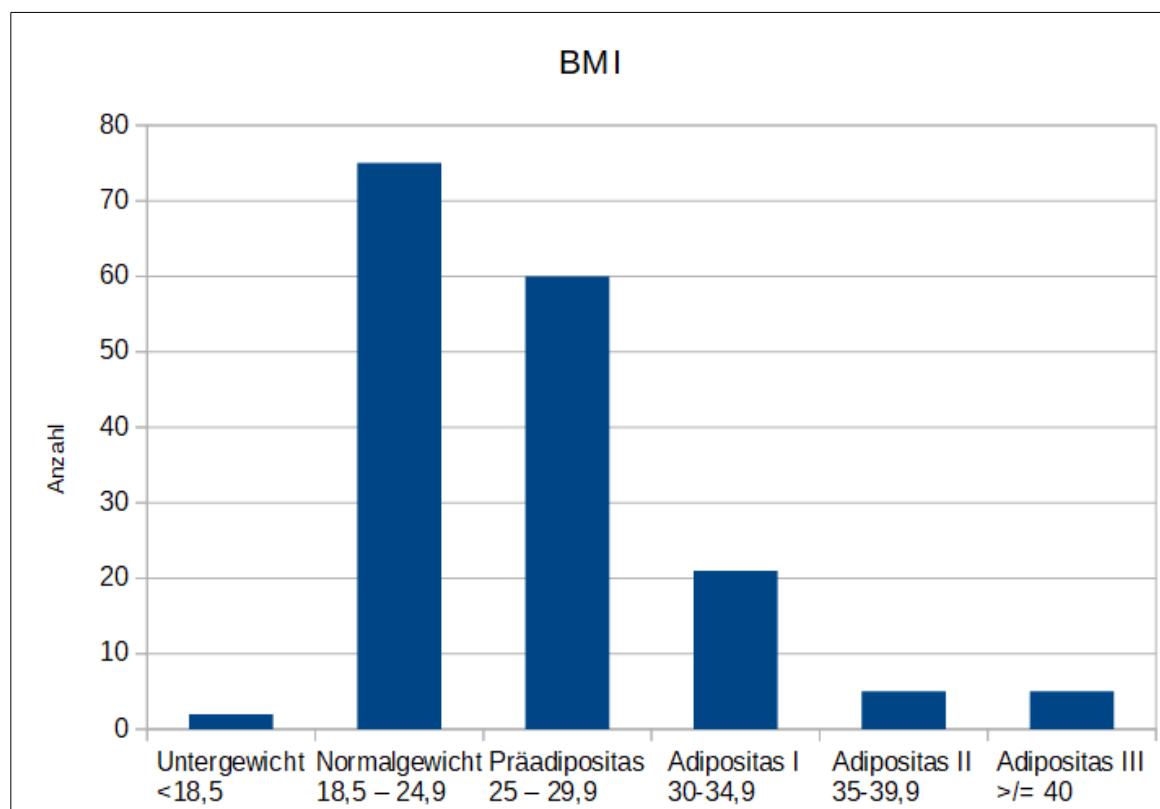


Abbildung 7: Verteilung des BMI

3.2 Präoperativ

3.2.1 Diagnosen

Es erfolgt eine tabellarische Darstellung der kodierten Diagnosen des Patientenkollektivs. Dabei sind Nennungen mehrerer Diagnosen bei einzelnen Patienten möglich, es handelt sich nicht nur um die jeweiligen operationsinduzierenden Hauptdiagnosen.

DIAGNOSEN	n
Hypertonie	118
Klappenvitium	114
KHK/AP/ischämische Kardiomyopathie	114
Herzinsuffizienz	79
Rhythmusstörungen	72
Niereninsuffizienz	59
Kardiogener Schock	51
pulmonale Hypertonie	47
Respiratorische Grunderkrankung	44
akuter Myokardinfarkt	43
dilatative Kardiomyopathie	40
Aortenaneurysma / -Dissektion	40
Myokarditis / Endokarditis	32
COPD	20
Septumdefekt	16
Kardiale Fehlbildung	13
Sonstiges	13
pAVK	13
Stenose Aorta / Carotis	12
Herzstillstand	10
Thrombembolisches Ereignis	9
Lungenembolie	6
Tx Versagen	1

Tabelle 7: Diagnosen

3.2.2 Risikofaktoren

Für das Patientenkollektiv wurden ebenfalls mögliche Risikofaktoren ermittelt.

Es ergaben sich 79 dokumentierte Fälle einer Hyperlipidämie bzw Hypercholesterinämie, 42 Dokumentationen Fälle von Diabetes mellitus, bei 41 Patienten war ein Nikotinabusus verzeichnet, 30 Mal Adipositas, der Missbrauch psychotroper Substanzen wurde 19-fach dokumentiert, 18 Patienten litten an einer Depression oder Angststörung und 18 Fälle einer Schilddrüsenfunktionsstörung wurden dokumentiert, dazu 9 Fälle von Hyperurikämie und 4 Fälle dokumentierten Alkoholismus.

Es ist davon auszugehen, dass die Dokumentation unvollständig erfolgte, daher ist nur eine sehr bedingte Beurteilbarkeit möglich.

3.2.3 Dringlichkeit

Die Dringlichkeit der Operationen wurde im EDV-System Kardiosoft, welches die Basis unserer Datenakquise darstellt, in vier Kategorien unterteilt:

elektiv, dringlich, Notfall und ultima ratio.

Die Verteilung des Patientenkollektivs auf diese Kategorien wird im folgenden dargestellt.

Dabei liegt die Gesamtanzahl der Patienten bei 292, denn bei zwei Personen wurde die Dringlichkeit nicht erfasst.

	elektiv		dringlich		Notfall		ultima ratio		gesamt
	n	%	n	%	n	%	n	%	n
Gruppe 1	7	33,3%	2	9,5%	11	52,4%	1	4,8%	21
Gruppe 2	12	31,6%	11	28,9%	12	31,6%	3	7,9%	38
Gruppe 3	68	45,3%	24	16,0%	46	30,7%	12	8,0%	150
Gruppe 4	7	8,4%	6	7,2%	48	57,8%	22	26,5%	83
Alle	94	32,2%	43	14,7%	117	40,1%	38	13,0%	292

Tabelle 8: Dringlichkeit der Operation in den jeweiligen Gruppen

Im Hinblick auf die Gruppeneinteilung in unserer Studie ist ersichtlich, dass gewisse Indikationen häufiger mit einer Dringlichkeitsstufe einhergehen. So sind die ECLS-Implantationen als Notfallindikationen (Gruppe 4) natürlich vor allem den höheren Dringlichkeiten (Notfall, ultima ratio) zugeordnet, während die diversen herzchirurgischen Operationen aus Gruppe 3 häufig elektiven Operationsindikationen entsprechen.

3.3 Perioperativ

3.3.1 OP-Dauer

Die mittlere Dauer der Operation, im Zuge welcher es zu einer ECLS-Implantation kam, ist, entsprechend der Gruppenzugehörigkeit der Patienten sortiert, der folgenden Tabelle zu entnehmen.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Mittelwert ± SD (min)	228,3 ± 182,9	293,4 ± 182,5	335,0 ± 209,7	108,6 ± 125,1
Median (min)	177,5	318,5	334,0	61,0

Tabelle 9: OP-Dauer in den jeweiligen Gruppen

Es erfolgte zudem die graphische Darstellung der Mittelwerte.

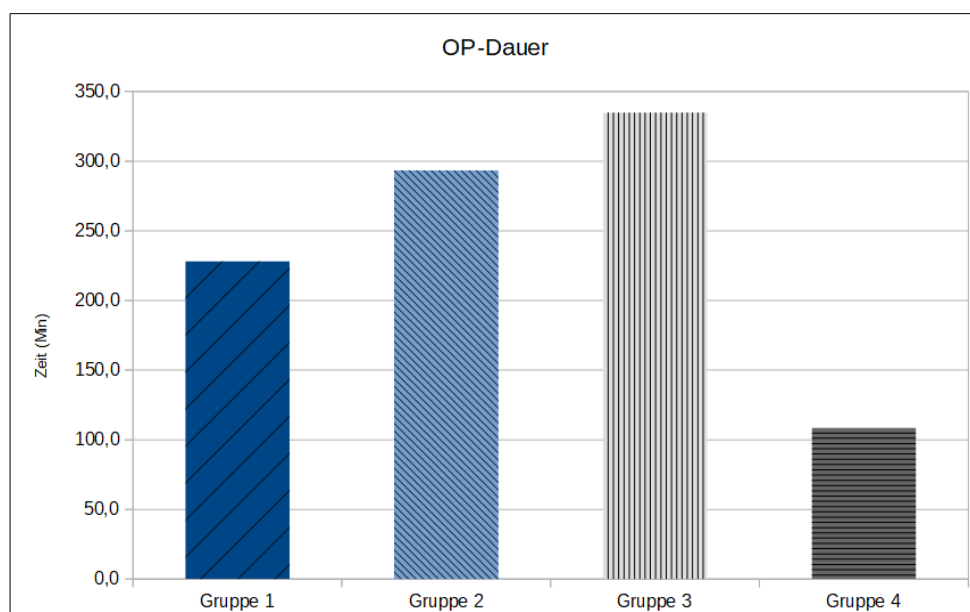


Abbildung 8: Mittlere OP-Dauer in den jeweiligen Gruppen

3.3.2 Aortenabklemmzeit, Bypasszeit und Reperfusionzeit

Weitere Kriterien die bezüglich der perioperativen Situation Betrachtung finden, sind die Aortenabklemm-, Bypass- sowie Reperfusionzeit.

Im Folgenden sind, nach Gruppen aufgeteilt, der jeweilige Mittelwert mit Standardabweichung und der Median tabellarisch sowie die Mittelwerte zur Veranschaulichung ergänzend graphisch dargestellt.

		Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Bypasszeit (Min)	Mittelwert ± SD	202,3 ± 126,3	220,2 ± 83,5	240,4 ± 115,5	152,4 ± 88,2
	Median	224,0	193,0	223,0	126,5
Aortenabklemmzeit (Min)	Mittelwert ± SD	76,3 ± 66,7	95,4 ± 53,7	128,4 ± 72,2	77,3 ± 99,3
	Median	61,0	80,0	118,0	42,0
Reperfusionzeit (Min)	Mittelwert ± SD	76,3 ± 66,7	108,5 ± 44,8	88,7 ± 47,9	70,0 ± 37,2
	Median	72,0	98,0	79,5	74,0

Tabelle 10: Aortenabklemmzeit, Bypasszeit und Reperfusionzeit in den jeweiligen Gruppen

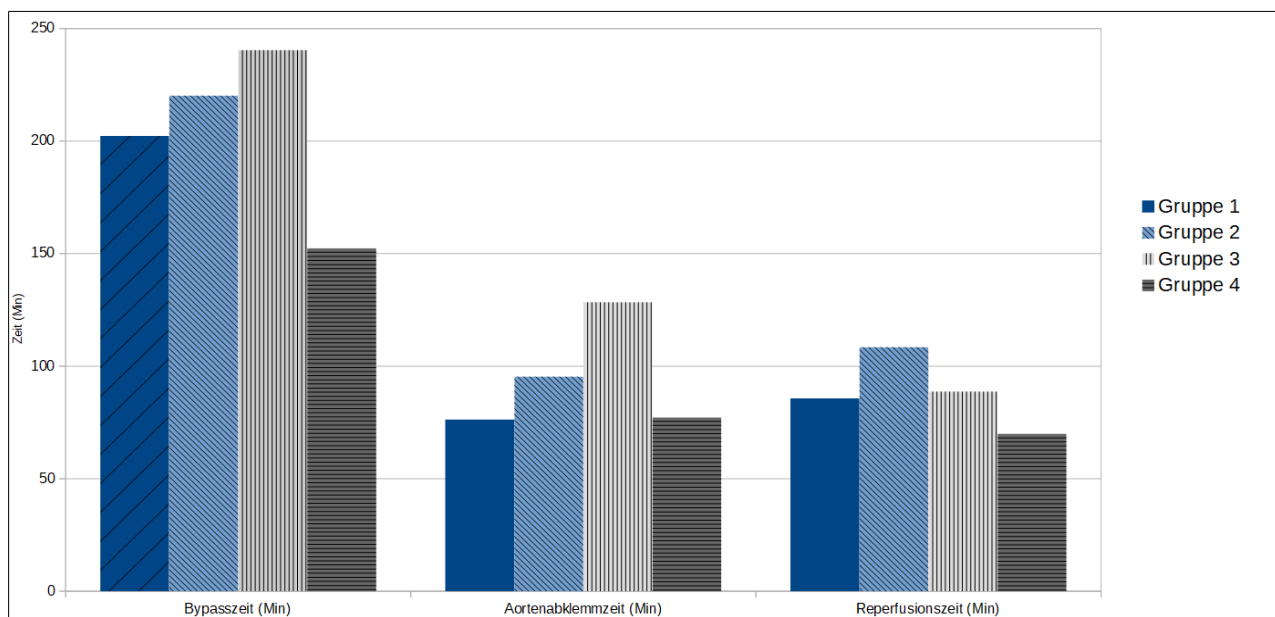


Abbildung 9: Aortenabklemmzeit, Bypasszeit und Reperfusionszeit

3.3.3 Notwendigkeit von Blutprodukten: Thrombozytenkonzentrate, Erythrozytenkonzentrate und Plasma

Die Notwendigkeit von Blutprodukten als möglicher richtungsweisender Verlaufsparemeter von ECLS-Patienten ist ein in Betracht zu ziehender Faktor. Dementsprechend wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen der im Verlauf transfundierten Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate sowie Plasmen eruiert. Dazu zählen sowohl die peri- als auch die postoperativen Blutkomponenten (letztere im Rahmen intensivmedizinischer sowie stationärer Versorgung). Es ergab sich eine Verwendung von $2,3 \pm 3,6$ Einheiten Thrombozytenkonzentrat, ein Mittel von $4,5 \pm 8,0$ Erythrozytenkonzentrat und $5,5 \pm 8,5$ Plasmakonzentrat pro Patient des Kollektivs (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung).

3.3.4 Einsatz von Systemen wie: IABP, Schrittmacherstimulation, Novacor/VAD

Es stehen verschiedene Systeme zur Verfügung, die genutzt werden können, um das Herz zu entlasten beziehungsweise zu unterstützen. Von 294 Patienten haben 108 zusätzlich zur ECLS-Behandlung kein weiteres System erhalten, in 50 Fällen wurde ein einzelnes (IABP oder Schrittmacherstimulation oder Novacor/VAD) eingesetzt, um die extrakorporale Membranoxygenation zu ergänzen, 105 Patienten erhielten zwei und 31 Patienten sogar

drei zusätzliche Unterstützungssysteme in Kombination. Insgesamt wurde die IABP 74, die Schrittmacherstimulation 161 und Novacor/VAD 118 Mal eingesetzt.

3.4 postoperativ

3.4.1 ECLS Dauer

Im Folgenden wurde betrachtet, über welchen Zeitraum die Patienten der einzelnen Gruppen im Mittel auf eine extrakorporale Membranoxygenation angewiesen waren.

	Gesamt	G1	G2	G3	G4
nicht dokumentiert (n)	41	1	9	9	20
Mittelwert (Tage) ± Standardabweichung	5,5 ± 6,1	4,7 ± 3,5	6,2 ± 3,6	6,0 ± 7,4	4,4 ± 4,0
Median (Tage)	5	4	6	5	3

Tabelle 11: ECLS-Dauer in den jeweiligen Gruppen

Es zeigt sich, dass Patienten der Gruppe 2 (Transplantierte) die längste ECLS-Dauer verzeichnen, gefolgt von Gruppe 3 (diverse herzchirurgische Eingriffe), dann 1 (Kinder) und zuletzt 4 (Notfallindikationen).

Die Dauer der extrakorporalen Membranoxygenation betrug im gesamten Kollektiv 5,5 ± 6,1 Tage (Mittelwert ± Standardabweichung), Median 5 Tage.

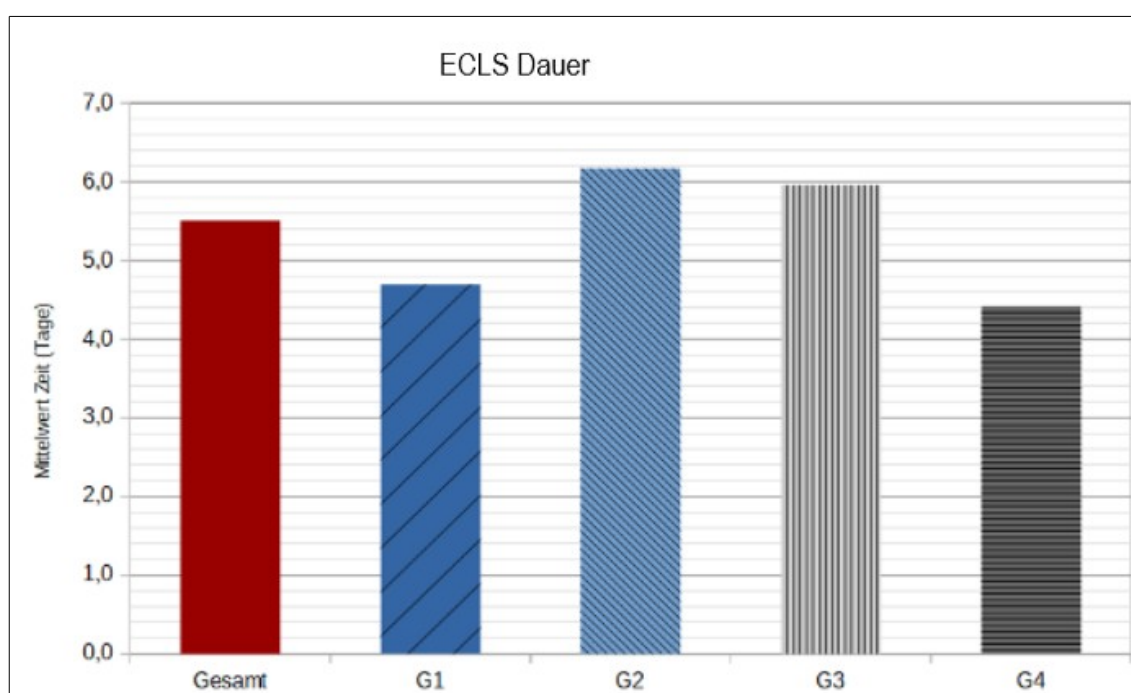


Abbildung 10: Mittlere ECLS-Dauer der Gruppen

3.4.2 Todeszeitpunkt

Um den Verlauf der ECLS-Behandlungen zu interpretieren, ist eine genauere deskriptive Auseinandersetzung, speziell mit den letalen Verläufen, nötig.

Es gilt zu ermitteln, ob es tendenziell zu Todesfällen unter laufender extrakorporaler Membranoxygenation kommt, oder ob der Exitus letalis eher nach der ECLS-Explantation eintritt.

Hierzu wurde zu drei Zeitpunkten (10, 30 und 90 Tage postoperativ) ermittelt, zu wie vielen Todesfällen es jeweils bereits unter laufender ECLS-Behandlung beziehungsweise erst nach der Explantation des Systems kam.

Dabei ist zu beachten, dass die maximale ECLS-Dauer unter 30 Tagen lag, weshalb die Anzahl der Todesfälle unter laufender ECLS nach 30 und 90 Tagen gleich ist. Ebenso ist zu erwähnen, dass nach 10 Tagen oftmals die ECLS-Behandlung noch andauert, weshalb die Anzahl der post-Explantation verstorbenen Patienten entsprechend noch gering ist.

In insgesamt 9 Fällen (5,1% des Gesamtkollektivs) konnte der genaue Verlauf aus Gründen der Dokumentation nicht mehr eindeutig nachvollzogen werden.

Insgesamt lässt sich beobachten, dass tendenziell auch nach 90 Tagen wesentlich mehr Todesfälle unter laufender ECLS-Behandlung zu verzeichnen sind als nach der Explantation des Systems.

Dies veranschaulicht die folgende Tabelle sowie graphische Darstellung.

	Nach 10 d	Nach 30 d	Nach 90 d
ÜBERLEBT	n= 176	n= 143	n= 118
TOD	n= 118 (100%)	n= 151 (100%)	n= 176 (100%)
- unter laufender ECLS	n= 98 83,1%	n= 110 72,8%	n= 110 62,5%
- nach ECLS Explantation	n= 18 15,3%	n= 36 23,8%	n= 57 32,4%
- Zeitpunkt nicht eindeutig dokumentiert	n= 2 1,7%	n= 5 3,3%	n= 9 5,1%

Tabelle 12: Versterben im Verlauf von 90 Tagen in Relation zur ECLS-Behandlung

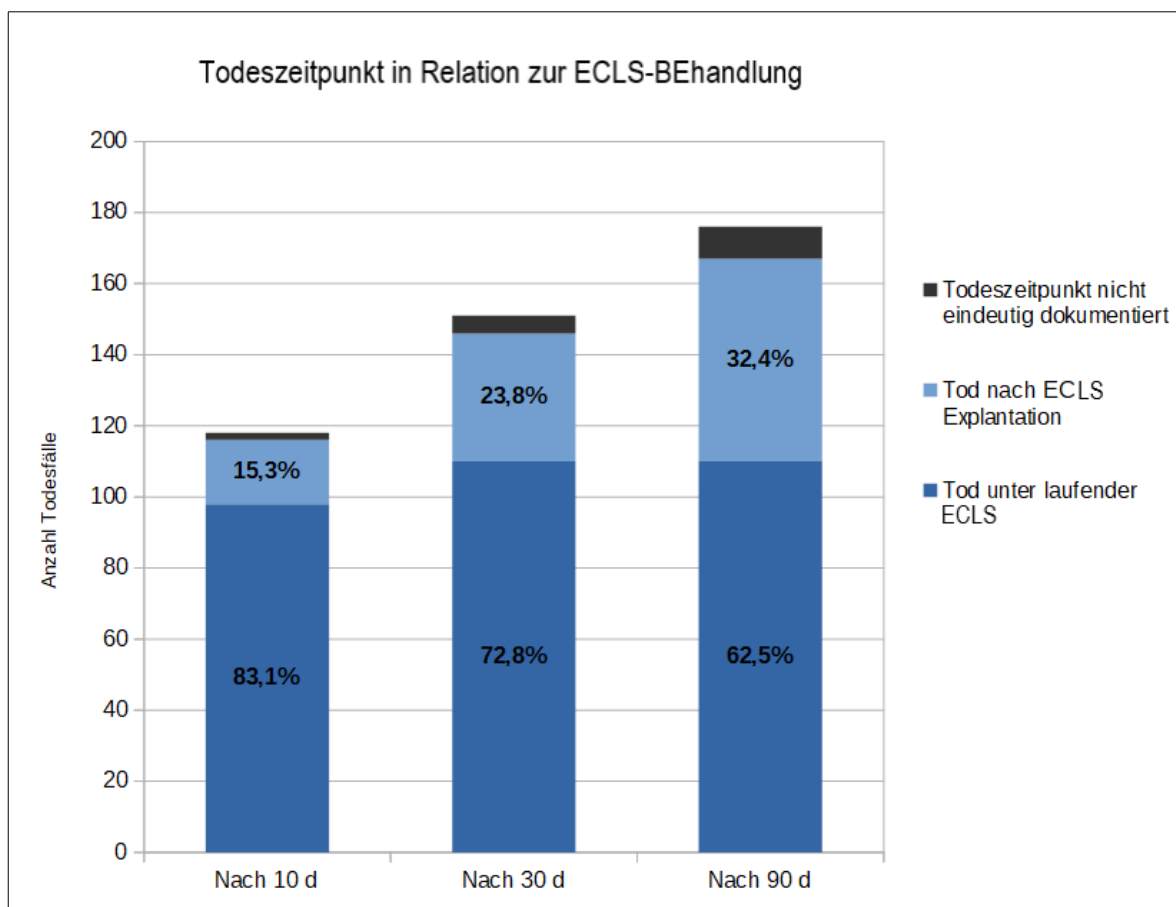


Abbildung 11: Todeszeitpunkt in Relation zur ECLS-Behandlung

3.4.3 Todesursache

Ebenso ein zentraler einzubeziehender Aspekt der deskriptiven Verlaufsbetrachtung letaler Fälle mit ECLS-Behandlung, ist die Todesursache.

Zum einen wurde hierfür zwischen in erster Linie kardialen oder extrakardialen Ursachen differenziert. Zum anderen wurden die Fälle von Multiorganversagen jeweils auf die einzelnen, zu unterscheidenden Organsysteme hin betrachtet.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Todesursachen des Gesamtkollektivs nach Häufigkeit absteigend sortiert sowie die Verteilung auf die einzelnen Gruppen.

	GESAMT	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4
Anzahl erfasster Patienten	184	7	22	103	53
TODESURSACHEN:					
KARDIAL	107	3	9	62	33
EXTRAKARDIAL	77	4	13	41	19
Multiorganversagen	71	1	11	40	19
Sepsis	36	0	8	20	8
respiratorisch	33	1	2	22	8
zerebral	22	0	5	10	7
SIRS	20	0	1	16	3
Blutverlust	20	0	0	15	5
Kreislaufversagen	19	0	4	7	8
Gerinnung	15	0	1	12	2
hepatisch	14	0	1	11	2
renal	13	0	1	10	2
exitus in tabula	10	0	0	6	4
unbekannt	7	0	1	5	1
primäres Transplantatversagen	5	0	4	0	1
gastrointestinal	4	0	1	3	0
stoffwechselbedingt	4	0	1	3	0
Rhabdomyolyse	4	0	1	3	0
Minderperfusion Extremität	4	0	2	2	0
Kompartmentsyndrom	2	0	1	1	0

Tabelle 13: Todesursachen in den Gruppen

Es folgen graphische Aufarbeitungen der Zahlen zur Veranschaulichung. Diese Graphik zeigt die absoluten Häufigkeiten der einzelnen Todesursachen des Gesamtkollektivs.

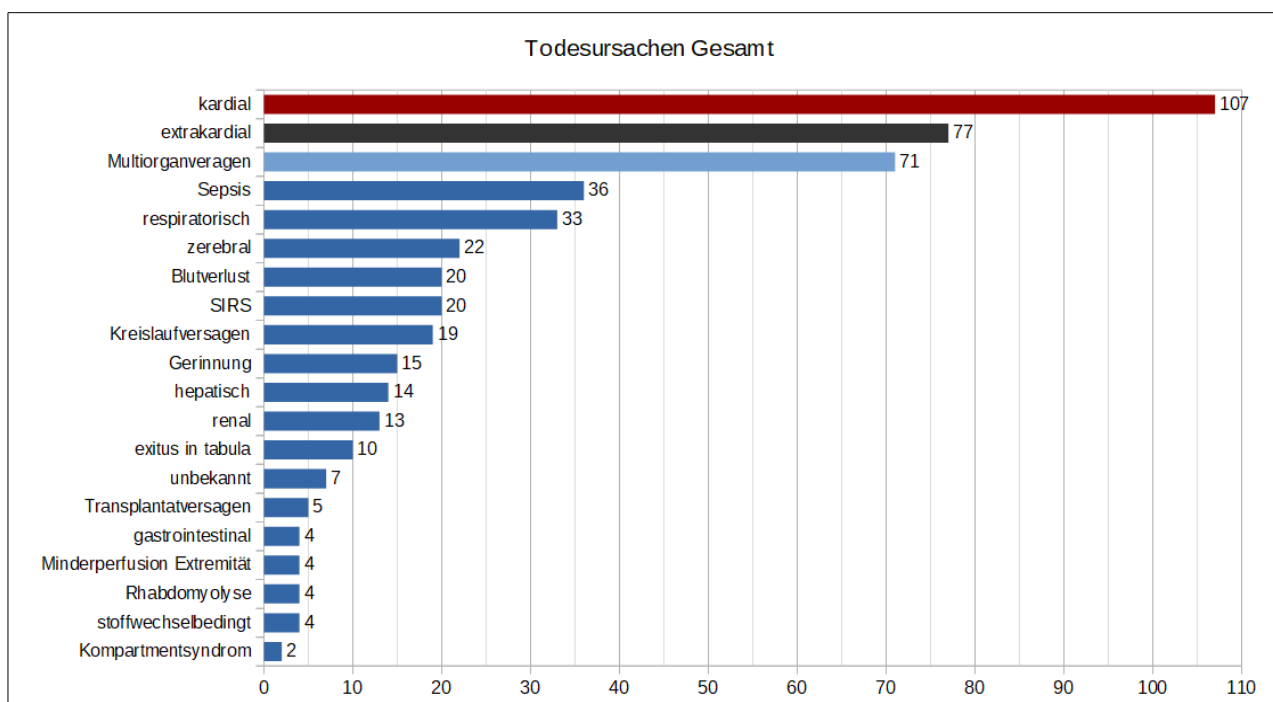


Abbildung 12: Absolute Häufigkeiten der Todesursachen

Dem nächsten Diagramm ist eine unterschiedliche anteilige Verteilung der Todesursachen auf die verschiedenen Gruppen zu entnehmen. Dies spiegelt eine Tendenz wider, welche Organsysteme bei welcher Gruppe am ehesten zu letalen Komplikationen führen.

So fällt beispielsweise ein merklicher Anteil des Kreislaufversagens auf Gruppe 4 (Notfallindikationen), während der Blutverlust eine Ursache des Versterbens in vor allem Gruppe 3 darstellt, bei Fällen von Multiorganversagen der Gruppe 2 jedoch nicht dokumentiert vorkommt.

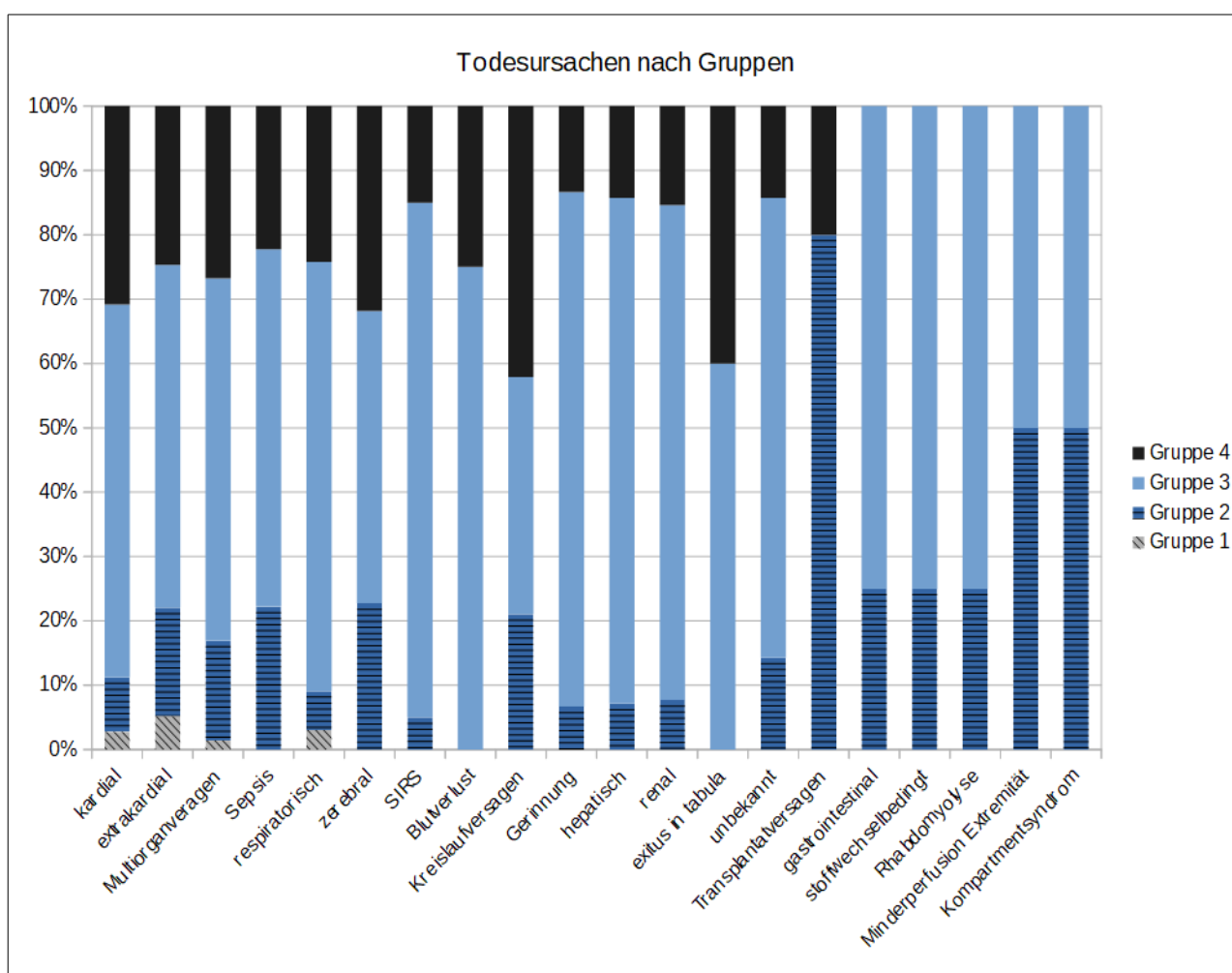


Abbildung 13: Anteilige Darstellung der Gruppen an den Todesursachen

Weiterhin wurden, aufgrund der höheren, repräsentativeren Fallzahlen, die häufigsten Todesursachen der Gruppen 3 und 4 im Folgenden gegenübergestellt.

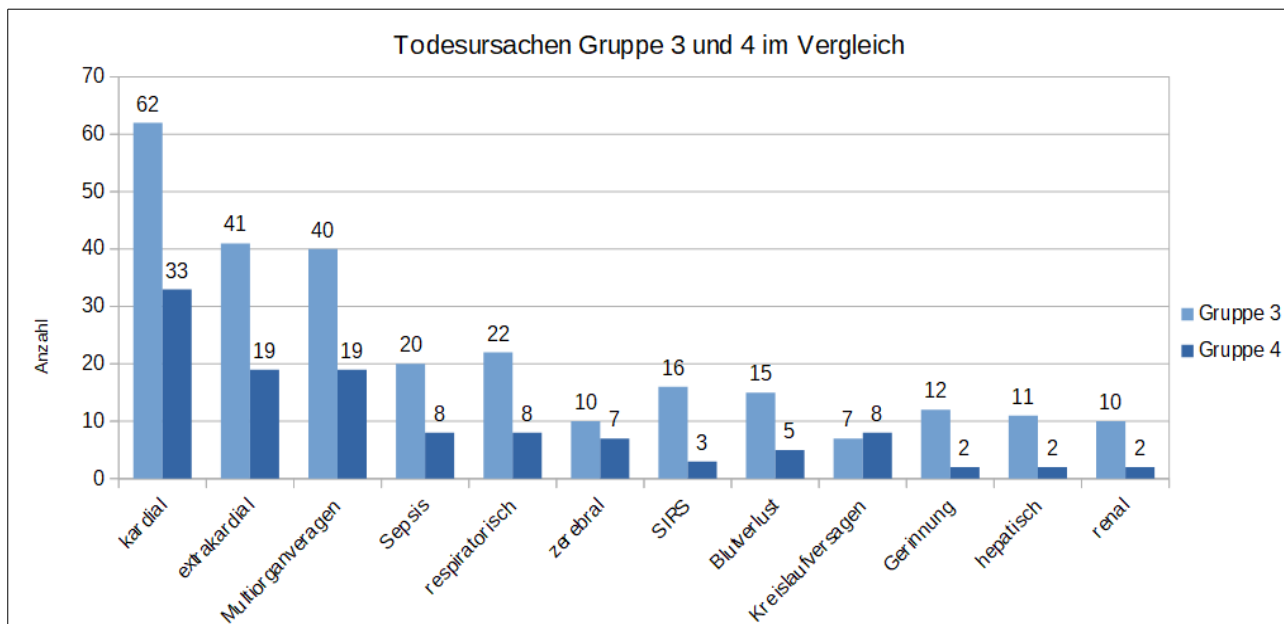


Abbildung 14: Todesursachen der Gruppen 3 und 4 im absoluten Vergleich

3.4.4 Komplikationen

Die Betrachtung der aufgetretenen Komplikationen bei Patienten mit ECLS-Behandlung können Aufschluss über mögliche kritische Organsysteme und -funktionen geben, auf denen das Augenmerk in der Verlaufskontrolle liegen sollte.

Die Häufungen der dokumentierten Komplikationen können der folgenden Tabelle entnommen werden.

KOMPLIKATIONEN	n
Blutung	115
Perikardtamponade	33
kardiogener Schock/Herzstillstand /Herzinsuffizienz	27
Sepsis	11
Pneumonie	11
respiratorische Insuffizienz	10
Gefäßverschluss	9
Rhythmusstörungen	9
Wundinfektion	8
renale Komplikationen	7
Gerinnungsstörungen	6
SIRS	4
Leberinsuffizienz	4
Koma	2
Kreislaufversagen	1
LE	1

Tabelle 14: Komplikationen

Vor allem Blutungen sind eine häufige postoperative Komplikation, ebenso kommt es regelmäßig zur Perikardtampnade oder kardialen Folgen.

3.4.5 Re-Operationen

Infolge postoperativer Komplikationen ergibt sich häufig die Notwendigkeit eines erneuten operativen Vorgehens.

Die Betrachtung dieser Nachoperationen lässt, ebenso wie die der Komplikationen, darauf schließen, welcher Fokus in der Verlaufsbeobachtung der ECLS-Patienten wesentlich ist.

Entsprechend der bereits erwähnten Blutungskomplikationen, sind die zu erwartenden Eingriffe in direkter Konsequenz vor allem Hämatomausräumungen, Rethorakotomien, gefäßchirurgische Eingriffe sowie Blutstillung und Drainage.

Ebenso zählt die Perikardentlastung und kardiochirurgische Operationen wie der Herzklappenersatz, Übernähte und Bypassoperationen zu den häufigen Revisionseingriffen.

Eine Implantation, Revision oder Rekanülierung der extrakorporalen Membranoxygenation war in 15 Fällen nötig.

Die folgende Tabelle zeigt die dokumentierten Häufigkeiten der Re-OPs des Kollektivs.

NACHOPERATIONEN	n
Hämatomausräumung	69
Rethorakotomie	42
gefäßchirurgischer Eingriff	37
Perikardentlastung	29
Blutstillung	25
Drainage	20
Kardiochirurgische OP: Klappenersatz /Übernaht /Bypass	16
ECLS Implantation /Revision /Rekanülierung	15
Implantation Assist Device	8
VAC	8
Transplantation Herz	5
Explantation Assist Device	4
Wunddebridement	4
Reanimation	3

Tabelle 15: Nachoperationen

3.5 Laborparameter

Die Beobachtung von Laborparametern als mögliche prädiktive Faktoren ist von wesentlicher Bedeutung.

Um zu prüfen, ob anhand gewisser Blutwerte der klinische Verlauf speziell bei Patienten mit ECLS-Behandlung bereits frühzeitig deutlich wird, oder erweiterte therapeutische Maßnahmen indiziert sein können, wurden die präoperativen sowie 24 und 72 Stunden postoperativ abgenommenen Laborwerte tabellarisch gesammelt.

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Überlebens oder Versterbens in einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen gegenübergestellt, um eventuell signifikante Unterschiede in den laborchemischen Verläufen aufzuzeigen.

Diese können als Ursache verstanden werden, die den letalen Verlauf bei den betroffenen Patienten mehr oder weniger maßgeblich bedingt, aber auch als frühes Zeichen eines bereits eingesetzten multifaktoriell bedingt ungünstigen Verlaufs, dem mit intensivmedizinischen Maßnahmen möglicherweise entgegenzuwirken wäre. Parameter zur spezifischen Verlaufsbeurteilung sind in jedem Fall ein wesentlicher Zugewinn im Umgang mit den komplexen Krankheitsbildern, die unter Einsatz der ECLS behandelt werden.

Bei 95 Patienten waren die Laborwerte größtenteils aus Verlegungsgründen im System nicht zugänglich und daher nicht zu erheben, die Gesamtzahl der Patienten in dieser Beobachtung liegt daher bei 199.

Die nachfolgenden Laborwerttabellen zeigen den Mittelwert mit Standardabweichung sowie den Median zu den drei gemessenen Zeitpunkten für die nach 30 Tagen Verstorbenen im Vergleich mit den Überlebenden. Zusätzlich wird jeweils vermerkt, wie häufig bei den 199 hinsichtlich des Labors beobachteten Patienten ein einzelner Wert nicht dokumentiert beziehungsweise nicht abgenommen wurde. Ebenso ist aufgeführt, wie viele Patienten zu diesem Messzeitpunkt schon verstorben sind und daher kein Laborwert vorhanden ist („post mortem“).

3.5.1 Harnstoff

Der Referenzbereich von Harnstoff liegt bei 17-49 mg/dl.

Die statistische Analyse ergibt für den 24 Stunden postoperativen Wert einen signifikanten Unterschied mit $p=0,029$

	Harnstoff in mg/dl			Überlebt		
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	177,1	67,1	69,6	63,2	61,3	73,6
SD	902,2	29,3	29,4	45,5	36,7	36,0
Median	53,0	64,0	64,5	51,0	54,0	66,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	34	3	2	27	2	1
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 16: Gegenüberstellung des Harnstoffs im Verlauf

3.5.2 Kreatinin im Serum

Kreatinin im Serum hat einen Referenzbereich von 0,5-1,2 mg/dl (dieser ist auch abhängig vom Geschlecht, wonach in dieser Untersuchung hinsichtlich der Geschlechterverteilung jedoch nicht mehr speziell differenziert wurde)

Der Unterschied zwischen den 24 Stunden postoperativen Werten zeigt sich bei den überlebenden Patienten signifikant niedriger mit $p=0,010$.

	Kreatinin (Serum) in mg/dl			Überlebt		
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	2,3	2,4	3,4	1,7	1,6	1,5
SD	4,6	6,5	13,8	1,1	0,7	0,7
Median	1,6	1,7	1,5	1,3	1,4	1,5
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	30	3	2	26	2	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 17: Gegenüberstellung des Kreatinins im Verlauf

3.5.3 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein mit einem Referenzbereich $< 0,5$ mg/dl zeigt zu keinem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied.

	CRP in mg/dl					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	6,1	6,7	15,6	4,3	6,6	14,7
SD	6,6	6,1	7,8	5,2	4,9	8,6
Median	4,0	4,4	15,1	2,0	6,0	14,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	38	6	2	27	4	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 18: Gegenüberstellung des CRPs im Verlauf

3.5.4 Bilirubin Gesamt

Der Referenzbereich des Gesamt-Bilirubins liegt bei $< 1,2$ mg/dl.

Zu allen drei gemessenen Zeitpunkten zeigt der Wert nach statistischer Analyse einen signifikant höheren Wert bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden.

Die Laborwertdifferenzen sind präoperativ bei $p=0,008$ sowie nach 24 Stunden postoperativ mit $p=0,012$ signifikant, nach 72 Stunden postoperativ mit $p=0,000$ hoch signifikant unterschiedlich.

	Bilirubin gesamt in mg/dl					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	2,4	3,9	5,6	1,4	2,9	3,4
SD	2,4	3,1	4,5	1,1	1,9	3,4
Median	1,5	3,2	4,5	1,2	2,4	1,9
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	40	8	3	29	3	3
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 19: Gegenüberstellung des Bilirubin.Gesamtwertes im Verlauf

3.5.5 GOT

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase GOT (=AST= Aspartat-Amino-Transferase) hat einen Referenzbereich für Männer von < 49 und für Frauen von < 34 U/l.

Der Wert zeigt einen signifikanten Unterschied zu allen drei laborchemisch gemessenen Zeitpunkten, präoperativ mit $p=0,005$, 24 Stunden postoperativ mit $p=0,000$ und 72 Stunden postoperativ mit $p=0,038$. Dabei ist die GOT bei den Überlebenden wesentlich niedriger als bei den Verstorbenen.

	GOT in U/l					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	828,6	1.563,0	987,2	335,8	595,2	442,2
SD	2.071,6	3.027,3	1.973,2	1.007,2	1.259,4	762,1
Median	160,0	442,5	342,0	75,0	159,0	140,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	38	27	30	30	19	43
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 20: Gegenüberstellung der GOT im Verlauf

3.5.6 CK Gesamt und CK MB Masse

Der Referenzbereich des Gesamtwertes der Creatinkinase (CK Gesamt) liegt bei < 169 beziehungsweise 189 U/l abhängig des Geschlechts (wobei hier hinsichtlich der Geschlechterverteilung nicht mehr speziell differenziert wurde).

Der Laborparameter zeigt in der statistischen Analyse zu allen gemessenen Zeitpunkten einen signifikanten Unterschied, die Werte der verstorbenen Patienten sind wesentlich höher. Präoperativ ist die Signifikanz mit $p=0,043$ nachzuweisen, 24 Stunden postoperativ mit $p=0,001$ und 72 Stunden postoperativ mit $p=0,008$.

	CK-gesamt in U/l					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	1.474,3	3.364,9	7.135,7	797,4	1.566,7	1.888,5
SD	2.600,8	7.033,6	15.413,2	1.711,5	2.950,5	4.286,1
Median	556,0	1.207,0	1.257,0	367,0	638,0	520,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	7	4	2	2	0	1
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 21: Gegenüberstellung des CK-Gesamtwertes im Verlauf

Die nachfolgende Graphik veranschaulicht die Differenz mit nachgewiesener Signifikanz zwischen den CK-Gesamt-Werten der nach 30 Tagen verstorbenen und überlebenden Patienten. Die höheren Werte zu allen drei Messzeitpunkten gehen mit einer erhöhten Letalität einher.

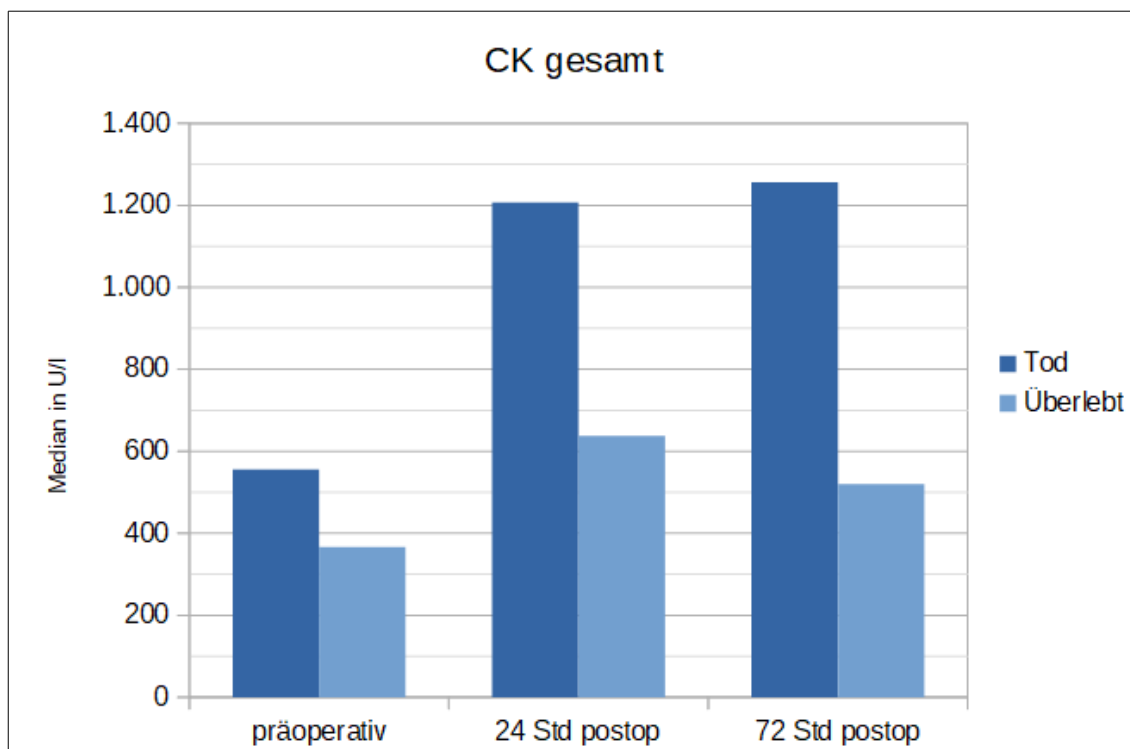


Abbildung 15: Graphische Darstellung der CK-Gesamtwerte im Vergleich

Das Isoenzym Creatinkinase Muscle-Brain (CK-MB) als herzspezifischer Marker hat einen Referenzbereich von < 4,9 bzw 6,2 U/l abhängig des Geschlechts.

Der Wert der CK-MB-Masse zeigt in der statistischen Analyse einen signifikanten Unterschied nach 24 Stunden postoperativ ($p=0,000$) ebenso wie nach 72 Stunden postoperativ ($p=0,007$), es wurden höhere Werte bei den letalen Verläufen gemessen.

	CK-MB-Masse (bis max300) in U/l					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	75,8	121,1	67,0	47,6	55,0	33,5
SD	88,7	126,7	80,1	63,0	77,4	97,4
Median	40,6	68,0	36,9	26,1	29,3	6,4
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	26	27	49	16	21	66
- post mortem	0	5	33	0	0	0

Tabelle 22: Gegenüberstellung der CK-MB-Masse im Verlauf

Die folgende Graphik veranschaulicht die signifikante Differenz im Median.

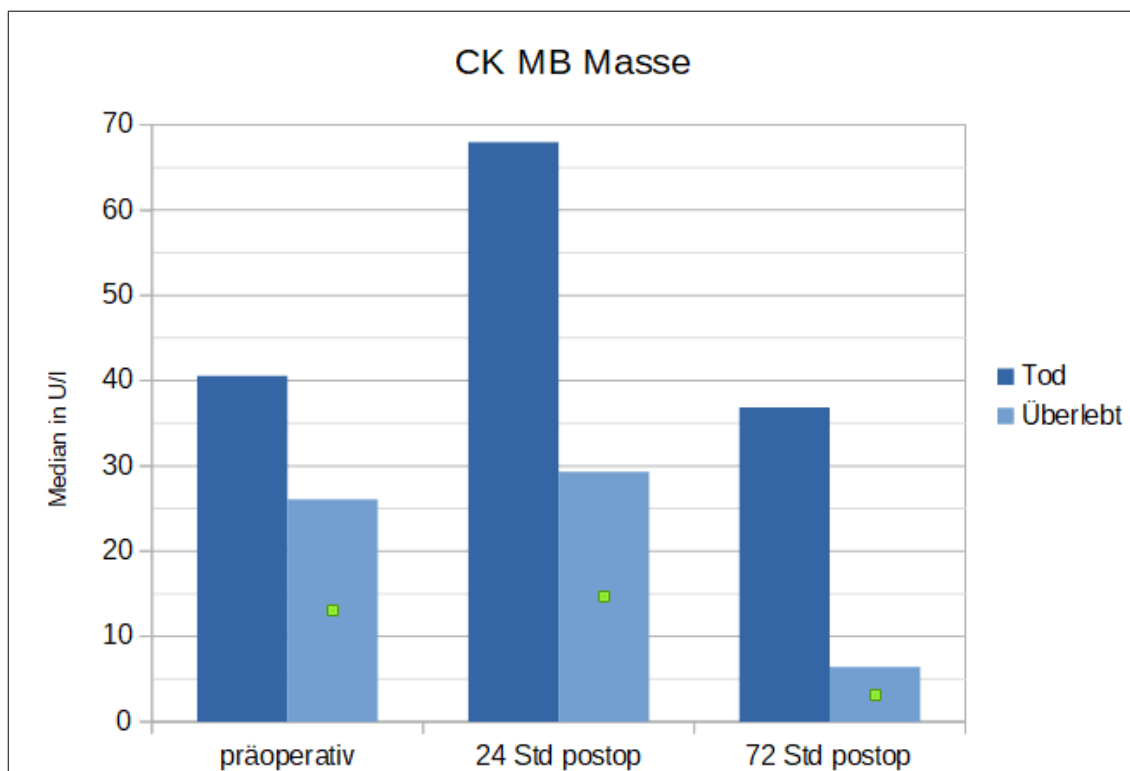


Abbildung 16: Graphische Darstellung der CK-MB-Masse im Vergleich

3.5.7 Leukozyten

	Leukozyten in G/l					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	14,2	11,6	15,9	13,2	13,4	16,2
SD	8,4	6,3	6,5	6,9	8,4	7,1
Median	12,0	10,1	16,0	11,2	11,9	15,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	11	3	2	6	0	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Leukozyten im Verlauf

Für die Leukozyten mit einem Referenzbereich von 4 - 10,4 G/l konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den nach 30 Tagen verstorbenen und überlebenden Patienten nachgewiesen werden.

3.5.8 Hämoglobin

Das Hämoglobin mit einem Referenzbereich zwischen 11,5 – 17,5 g/dl (auf die Geschlechterverteilung wurde keine Rücksicht genommen) erbrachte in der statistischen

Analyse zu keinem der gemessenen Zeitpunkte eine Signifikanz bezüglich der Wertedifferenz.

	Hb in g/dl					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	10,4	9,5	9,6	10,8	9,5	9,5
SD	2,3	1,4	1,1	2,5	1,3	0,8
Median	9,9	9,5	9,4	10,1	9,1	9,5
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	4	2	2	0	0	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 24: Gegenüberstellung des Hämoglobins im Verlauf

3.5.9 Thrombozyten

Der Referenzbereich für die Thrombozyten liegt bei 146 -391 G/l.

Statistisch konnte zu allen drei Messzeitpunkten eine signifikante Differenz zwischen den Werten der nach 30 Tagen verstorbenen und überlebenden Patienten nachgewiesen werden. Präoperativ gelang der Nachweis mit einem signifikanten $p=0,001$, 24 Stunden postoperativ mit $p=0,005$ und 72 Stunden postoperativ mit $p=0,017$. Dabei zeigten sich niedrigere Werte bei den letalen Fällen im Sinne eines thrombopenen Verlaufs.

	Thrombozyten in G/l					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	153,5	111,6	67,7	200,0	135,6	82,9
SD	80,0	43,9	24,7	99,3	57,6	38,6
Median	153,0	108,0	66,0	192,0	133,0	76,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	5	2	2	0	0	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 25: Gegenüberstellung der Thrombozyten im Verlauf

3.5.10 Quick

Für den Quick-Wert mit einem Referenzbereich von 70 – 130% wurde keine Signifikanz bezüglich der Gruppenwerte verzeichnet.

	Quick in %			Überlebt		
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	55,9	61,5	61,0	60,8	63,2	67,2
SD	24,6	17,7	21,5	23,3	19,4	19,3
Median	58,0	65,0	65,0	60,0	65,0	65,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	3	2	2	0	0	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 26: Gegenüberstellung des Quick-Wertes im Verlauf

3.5.11 aPTT

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit aPTT hat einen Referenzbereich von 22 – 34 Sekunden.

Statistisch konnte eine Differenz im präoperativen Laborwert als signifikant nachgewiesen werden ($p=0,025$). Die Dauer der Gerinnungsaktivierung war unter den im Verlauf versterbenden Patienten verlängert. Dies zeigt ein präoperativ erhöhtes Blutungsrisiko welches einen letalen Verlauf mitverursachen kann.

	aPTT in Sekunden			Überlebt		
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	55,6	40,2	41,6	45,9	40,1	42,2
SD	40,6	24,1	12,4	32,8	26,7	18,3
Median	38,0	33,0	40,0	34,0	31,0	39,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	3	2	2	1	0	0
- post mortem	0	7	37	0	0	0

Tabelle 27: Gegenüberstellung der aPTT im Verlauf

3.5.12 Fibrinogen

Für Fibrinogen liegt der Referenzbereich bei 200-450 mg/dl. Es konnte statistisch keine Signifikanz bezüglich der Wertedifferenz zwischen den 30-Tages-Überlebenden und -Verstorbenen nachgewiesen werden.

	Fibrinogen in mg/dl					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	276,1	286,1	352,6	308,7	298,2	388,0
SD	108,2	100,1	121,8	92,0	77,7	121,1
Median	271,5	266,0	351,0	294,5	291,0	372,0
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	26	25	33	20	18	36
- post mortem	0	6	36	0	0	0

Tabelle 28: Gegenüberstellung des Fibrinogens im Verlauf

3.5.13 Interleukin-6

Der Referenzbereich für Interleukin-6 liegt $< 5,9$ pg/ml.

Zu jedem gemessenen Zeitpunkt konnte in der statistischen Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den verglichenen Laborwerten ermittelt werden. Die Differenz zwischen den nach 30 Tagen überlebenden und den versterbenden Patienten wurde für die präoperative Messung mit $p=0,006$ und 24 Stunden postoperativ mit $p=0,027$ als signifikant, 72 Stunden postoperativ mit $p=0,000$ sogar als hochsignifikant verzeichnet.

Dabei wurden wesentlich höhere Werte bei den Patienten gemessen, welche einen letalen Verlauf nahmen.

	Interleukin-6 in pg/ml					
	Tod nach 30 d			Überlebt		
	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop	präoperativ	24 Std postop	72 Std postop
Mittelwert	7.308,2	2.094,7	387,7	636,6	475,9	100,8
SD	36.223,5	8.103,1	1.097,9	1.127,7	862,5	124,2
Median	444,0	323,0	129,5	125,0	262,0	60,6
Anzahl Patienten:						
- nicht dokumentiert	59	15	7	53	9	3
- post mortem	0	5	35	0	0	0

Tabelle 29: Gegenüberstellung des Interleukin-6-Wertes im Verlauf

Die Median-Werte, für welche eine Signifikanz nachgewiesen wurde, werden in der folgenden Graphik veranschaulicht.

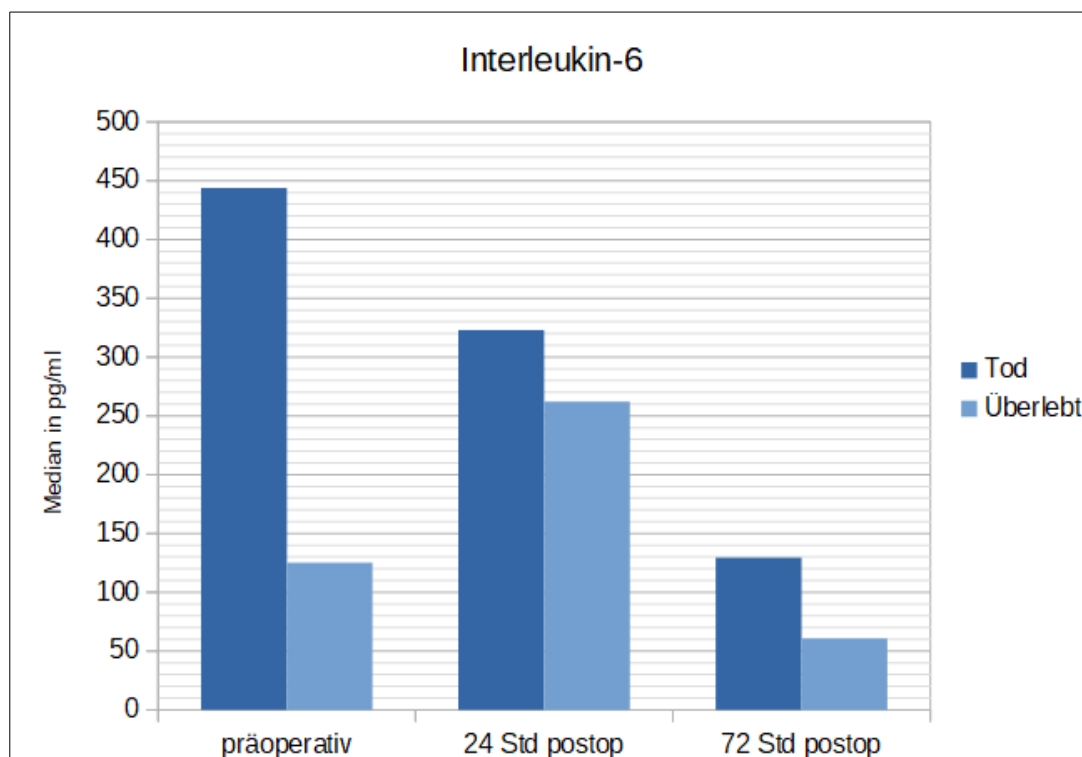


Abbildung 17: Graphische Darstellung des Interleukin-6-Wertes im Vergleich

3.6 Überlebenszeitanalysen

Das Überleben und Versterben des Patientenkollektivs wurde zu verschiedenen Zeitpunkten im Verlauf untersucht.

Es ergaben sich die tabellarisch dargestellten Daten:

	24 Stunden	48 Stunden	7 Tage	10 Tage	14 Tage	30 Tage	60 Tage	90 Tage	180 Tage	360 Tage
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Tod	46 15,6%	62 21,1%	92 31,3%	118 40,1%	135 45,9%	151 51,4%	167 56,8%	176 59,9%	181 61,6%	182 61,9%
Überleben	248 84,4%	232 78,9%	202 68,7%	176 59,9%	159 54,1%	143 48,6%	127 43,2%	118 40,1%	113 38,4%	112 38,1%

Tabelle 30: Überleben und Versterben des Kollektivs im Verlauf

Die Überlebenszeitanalysen werden im Folgenden jeweils anhand der Daten nach 48 Stunden sowie 10, 30 und 90 Tagen beobachtet.

3.6.1 Überleben nach Geschlecht

Das Überleben der Patienten im Kollektiv wurde auf Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht untersucht.

Der nachfolgenden Tabelle kann entnommen werden, wie viele Patienten der beiden Geschlechter zu welchem Zeitpunkt jeweils überlebten beziehungsweise verstarben.

	Tod in 48 Std		Tod in 10 d		Tod in 30 d		Tod in 90 d		Gesamtanzahl Patienten
	n		n		n		n		
m	45	21,7%	86	41,5%	114	55,1%	131	63,3%	207
w	17	19,5%	32	36,8%	37	42,5%	45	51,7%	87
Gesamt verstorben	62	21,1%	118	40,1%	151	51,4%	176	59,9%	294

Tabelle 31: Überleben bezüglich des Geschlechts

Zur Veranschaulichung der Daten wird das Überleben zusätzlich in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

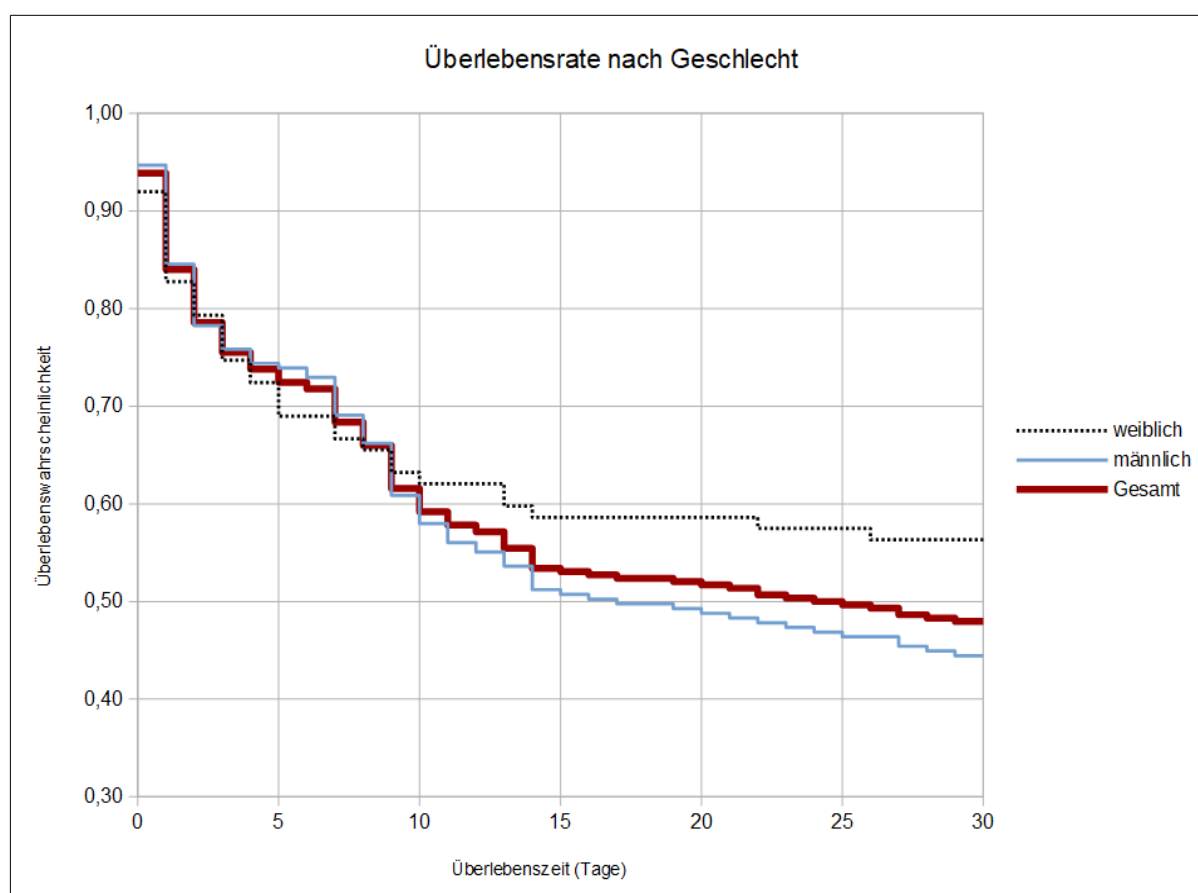


Abbildung 18: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Geschlecht

Bei der statistischen Analyse zeigt sich in Bezug auf das Geschlecht beim 30 Tage Überleben ein knapp signifikanter Unterschied mit $p=0,050$ zum Vorteil der Frauen.

Zu den weiteren Beobachtungszeitpunkten war keine Signifikanz nachweisbar.

3.6.2 Überleben in den Gruppen

Weiterhin wurde das Überleben in den verschiedenen Gruppen tabellarisch gegenübergestellt.

	Tod in 48 Std		Tod in 10 d		Tod in 30 d		Tod in 90 d		Gesamtanzahl Patienten
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Gruppe 1	2	9,1%	4	18,2%	6	27,3%	7	31,8%	22
Gruppe 2	5	13,2%	12	31,6%	15	39,5%	20	52,6%	38
Gruppe 3	28	18,5%	62	41,1%	84	55,6%	101	66,9%	151
Gruppe 4	27	32,5%	40	48,2%	46	55,4%	48	57,8%	83
Gesamt verstorben	62	21,1%	118	40,1%	151	51,4%	176	59,9%	294

Tabelle 32: Überleben in den jeweiligen Gruppen

Zusätzlich wurde das 30-Tage-Überleben mittels Kaplan.Meier-Kurve dargestellt.

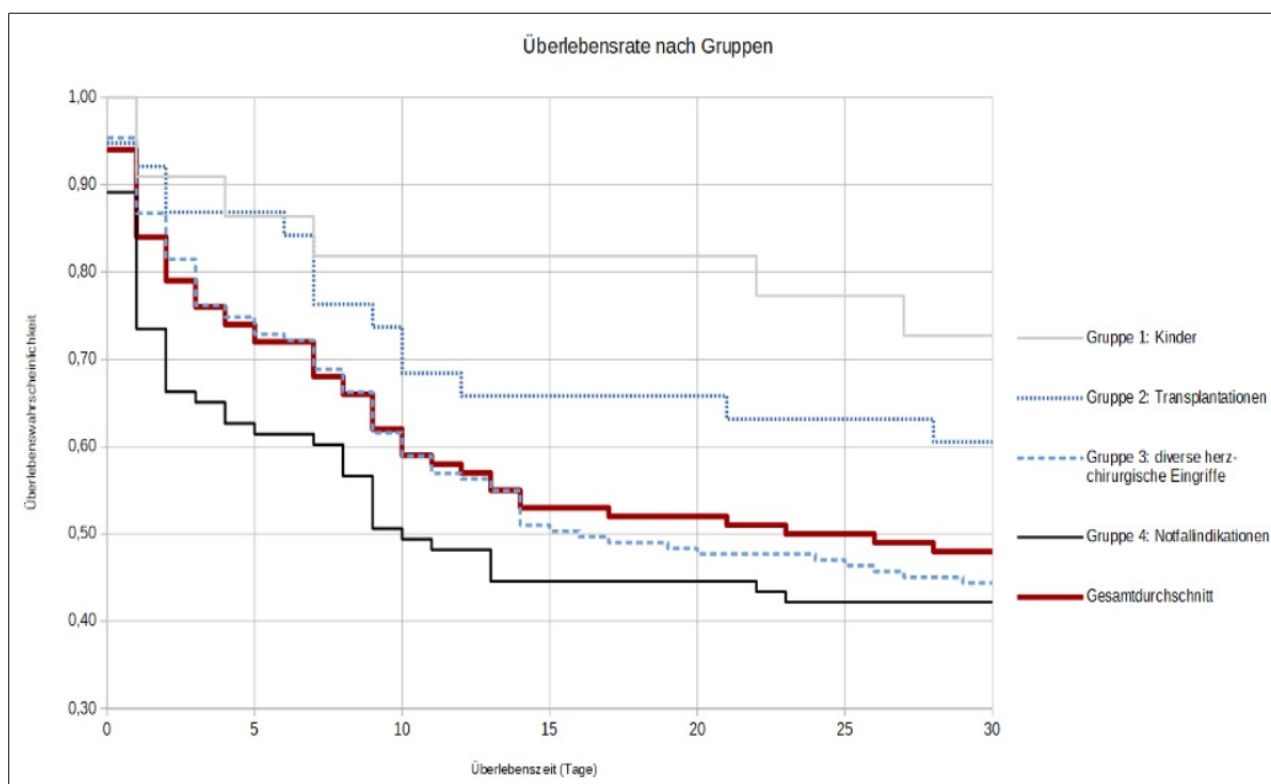


Abbildung 19: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in den einzelnen Gruppen

Um einen Unterschied in Bezug auf das Überleben in den verschiedenen Gruppen nachzuweisen, wurde eine Berechnung mittels Kruskal-Wallis-Test durchgeführt. Diese ergab zu allen 4 Beobachtungszeitpunkten einen signifikanten Unterschied (48 Stunden postoperativ $p=0,015$, 10 Tage postoperativ $p=0,049$, 30 Tage postoperativ $p=0,031$, 90 Tage postoperativ $p=0,011$).

Weiterhin wurde ein paarweiser Vergleich vorgenommen, um die einzelnen Gruppen gegenüberzustellen und so Unterschiede im Überleben aufzeigen zu können.

Es ergab sich eine signifikante Differenz bei Gruppe 1 und 3 nach 10 Tagen ($p=0,040$), 30 Tagen ($p=0,013$) sowie 90 Tagen ($p=0,002$).

Ebenso zwischen Gruppe 1 und 4 nach 48 Stunden ($p=0,030$), 10 Tagen ($p=0,012$), 30 Tagen ($p=0,019$) sowie 90 Tagen ($p=0,031$).

In all diesen Gegenüberstellungen wurde zusammenfassend eine signifikant höhere Überlebenschance der Gruppe 1 nachgewiesen.

Zuletzt ließ sich ein signifikanter Unterschied im Überleben nach 48 Stunden zwischen Gruppe 2 und 4 ($p=0,026$), außerdem auch zwischen Gruppe 3 und 4 ($p=0,016$) nachweisen. Dabei hatte die Gruppe 4 nach 48 Stunden nachweisbar die geringste Überlebenschance.

Zwischen Gruppe 2 und 3 ergab sich kein signifikanter Unterschied.

3.6.3 Überleben nach Herztransplantationen

Die Herztransplantierten als Teilmenge der Gruppe 2 wurden im Einzelnen betrachtet um einen möglichen Unterschied im Überleben zu eruieren.

Hierzu wurden unter den 38 Patienten aus Gruppe 2 differenziert, wie viele Herz-, Lungen- und kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen durchgeführt wurden. Im Weiteren wurde verfolgt, wie sich das Überleben dieser Teilgruppen im Verlauf verändert und ob sich eventuelle Überlebensvorteile nach einzelnen Eingriffen ergeben.

Die nachfolgende Tabelle illustriert die gesammelten Daten.

	Tod in 48 Std		Tod in 10 d		Tod in 30 d		Tod in 90 d		Gesamtanzahl	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe 2 (Transplantationen)	5	13,2%	12	31,6%	15	39,5%	20	52,6%	38	100%
davon:										
- nur Herztransplantation	4	16,0%	10	40,0%	12	48,0%	17	68,0%	25	100%
- nur Lungentransplantation	0	0,0%	0	0,0%	1	10,0%	1	10,0%	10	100%
- Herz und Lunge	1	33,3%	2	66,7%	2	66,7%	2	66,7%	3	100%
Gesamt verstorben (alle Gruppen)	62	21,1%	118	40,1%	151	51,4%	176	59,9%	294	100%

Tabelle 33: Überleben Transplantierter

Bei dieser Betrachtung ist es relevant die Untergruppe der „nur Lungentransplantierten“ zu diskutieren, welche zum Schutz des Spenderorgans vor hohen Beatmungsdrücken im Allgemeinen von einer ECMO profitieren (Jaksch and Hoetzenecker 2020). Es handelt sich in unserem Kollektiv dabei um 10 Patienten mit Lungentransplantation und

zusätzlichem herzchirurgischem Eingriff, beispielsweise im Rahmen eines Cor pulmonale bei Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf durch die Grunderkrankung mit konsekutiver, sekundärer Herzklappeninsuffizienz. Hierbei zeigt sich erwartungsgemäß eine vergleichsweise sehr gute Überlebensrate der lungentransplantierten Patienten trotz zusätzlichem herzchirurgischem Eingriff. Dies ist auf die bekanntermaßen deutlich besseren Überlebenszahlen lungentransplantierten Patienten zurückzuführen, mit einem 1-Jahres-Überleben von >90 % (Eurotransplant).

Weiterführend wurde in einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve die Teilgruppe der Herztransplantierten der Gruppe 2 sowie dem Gesamtdurchschnitt gegenübergestellt

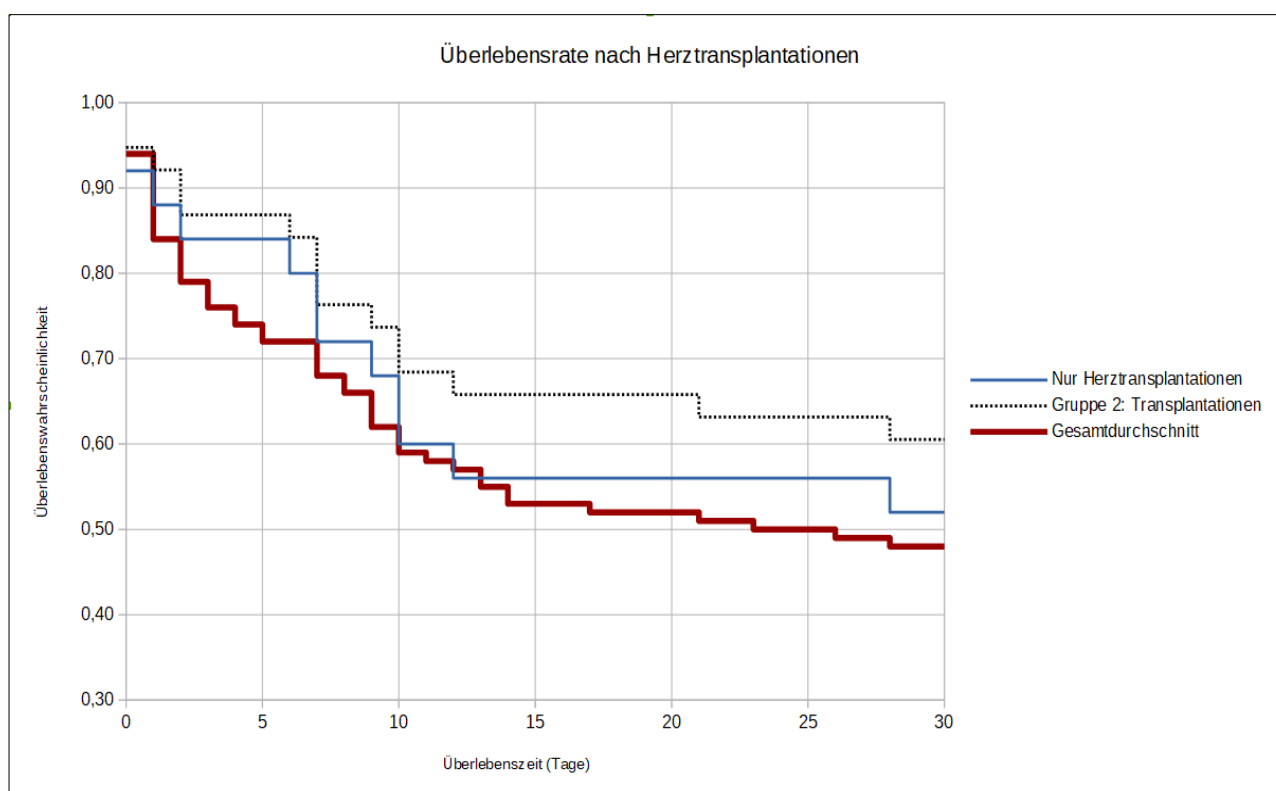


Abbildung 20: Überlebenszeitanalyse Herztransplantierten nach Kaplan-Meier im Vergleich

Das Überleben nach Herztransplantationen erwies sich nach Durchführung des Mann-Whitney-U-Tests als nicht signifikant verschieden, dabei könnte jedoch auch die relativ niedrige Fallzahl eine Rolle spielen.

3.6.4 Überleben in Gruppe 3

Im Speziellen wurde das Überleben der Gruppe 3 betrachtet.

Diese enthält ein Kollektiv von 151 Patienten, welches unterschiedlichsten herzchirurgischen Eingriffen unterzogen wurde.

Es handelt sich dabei um: Klappenersatz oder -rekonstruktion, Aortenersatz, Bypass, Septumdefekt und sonstige Eingriffe.

Dabei haben 69 Patienten in der primären OP, nach welcher der ECLS-Einsatz erfolgte, nur einen Eingriff erhalten. Bei 82 Patienten wurde im Zuge der ersten Operation ein Kombinationseingriff durchgeführt.

Die nachfolgende Tabelle gibt wieder, wie sich das Überleben der Patienten mit nur einem Eingriff im Rahmen der primären Operation von dem Überleben derer unterscheidet, die primär einem Kombinationseingriff unterzogen wurden.

	Tod in 48 Std		Tod in 10 d		Tod in 30 d		Tod in 90 d		Gesamtanzahl	
	n		n		n		n		n	
Gruppe 3	28	18,5%	62	41,1%	84	55,6%	101	66,9%	151	100%
davon:										
- nur ein Eingriff	9	13,0%	28	40,6%	37	53,6%	46	66,7%	69	100%
- Kombinationseingriff	19	23,2%	34	41,5%	47	57,3%	55	67,1%	82	100%

Tabelle 34: Überleben nach primärem Kombinationseingriff verglichen mit einem einzigen Eingriff in Gruppe 3

Der Anteil der Verstorbenen unterschied sich insgesamt zu keinem Zeitpunkt signifikant, es ergab sich jedoch eine tendenziell höhere Sterblichkeit der Patienten mit Kombinationseingriff innerhalb der ersten 48 Stunden verglichen mit den Patienten welche nur einen primären Eingriff benötigten (n.s.).

Der Anteil der Todesfälle in Gruppe 3 beträgt nach 30 Tagen mit 55,6% etwas mehr als der des Gesamtkollektivs mit 51,4%.

Jedoch wäre dahingehend in Betracht zu ziehen, dass das Kollektiv von Gruppe 3 aufgrund eines allgemein schlechteren sowie insbesondere arteriosklerotisch vermehrt belasteten Grundzustands (Bypasspflichtigkeit, Herzklappensklerose etc.) eventuell eine generell höhere Wahrscheinlichkeit haben kann innerhalb der folgenden 90 Tage an mit diesem Risikozustand einhergehenden Begleiterkrankungen wie beispielsweise dem Schlaganfall oder Myokardinfarkt zu versterben.

Im Folgenden wurden noch die einzelnen Eingriffe und das 30-Tages-Versterben in Absolutzahlen betrachtet.

	n	Tod in 30 d
Klappenersatz/-rekonstruktion	107	60
Bypass	66	31
Sonstige	60	34
Aortenersatz	42	26
Septumdefekt	12	6

Tabelle 35: Versterben in Relation zu den einzelnen Eingriffen innerhalb der Gruppe 3

Die Letalität der einzelner Eingriffe ist statistisch nicht sinnvoll beurteilbar, da es sich vielfach um Kombinationseingriffe handelte und so das jeweilige Risiko der einzelnen Eingriffe nicht mehr zu differenzieren ist.

Zudem muss bedacht werden, dass die einzelnen Eingriffe an und für sich bereits wesentliche Unterschiede in Komplexität und OP-Risiko aufweisen.

3.6.5 Überleben mit Risikofaktoren

Die erhobenen Daten bezüglich der Risikofaktoren des Patientenkollektivs wurden hinsichtlich des Überlebens zu den unterschiedlichen Beobachtungszeitpunkten hin betrachtet. Es ist von einer unvollständigen Dokumentationslage auszugehen.

Die Letalität einzelner Risikofaktoren ist daher und auch aufgrund der vielfachen Mehrfachnennungen nicht sinnvoll statistisch zu bewerten, jedoch können die Daten der folgenden Tabelle Auskunft über eine zentrale Tendenz geben.

	Lipide / Cholesterin	Diabetes	Nikotin	Adipositas	psychotrop	Depression	Hyperthyreose	Hyperurikämie	Alkohol
Gesamtanzahl	79	42	41	30	19	18	18	9	4
Tod in 48 Std	9	3	9	8	0	1	5	0	1
Tod in 10 d	29	16	21	16	4	5	8	2	2
Tod in 30 d	41	24	25	21	5	8	9	4	3
Tod in 90 d	52	27	30	24	7	12	13	5	3

Tabelle 36: Überleben bezüglich Risikofaktoren

3.6.6 Überleben nach Diagnosen

Die dokumentierten Diagnosen des Kollektivs wurden ebenfalls auf das Überleben im Verlauf hin untersucht.

Der Tabelle sind die Todesfälle zu vier Beobachtungszeiträumen hin, nach den Diagnosen sortiert, zu entnehmen.

Auch hierbei sind Mehrfachnennungen möglich weshalb die statistische Signifikanzbewertung einzelner Diagnosen und des konsekutiven Überlebens oder Versterbens hin nicht sinnvoll durchzuführen ist.

Es bleibt daher bei einer deskriptiven Darstellung des Überlebens im Verlauf.

DIAGNOSE	n	Tod in 48 Std	Tod in 10 d	Tod in 30 d	Tod in 90 d
Hypertonie	118	22	50	66	81
Klappenvitium	114	22	45	64	74
KHK / AP / ischämische Kardiomyopathie	114	23	46	61	79
Herzinsuffizienz	79	14	29	42	52
Rhythmusstörung	72	12	29	43	52
Niereninsuffizienz	59	6	20	27	34
kardiogener Schock	51	18	27	31	33
pulmonale Hypertonie	47	8	20	27	29
respiratorische Grunderkrankung	44	6	17	22	24
MI akut	43	12	21	25	27
dilatative Kardiomyopathie	40	2	11	15	22
Aortenaneurysma /-Dissektion	40	14	21	26	28
Myokarditis / Endokarditis	32	7	15	20	21
COPD	20	2	8	10	12
Septumdefekt	16	4	7	8	8
pAVK	13	0	6	6	10
kardiale Fehlbildungen	13	2	3	5	6
Sonstiges	13	0	5	7	7
Stenose Aortenklappe / Carotis	12	0	4	4	7
Herzstillstand	10	2	5	5	5
Thrombembolisches Ereignis	9	4	7	7	7
Lungenembolie	6	3	5	6	6
Transplantatversagen	1	0	0	0	0

Tabelle 37: Überleben bezüglich der Diagnosen

Nachfolgend sind die Daten graphisch darstellt, in der Legende sortiert nach der Häufigkeit der jeweiligen Diagnosen (n) entsprechend der obigen Tabelle.

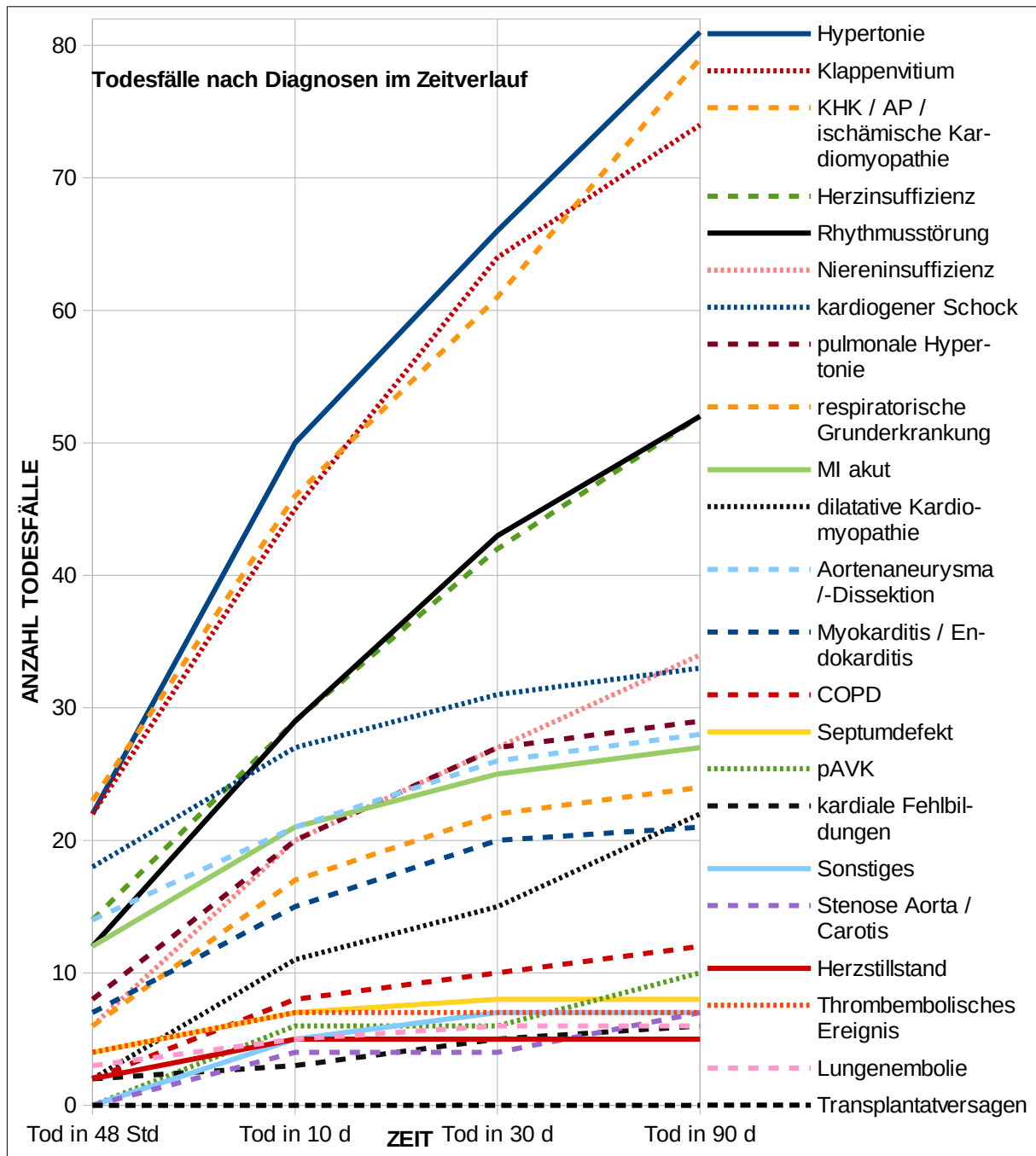


Abbildung 21: Graphische Darstellung der Todesfälle nach Diagnosen im Zeitverlauf

Anhand der Steigung des Graphen ist es (nicht zeitlich proportional aber dennoch) möglich zu interpretieren, welche Diagnosen im Zeitverlauf eher früher oder später zu Todesfällen führen.

So ist beispielsweise erkennbar, dass Hypertonie und Klappenvitien nach 30 Tagen eine vergleichbare Anzahl Todesfälle verzeichnen, die Hypertonie jedoch im weiteren Verlauf mit größerer Steigung als die Klappenvitien fortläuft und im Zuge dessen nach 90 Tagen die höhere Letalität aufweist.

Der kardiogene Schock hingegen führt in den ersten 48 Stunden bereits zum wesentlichen Anteil zum Tode, die Anzahl steigt in den nächsten 10 Tagen noch langsam, woraufhin die Steigung sich auf ein Minimum reduziert.

3.6.7 Überleben in Bezug auf Dringlichkeit

Die Dringlichkeit des primären Eingriffs wurde ebenso auf einen Unterschied im Überleben der Patienten hin untersucht.

Der Verlauf der hinsichtlich Dringlichkeit dokumentierten 292 Patienten ergibt sich aus der nachfolgenden Tabelle (in zwei Fällen des Kollektivs wurden keine Daten erfasst).

DRINGLICHKEIT	Tod in 48 Std		Tod in 10 d		Tod in 30 d		Tod in 90 d		Indikationen gesamt	
	n		n		n		n		n	
A – elektiv	15	16,0%	33	35,1%	46	48,9%	53	56,4%	94	100%
B – dringlich	3	7,0%	16	37,2%	20	46,5%	27	62,8%	43	100%
C – Notfall	27	23,1%	47	40,2%	60	51,3%	69	59,0%	117	100%
D – ultima ratio	17	44,7%	22	57,9%	25	65,8%	25	65,8%	38	100%
GESAMT	62	21,1%	118	40,1%	151	51,4%	174	59,9%	292	100%

Tabelle 38: Überleben in Bezug auf die Dringlichkeit des primären Eingriffs

Statistisch betrachtet ergab sich ein signifikanter Unterschied im 48 Stunden- Überleben der Patienten von Gruppe D verglichen mit jeder anderen Gruppe (A mit D $p=0,001$, B mit D $p=0,000$, C mit D $p=0,010$) sowie zwischen Gruppe B und C ($p=0,021$). Dabei hat Gruppe D (ultima ratio) in den ersten Stunden postoperativ nachweislich eine wesentlich geringere Überlebenschance als alle anderen Dringlichkeiten.

Außerdem erwies sich zwischen Gruppe A und D auch nach 10 Tagen ein signifikanter Unterschied in Bezug auf das Überleben ($p=0,017$).

Zu späteren Zeitpunkten war keine signifikante Differenz in Bezug auf die Dringlichkeit des Eingriffs zu verzeichnen.

Die auffallend niedrigere Überlebensrate der Patienten in Gruppe D also mit der höchsten Dringlichkeit im Sinne einer ECLS-Implantation als ultima ratio ist bereits Begründung in sich. Das hier betrachtete Patientengut hat, bei infauster Prognose ohne den Versuch einer ECLS-Behandlung, auch mit diesen eher ungünstigen Bedingungen. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb kurzer Zeit zu versterben ist dementsprechend höher.

3.6.8 Überleben nach Alter

Um das Überleben der Patienten nach dem Alter zu analysieren, wurde das Kollektiv orientierend in zwei Altersgruppen unterteilt:

Zum einen diejenigen Adulten unter 60 Jahre (n=137), zum anderen die Patienten mit 60 Jahren oder mehr (n=135).

(Die Kinder wurden in diese Betrachtung nicht einbezogen, da auf sie im Rahmen von Gruppe 1 bereits isoliert eingegangen wurde.)

Tabellarisch wird das Überleben und Versterben der beiden Altersgruppen im Verlauf dargestellt.

	Tod in 48 Std		Tod in 10 d		Tod in 30 d		Tod in 90 d		Gesamtanzahl	
	n	%	n	%	n	%	n	%	Patienten	%
Adult <60 Jahre	29	21,2%	56	40,9%	70	51,1%	79	57,7%	137	100%
60 plus	31	23,0%	58	43,0%	75	55,6%	90	66,7%	135	100%
Gesamt adult	60	22,1%	114	41,9%	145	53,3%	169	62,1%	272	100%

Tabelle 39: Überleben bezüglich des Alters

Weiterhin wurde eine Kaplan-Meier-Überlebenskurve zur Gegenüberstellung der Altersgruppen erstellt.

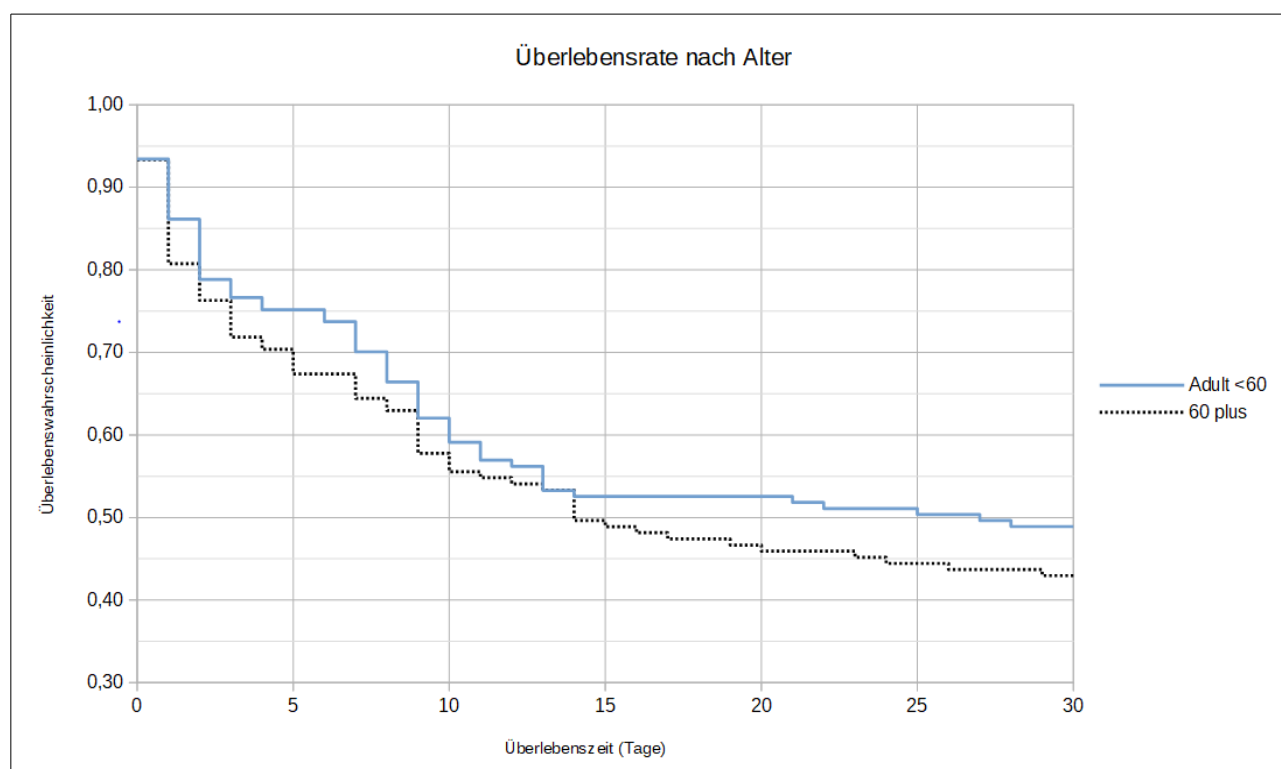


Abbildung 22: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier in Bezug auf das Alter

In Bezug auf das Alter der Patienten ergab sich kein signifikanter Überlebensvorteil für eine der beiden Altersgruppen, weder bei der Betrachtung der unter/über 60 Jährigen, noch bei einem ebenfalls untersuchten Cutoff von 70 Jahren.

Es bleibt im Hinblick auf das Patientenalter zu beachten, dass es präoperativ bereits zu einer gewissen Vorselektion kommt. Insgesamt ist die Indikation herzchirurgischer Eingriffe bei Patienten über 70 Jahren zurückhaltend zu stellen, während sie bei Patienten jenseits der 80 Jahre zunehmend restriktiver gehandhabt wird. In diesem Sinne ist davon auszugehen, dass besonders instabile, vorbelastete Patienten in höherem Alter kaum mehr einer operativen Therapie zugeführt werden können und das hier betrachtete Kollektiv somit bereits aus den präselektierten, stabileren Patienten mit konsekutiv günstiger zu erwartenden Verläufen besteht.

3.6.9 Überleben in Bezug auf den Einsatz kardialer Unterstützungssysteme: IABP, Schrittmacherstimulation, Novacor/VAD

Im folgenden wurde das Überleben der Patienten mit den kreislaufunterstützenden Systemen IABP, Schrittmacherstimulation und Novacor/VAD tabellarisch betrachtet.

	Gesamtanzahl	Todesfälle in 30 Tagen
IABP	74	34 (45,9 %)
Schrittmacher	161	82 (50,9 %)
NOVACOR/VAD	118	62 (52,5 %)

Tabelle 40: Überleben mit kardialem Unterstützungssystem

Die 30-Tage-Überlebensrate betrug bei den Patienten mit intraaortaler Ballonpumpe 54,1% während die Überlebenswahrscheinlichkeit für diesen Zeitraum beim Gesamtkollektiv lediglich 48,6% beträgt. Diese Differenz erwies sich (bei relativ niedrigerer Fallzahl) jedoch nur bedingt als signifikant, ein statistisch nachweislicher Vorteil der IABP besteht lediglich nach 48 Stunden postoperativ ($p=0,008$).

Ebenso bei der Kreislaufunterstützung mittels Novacor/VAD ist der einzig statistisch signifikante Vorteil des Systems nach 48 Stunden postoperativ nachweisbar mit $p=0,004$, das 30Tages-Überleben unterscheidet sich nicht signifikant.

Bei Betrachtung der Schrittmacherunterstützung zeigen sich hingegen bei einer höheren Fallzahl von 161 Patienten innerhalb von 30 Tagen 82 Todesfälle entsprechend 50,9%. Dieser Unterschied im Überleben der Patienten mit Herzschrittmacher konnte als signifikant nachgewiesen: nach 48 Stunden postoperativ ($p=0,000$) und nach 10 Tagen ($p=0,000$) sowie 30 Tagen ($p=0,014$). Die zusätzliche Versorgung der ECLS-Patienten mit einem Schrittmachersystem erwies sich also als Überlebensvorteil.

Das Überleben mit kardialen Unterstützungssystemen wird im Folgenden in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

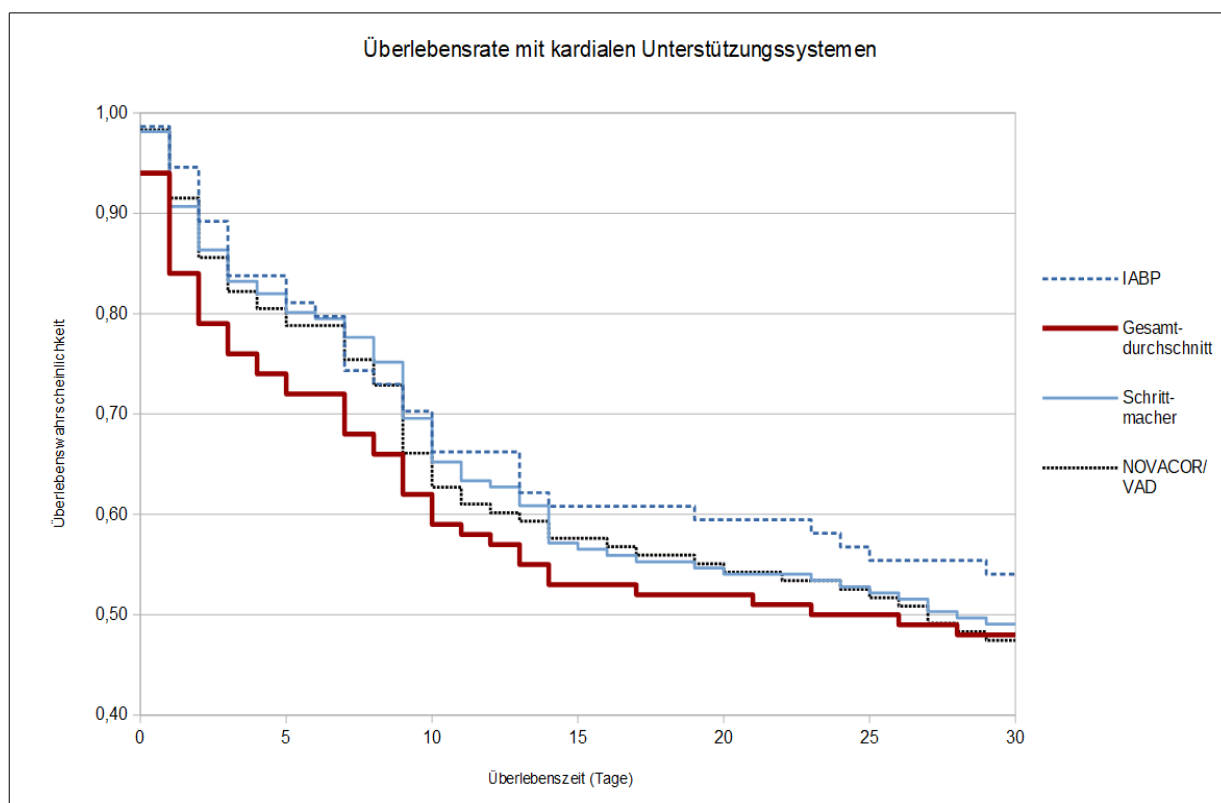


Abbildung 23: Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier bei kardialen Unterstützungssystem

3.6.10 Überleben in Abhängigkeit von der Intensivdauer

Ein weiterer zu beobachtender Parameter im klinischen Verlauf der ECLS-Patienten ist die Intensivdauer.

Die maximale Intensivzeit des Kollektivs lag bei 73 Tagen. Daher wurde der Beobachtungszeitraum auf 90 Tage gelegt, um zu vermeiden, dass länger unter

Intensivversorgung befindliche Patienten, welche im Verlauf spät verstarben, fälschlicherweise bei einem früheren Beobachtungsendpunkt der Kategorie der Überlebenden zugeordnet werden.

Der Tabelle sind die Patientenverteilung sowie die mediane Intensivdauer in Tagen, der Mittelwert und die Standardabweichung zu entnehmen.

Nach 90 Tagen	überlebt	Tod
Anzahl Patienten (n)	118	176
Intensivzeit dokumentiert	68	171
nicht dokumentiert	50	5
INTENSIVZEIT (Tage)		
Median	16,0	6,0
Mittelwert	20,4	10,2
Standardabweichung	16,5	13,0

Tabelle 41: Überleben bezüglich Intensivdauer

Es ergab sich bei statistischer Analyse der Daten ein signifikanter Unterschied im Überleben der Patienten mit jeweils $p=0,000$.

Dabei zeigt sich die intensivmedizinische Liegedauer bei den Überlebenden mit einem Median von 16,0 Tagen wesentlich länger als die der Verstorbenen mit einem Median von 6,0 Tagen.

Es bleibt zu beachten, dass die Intensivdauer der verstorbenen Patienten möglicherweise auch dadurch verkürzt wird, dass der Tod meistens schon vor Ende der Intensivbehandlung eingetreten ist.

Auch Erwähnung finden sollte jedoch die Tatsache, dass eine Analyse der Beobachtungszeiträume von 48 Stunden, 10 Tagen, 30 Tagen postoperativ ebenso wie die nach 90 Tagen einen mit $p=0,000$ zu jedem Zeitpunkt signifikanten Überlebensvorteil aufweist.

3.6.11 Überleben in Abhängigkeit von Blutprodukten:

Thrombozyten-/ Erythrozytenkonzentrate/ Plasmagabe

Der nachfolgenden Tabelle ist zu entnehmen, wie viele Blutprodukte in Form von Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentraten sowie Plasma die nach 30 Tagen Überlebenden, verglichen mit den verstorbenen Patienten, erhalten haben (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung, der Median für jedes der Blutprodukte liegt bei Null).

	TK	EK	Plasma
Gesamt	2,3 ± 3,6	4,5 ± 8,0	5,5 ± 8,5
Tod	2,5 ± 3,7	5,1 ± 8,0	6,1 ± 8,6
überlebt	2,1 ± 3,5	3,9 ± 7,9	5,0 ± 8,3

Tabelle 42: Überleben bezüglich Blutprodukten

Dabei wird deutlich, dass die Patienten mit letalem Verlauf im Schnitt mehrere Einheiten der Blutkomponenten benötigten.

Im Mittel haben die überlebenden Patienten nur 84% der Thrombozytenkonzentrate, 76% der Erythrozytenkonzentrate und 81% der Plasmen benötigt, welche die Patienten mit letalem Verlauf erhalten haben.

Dies ist am folgenden Graphen ersichtlich.

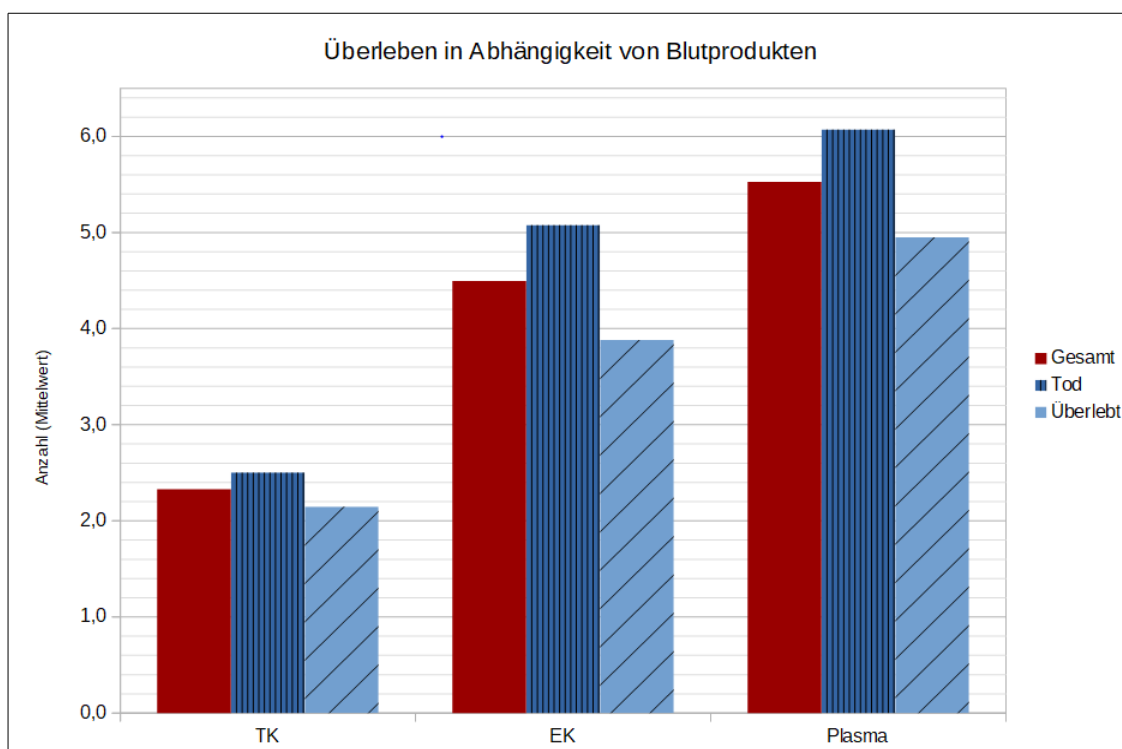


Abbildung 24: Graphische Darstellung der Verwendung von Blutprodukten im Vergleich

Mittels statistischer Testung ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Überlebenden und der Verstorbenen nach 90 Tagen (TK $p=0,029$, EK $p=0,019$, Plasma $p=0,016$). Diese Tendenz liefert hinweise auf eine Gerinnungs- beziehungsweise Blutungsproblematik bei den letalen Verläufen, aufgrund derer ein vermehrter Einsatz von Blutprodukten nötig wurde.

3.6.12 Überleben nach BMI

Um das Überleben in Abhängigkeit des Bodymass-Index zu analysieren, wurden die Patienten den BMI-Kategorien Normalgewicht (BMI= 18,5 – 24,9; n= 75), Präadipositas (BMI= 25 – 29,9; n= 60) und Adipositas (BMI \geq 30; n= 31) zugeordnet.

Bei den beiden Fällen von Untergewicht mit einem BMI von $<18,5$ wurde jeweils die Überlebenszeit nicht dokumentiert.

Es erfolgte eine Darstellung der Daten mittels Kaplan-Meier-Überlebenskurve.

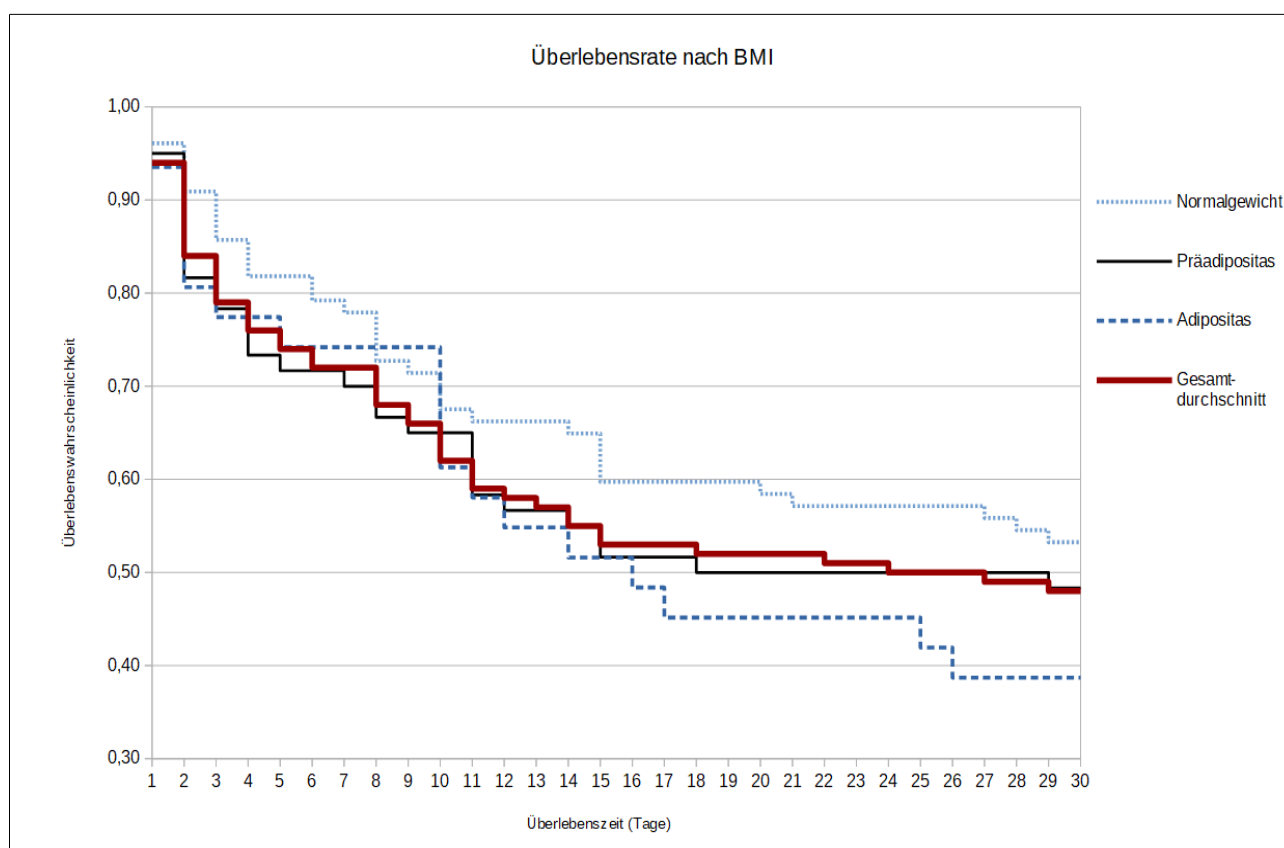


Abbildung 25: Überlebenszeitanalys nach Kaplan-Meier in Bezug auf den BMI

Bezüglich des BMI ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied im Überleben. Ebenso bei der gegenüberstellenden statistischen Betrachtung adipöser und nicht adipöser Patienten sowie Normalgewichtiger und nicht Normalgewichtiger zeigte sich keine nachweisbare Signifikanz bezüglich der Differenz im Überleben. Wie in der graphischen Darstellung ersichtlich, zeigte sich jedoch eine tendenziell bessere Überlebenswahrscheinlichkeit Normalgewichtiger im Spätverlauf, (n.s.).

3.6.13 Überleben nach Komplikationen

Die folgende Tabelle gibt das Überleben der Patienten nach Komplikationen ausgewertet in Form deskriptiver Statistik wieder.

KOMPLIKATIONEN	n	Tod innerhalb			
		48 Std	10 d	30 d	90 d
Blutung	115	20	47	64	75
Perikardtamponade	33	1	8	14	20
kardiogener Schock/Herzstillstand /Herzinsuffizienz	27	4	11	15	20
Sepsis	11	1	2	3	8
Pneumonie	11	0	1	3	5
respiratorische Insuffizienz	10	0	0	2	5
Gefäßverschluss	9	1	2	7	8
Rhythmusstörungen	9	1	3	3	5
Wundinfektion	8	0	0	0	2
renale Komplikationen	7	0	1	2	4
Gerinnungsstörungen	6	0	0	2	5
SIRS	4	0	0	0	2
Leberinsuffizienz	4	1	2	2	2
Koma	2	2	2	2	2
Kreislaufversagen	1	0	0	1	1
Lungenembolie	1	0	0	1	1

Tabelle 43: Überleben bezüglich Komplikationen

Dem ist interpretativ zu entnehmen, zu welchem Zeitpunkt im Verlauf die Komplikationen am ehesten potenziell letale Auswirkungen zeigten und wie häufig es möglicherweise im Rahmen der jeweiligen Komplikation zu Todesfällen kommt.

Die Letalität einzelner Risikofaktoren ist in Anbetracht mehrfacher Komplikationen einzelner Patienten nicht sinnvoll hinsichtlich statistischer Signifikanz zu bewerten.

3.6.14 Überleben nach Re-OPs

Eine deskriptive, statistische Auswertung des Überlebens von Patienten mit verschiedenen operativen Revisionseingriffen ist tabellarisch erfolgt.

NACHOPERATIONEN	n	Tod innerhalb			
		48 Std	10 d	30 d	90 d
Hämatomausräumung	69	10	23	37	42
Rethorakotomie	42	4	17	21	26
gefäßchirurgischer Eingriff	37	3	12	20	23
Perikardentlastung	29	0	6	12	19
Blutstillung	25	4	6	13	15
Drainage	20	3	8	10	12
Kardiochirurgische OP: Klappenersatz /Myokardnaht /Bypass	16	3	6	8	9
ECLS Implantation /Revision /Rekanülierung	15	1	5	10	12
Implantation Assist Device	8	0	1	1	4
VAC	8	0	0	0	2
Herztransplantation	5	0	0	0	1
Explantation des Assist Devices	4	0	4	4	4
Wunddebridement	4	0	1	1	2
Reanimation	3	1	1	3	3

Tabelle 44: Überleben bezüglich der Nachoperationen

Eine Aussage zu signifikanten Unterschieden im Überleben abhängig der Nachoperationen ist bei teils mehrfachen Re-OPs und Kombinationseingriffen einzelner Patienten nicht sinnvoll.

Den Daten ist jedoch eine zentrale Tendenz zu entnehmen, wie häufig es in Zusammenhang mit den genannten Re-Operationen im Verlauf zu einem letalen Ausgang kommt. Zudem lässt sich interpretieren, zu welchem Zeitpunkt diese Folgen in Erscheinung treten.

4 DISKUSSION

4.1 Kritische Beurteilung des Überlebens im Hinblick auf Einflussfaktoren

4.1.1 Präoperative Prognosefaktoren bei der Indikationsstellung

Es bestehen richtungsweisende internationale Standards zur ECLS-Indikationsstellung, jedoch ist die Therapie mit einem extrakorporalen Membranoxygenationssystem eine multifaktorielle Einzelfallentscheidung, die in der Regel sehr und unter dem Druck eines hoch kritischen Gesundheitszustands gefällt werden muss.

Die Ermittlung von verlässlichen Prognosefaktoren, die Einfluss auf die Indikationssituation des potenziellen ECLS-Patienten haben können, ist daher von wesentlicher Bedeutung. Unter diesem Aspekt wurden präoperativ eruierebare Merkmale auf einen statistisch nachweislichen Unterschied im Überleben der jeweiligen Patienten hin untersucht.

Als signifikanter Vorteil in Bezug auf das 30-Tage-Überleben konnte das weibliche Geschlecht ermittelt werden. Während die Verläufe der betrachteten Männer nach 30 Tagen in 55,1% der Fälle letal endeten, war dies bei nur 42,5% der Frauen der Fall.

Diese Tendenz bestätigt eine Berliner Studie mit 714 erwachsenen ECLS-Patienten, in der unter anderem das weibliche Geschlecht als signifikanter Prädiktionsfaktor für das 1-Jahres-Überleben nachgewiesen werden konnte (Tsyganenko, Gromann et al. 2018)

Es gilt jedoch dabei zu beachten, dass das kardiovaskuläre Risikoprofil auch vom Geschlecht abhängt. So gilt zum Beispiel bei Männern ein Alter ab 45 Jahren schon als Risikofaktor für die Entstehung einer Atherosklerose, bei Frauen erst eines ab 55 Jahren.

Ebenso ist zu bedenken, dass sich die Verteilung der Geschlechter auf die unterschiedlichen Indikationsgruppen unterscheidet.

Bei einer Betrachtung des Gesamtkollektivs liegt der Frauenanteil bei 30 %, ebenso ist es in Gruppe 4. In Gruppe 1 sind es mit 50 % wesentlich mehr weibliche als männliche Kinder, Gruppe 2 hat einen Frauenanteil von nur 24 %, in Gruppe 3 sind es 27 %.

(Gruppe 1: Kinder, Gruppe 2: Herz- und/oder Lungen-Transplantation, Gruppe 3: diverse herzchirurgische Eingriffe, Gruppe 4: isolierte ECLS-Implantation aus einer Notfallindikation heraus).

Dieser wesentliche Gesichtspunkt der Gruppenzugehörigkeit wurde für sich betrachtet statistisch ausgewertet. Dabei konnte mit nachweislicher Signifikanz ermittelt werden,

dass Gruppe 1, also die kinderherzchirurgischen Patienten, zu jedem Zeitpunkt die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit nach ECLS-Behandlung zeigt und Gruppe 4 innerhalb der ersten 48 Stunden postoperativ die geringste.

Dem 30-Tage-Verlauf in der Kaplan-Meier-Kurve kann entnommen werden, dass die Patienten der Gruppe 1 die höchste Überlebenswahrscheinlichkeit haben, gefolgt von denen der Gruppe 2 und 3, die geringste Wahrscheinlichkeit besteht bei Gruppe 4.

Im Hinblick auf den erwähnten Überlebensvorteil weiblicher Patienten sei hierbei erneut der höhere Anteil weiblicher Kinder in Gruppe 1 erwähnt.

Bezüglich des Geschlechterunterschieds muss ergänzend bedacht werden, dass das zu pumpende Blutvolumen vom Körpergewicht und damit indirekt von Geschlecht abhängt, der notwendige Blutfluss zur hinreichenden Oxygenierung unterscheidet sich abhängig von der Konstitution des Patienten. Unter ECLS-Unterstützung hängt der systemische Blutfluss einerseits von der Auswurffraktion des linken Ventrikels und andererseits von nur eingeschränkt modulierbaren, technischen Parametern des ECLS-Systems ab. In diesem Sinne liegt nahe, dass aufgrund eines in der Regel geringeren Blutvolumens bei Frauen eine bessere ECLS-Unterstützung erzielt werden kann.

Die Ergebnisse von pädiatrischen Patienten wurden in einer vergleichbaren Studie (Gray, Haft et al. 2015) ebenso als vorteilhaft beobachtet. Es überlebten bei Gray, Haft et al. 45 % der Kinder (n=361) im Gegensatz zu 38 % bei Adulten (n=119). Dies bestätigt unsere Tendenz eines besseren Verlaufs von Kindern, wobei unser Wert bei geringerer Fallzahl (n=22) mit 68 % noch wesentlich höher ist.

Des Weiteren überlebten in der Arbeit von Gray, Haft et al. 41 % der Patienten die eine ECLS-Behandlung im Zuge einer Reanimation erhielten (n=129), dies entspricht in etwa unseren Ergebnissen von 42 % (n = 83).

In einer weiteren Studie zur ECLS-Unterstützung bei pädiatrischer kardialer Dysfunktion von Coskun, Coskun et al (2010) wurde zusammenfassend, trotz hoher Mortalitätsrate (65,6 %), die extrakorporale Membranoxygenation als wirksamste Chance bei Kindern betrachtet.

Das Überleben von ECMO-Patienten bis zur Entlassung aus der Klinik (ohne nähere zeitliche Eingrenzung) wurde bei Duncan, Hraska et al (1999) mit etwa 40 % beobachtet. In unserer Studie liegt der Anteil Überlebender bei einem Beobachtungsendpunkt von 30 Tagen bei 50 %, nach 90 Tagen bei 40 %.

Als weiteres präoperatives Merkmal, das einen signifikanten Unterschied im Überleben macht, wurde die Dringlichkeit des Eingriffs ermittelt.

Die Patienten der höchsten Dringlichkeitsstufe, entsprechend einer ECLS-Implantation als Ultima Ratio, hatten eine nachweislich geringere Überlebenschance innerhalb der ersten 48 Stunden. Dies ist bereits eine Begründung für sich, da das hier betrachtete Patientengut bei untherapiert infauster Prognose auch mit ECLS-Behandlung eher ungünstigen Bedingungen unterliegt. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb kurzer Zeit zu versterben, ist dementsprechend hoch und die Ausgangssituation war marginal.

4.1.2 Entscheidende Parameter peri- und postoperativ

Peri- und postoperative Parameter können zur Verlaufsbeurteilung von ECLS-Patienten dienlich sein und somit wertvolle Hinweise liefern, wann und in welcher Weise die Therapie intensiviert und angepasst werden sollte, um das Ergebnis zu verbessern.

Ein beobachteter Therapieaspekt mit statistischer Signifikanz ist die Verwendung zusätzlicher kardialer Unterstützungssysteme. Es zeigte sich, dass der Einsatz einer IABP oder eines NOVACOR/VAD-Systems in den ersten 48 Stunden postoperativ mit einer nachweisbar höheren Überlebenschance verbunden war.

Für Patienten mit Schrittmacherunterstützung konnte mit Signifikanz ein Vorteil im 30-Tages-Überleben nachgewiesen werden.

Weiterhin ist ein sich mit Signifikanz in Bezug auf das Überleben unterscheidender Parameter die Intensivdauer der Patienten. Im Beobachtungszeitraum von 90 Tagen konnte nachgewiesen werden, dass der Median bei den letalen Verläufen bei 6 Tagen liegt, während der Median im Kollektiv der Überlebenden mit 16 Tagen Dauer signifikant höher ist. Dementsprechend ist eine schnelle Verlegung von der Intensivmedizin auf Normalstation als nachteilig für das Patientenüberleben zu werten und somit eine prolongierte Intensivversorgung mit höherem Überleben assoziiert. Dies geht mit einer engmaschigen Überwachung und Kontrolle durch hochmoderne Monitoringtechnik, ebenso wie einer zügigen und weitreichenden, invasiven Interventionsbereitschaft einher.

Blutprodukte konnten ebenso als postoperativer Einflussfaktor identifiziert werden. Sowohl die vermehrte Notwendigkeit von Thrombozyten- als auch von Erythrozyten- und Plasmakonzentraten erwies sich als statistisch signifikant ungünstiger.

Diese Tendenz hebt den Aspekt der Blutungsproblematik als wesentliche zu beachtende Komplikation bei der ECLS-Therapie hervor. Unterstrichen wird dies von den retrospektiv erhobenen Nachoperationen die häufig durch eine Störung der Hämostase bedingt sind. Waren. Bei instabiler Gerinnungssituation wird der Einsatz mehrerer Einheiten der Blutkomponenten notwendig.

Eine weitere aktuelle Studie von Swol, Marschall et al (2018) bestätigt die Beobachtung einer Korrelation der Mortalität mit einer erhöhten Notwendigkeit von Transfusionen bei einem 81 ECLS-Patienten umfassenden Kollektiv.

Ebenso ermittelten Loforte, Pilato et al (2014), deren Studie im *Giornale italiano di cardiologia* erschienen ist, die Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate als nachgewiesenen Prädiktionsfaktor bei der Behandlung von refraktärem kardiogenem Schock mittels extrakorporaler Membranoxygenation.

4.1.3 Laborparameter

Es gilt im Folgenden zu ermitteln, welche laborchemischen Auffälligkeiten einen letalen Verlauf bei ECLS-versorgten Patienten bewirken beziehungsweise zur Prognose herangezogen werden können.

Der CK Gesamtwert war in allen drei Messungen mit Signifikanz massiv erhöht. Das unspezifische Leitenzym für Herz-und Skelettmuskelschäden gilt als Zeichen für eine Herzmuskelschädigung wenn die CK-MB als kardiospezifischer Marker 6 – 20 % des CK-Gesamtwerts ausmacht. Dies war in unserer Studie der Fall.

Die CK-MB zeigte in den beiden postoperativen Messungen eine ausgeprägte, signifikante Erhöhung. Dies ist für sich gesehen beweisend für einen Herzmuskelschaden und steht in Zusammenhang mit den ermittelten kardialen Komplikationen. Es kam postoperativ zu 27 dokumentierten Fällen von kardiogenem Schock, Herzstillstand oder Herzinsuffizienz.

Weitere Studien bestätigen einen signifikanten Aussagewert der Creatinkinase.

In einer im *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* erschienenen Studie von Zhang, Kofidis et al. (2006) mit 32 Patienten wird das Isoenzym CK-MB nach 48 Stunden als signifikant unterschiedlich zwischen den Patienten, die am ECLS-System verstarben, und

denen, bei welchen das Weaning vom Gerät erfolgreich war, beschrieben. Ebenso war der relative Index im Sinne einer CK-MB/CK-Gesamtwert-Ratio zwischen den beiden Gruppen nachweislich verschieden.

Im Rahmen einer italienischen Arbeit von Loforte, Pilato et al. (2014) wurde unter anderem die CK nach 72 Stunden als prädiktiver Faktor für die Mortalität bei ECLS-Behandlung ermittelt.

Diese Beobachtungen unterstreichen beispielhaft unsere Ergebnisse.

Die Thrombozytenzahl als Gerinnungsparameter wurde in der Gruppe der letalen Verläufe zu allen gemessenen Zeitpunkten als signifikant erniedrigt ermittelt. Eine Thrombozytopenie bedeutet ein erhöhtes Blutungsrisiko und kann auf die extrakorporale Zirkulation zurückzuführen sein, einerseits aufgrund der mechanischen Schädigung und andererseits durch eine mögliche disseminierte intravasale Gerinnung (DIC, Verbrauchskoagulopathie) bei Blutkontakt zu Fremdoberflächen (Beck, Burg et al. 2017). Ebenso können die häufigen Blutungskomplikationen wiederum eine Thrombozytopenie verursachen.

Aktuelle Studien unterstreichen diese Beobachtung. So wurde beispielsweise eine landesweiten, retrospektiven Arbeit aus Frankreich (Kimmoun, Oulehri et al. 2018) an 5795 Patienten die Thrombozytopenie im Zuge einer Behandlung mit va-ECMO untersucht. Dabei konnte eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) bei einer Prävalenz von 0,36 % als Ursache nahezu ausgeschlossen werden.

Ein weiterer Marker für eine Gerinnungsstörung ist die aPTT, welche sich präoperativ bei den letalen Verläufen als signifikant erhöht erwies. Die Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit zeigt eine insuffiziente Gerinnungssituation mit Blutungsrisiko auf.

Unsere Beobachtung wird beispielsweise durch eine aktuelle Studie unterstrichen, in der die partielle Thromboplastinzeit als prädiktiver Faktor für die Ergebnisse von 89 erwachsenen Patienten nachgewiesen werden konnte (Hofmann, Gmelin et al. 2017).

In der Zusammenschau lassen sich die veränderten Gerinnungsparameter mit den beobachteten, häufigen Blutungskomplikationen, die sich auch in den analysierten Nachoperationen widerspiegeln, in Zusammenhang setzen.

Hinzu kommt ein nachweislich signifikant höherer Bedarf an Blutprodukten bei den Patienten mit letalen Verläufen.

Ein hämostatisches Ungleichgewicht ist sowohl als ursächlich für einen komplizierten Verlauf als auch infolge der ECLS-Behandlung postoperativ plausibel.

Der Bilirubin-Gesamtwert unseres Kollektivs zeigte sich im Zusammenhang mit dem Versterben zu allen gemessenen Zeitpunkten signifikant erhöht. Auch in einer Studie aus Berlin wurden dahingehend ähnliche Beobachtungen gemacht und es konnte eine Bilirubinerhöhung als prädiktiver Faktor des 1-Jahres-Überlebens ermittelt werden (Tsyganenko, Gromann et al. 2018). Auch bei Bunte, Walz et al. (2020) konnte das Serum-Bilirubin als prognostischer Marker in Bezug auf die Mortalität nachgewiesen werden.

Der Wert beschreibt die Summe aus direktem und indirektem Bilirubin, dementsprechend kann in unserer Analyse nicht zwischen den beiden Ursachen unterschieden werden.

Indirektes also prähepatisch anfallendes Bilirubin zeigt sich erhöht bei Problemen wie Hämolyse oder großen Hämatomen, die beide unter ECLS-Behandlung verstärkt auftreten.

Das direkte Bilirubin ist im Rahmen einer Leberschädigung erhöht, auch dies ist bei extrakorporaler Zirkulation denkbar, wenn sich im Zuge einer kardialen Insuffizienz oder prä-/perioperativem Schock eine Stauungsleber entwickelt.

In der Zusammenschau ist also durchaus eine Erhöhung sowohl des direkten als auch des indirekten Bilirubins wahrscheinlich.

Die GOT/AST der im Verlauf verstorbenen Patienten wurde zu allen Messzeitpunkten als signifikant und massiv erhöht ermittelt. Das Vorkommen der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ist anders als das der GPT/ALT nicht organspezifisch.

Die GOT/AST kann im Rahmen einer Schädigung der Erythrozyten ansteigen, das heißt hämolytisch bedingt, und ebenso bei Herzmuskelschädigung, z. B. im Rahmen eines Myokardinfarktes oder hinweisend auf einen Leberschaden durch Stauung als Folge einer Dekompensation der Herzfunktion auftreten. All diese möglichen Ursachen sind im Verlauf des Extracorporeal-Life-Supports bei-Low-Cardiac-Output-Patienten plausibel, auch im multifaktoriellen Zusammenspiel.

Das Kreatinin zeigte sich bei den letalen Verläufen in unserer Studie nach 24 Stunden signifikant erhöht. Dieses Ergebnis wird von einer retrospektiven Studie mit 745 Patienten von Demondion, Fournel et al. (2014) untermauert, die den Laborwert als Prädiktor des 30-Tages-Überlebens nachwies.

Kreatinin ist ein Marker für Nierenfunktionsstörungen, eine Erhöhung des Laborwerts ist etwa ab 50% Funktionsverlust bemerkbar.

Die erhöhten Laborwerte bei den ECLS-Patienten können auf vielerlei Weise interpretiert werden. Naheliegend ist in erster Linie eine mögliche vorbestehende Nierenfunktionsstörung der Patienten als Ursache für einen ungünstigen Verlauf.

Als eine weitere Möglichkeit ist das erhöhte Kreatinin als Folge der extrakorporalen Zirkulation im weitesten Sinne zu sehen. Es kann sich um ein kardiorenales Syndrom, also eine konsekutive oder aggravierende Nierenfunktionsstörung bei Herzinsuffizienz handeln. Ebenso ins Bild passen würde eine sogenannte Crush-Niere bei Hämolyse beziehungsweise (Rhabdo-) Myolyse im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation.

Das proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 (IL-6) induziert die Synthese von Akute-Phase-Protein und stimuliert die T- und B-Lymphozyten. Dies findet im Rahmen einer Immunreaktion auf Gewebsschädigung statt, sowohl im Rahmen infektiöser und maligner Prozesse als auch nach Traumata, Abstoßungsreaktionen und Operationen.

Das Interleukin-6 wurde in unserer Messung zu allen drei Zeitpunkten als bei den später Verstorbenen signifikant und massiv erhöht evaluiert. Dies deutet auf eine ausgeprägte Gewebsschädigung bereits präoperativ sowie auf die postoperative Induktion einer unspezifischen inflammatorischen Systemreaktion (SIRS) hin.

Entsprechende Erkenntnisse wurden auch in anderen Studien ermittelt:

Dabei kann Interleukin-6 einerseits am Progress myokardialer Dysfunktion beteiligt sein, andererseits steht die Menge zirkulierenden Interleukins in Zusammenhang mit dem Ausmaß der linksventrikulären Dysfunktion und kann somit eine Aussage über das klinische Outcome ermöglichen (Kanda and Takahashi 2004).

In einer kanadischen Studie von McIlwain, Timpa et al. (2009) wurde die inflammatorische Reaktion auf eine ECLS-Behandlung am Ferkel histopathologisch und immunhistochemisch untersucht. Dabei konnte beobachtet werden, dass im Zuge der unspezifischen systemischen Entzündungsreaktion (SIRS) ein Anstieg der Plasmakonzentration proinflammatorischer Zytokine stattfand, das IL-6 stieg dabei erst nach dem Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) sowie IL-8 an.

Eine Studie aus Oslo bestätigt unsere Beobachtung einer Komplementaktivierung und Zytokinausschüttung im Zuge herzchirurgischer Eingriffe mit extrakorporalem Kreislaufersatzverfahren an 22 ECMO-Patienten (Risnes, Wagner et al. 2008).

4.2 Risiken und Komplikationen

Es gilt nun, die einzelnen Beobachtungen dieser Untersuchung in Zusammenhang zu setzen, um die Kausalitäten und Interaktionen der Folgen einer extrakorporalen Zirkulation interpretieren und bewerten zu können.

In der Zusammenschau aller beobachteten Parameter fällt in erster Linie eine gravierende Problematik des Gerinnungssystems auf.

Dafür spricht die vermehrte Notwendigkeit von Blutprodukten, außerdem die Häufung postoperativer Blutungskomplikationen und von Nachoperationen wie Hämatomausräumung, Rethorakotomie, gefäßchirurgischen Eingriffen (insbesondere im Bereich der Leistengefäße), Perikardentlastungen, Blutstillung und Drainage.

Laborchemisch zeigte sich eine Störung des hämostatischen Gleichgewichts mit ausgeprägter Thrombozytopenie und präoperativ verlängerter aPTT, ebenso eine Erhöhung der GOT/AST und des Bilirubins als auf Hämolyse und ausgedehnte Hämatome bei vermehrten Blutungen hinweisende Parameter.

Bei der extrakorporalen Zirkulation gilt es einerseits die Gefahr von Thrombozytenadhäsion auf der Fremdoberfläche des Systems und konsekutive Thrombenbildung zu vermeiden. Andererseits steigt bei Antikoagulation das Risiko von Blutungen. Durch die Miniaturisierung des Systems sowie Beschichtungen des Schlauchsystems und des Oxygenators werden die Gerinnungsaktivität sowie die nötige Antikoagulation bedeutend verringert.

Dennoch muss ein besonderes Augenmerk auf die Hämostase von ECLS-Patienten gelegt werden. Unsere Daten weisen darauf hin, dass die Gerinnung oft nicht suffizient unter Kontrolle gebracht werden konnte, was nachweislich mit einer signifikant erniedrigten Überlebenschance einherging.

Das massiv erhöhte proinflammatorische Zytokin Interleukin-6 weist auf eine Gewebsschädigung mit unspezifischer inflammatorischer Systemreaktion (SIRS) hin. Infolge dessen und im Zuge des Blutkontakts zu den Fremdoberflächen bei extrakorporaler Zirkulation kann es zu einer Verbrauchskoagulopathie (DIC = disseminierte intravasale Gerinnung) kommen, diese geht wiederum mit der nachgewiesenen Thrombozytopenie einher. Dies kann sowohl Blutungen nach sich ziehen als auch zu Zirkulationsstörungen durch Mikrothromben führen, die in Organnekrosen und

-dysfunktionen münden. Zusätzlich steigt das Risiko durch Superinfektion eine Sepsis zu entwickeln. Es kann zu vielfältigen Organschädigungen, zu Schock und Multiorganversagen kommen.

Es gilt daher, ein Augenmerk auf die Gerinnungs- und Kreislaufstabilisierung zu legen, die signifikant vermehrte Notwendigkeit von Blutprodukten bei letalen Verläufen deutet insbesondere auf eine hämostaseologische Entgleisung hin.

Die rechtzeitige Erkennung möglicher Organdysfunktionen ist ebenso wesentlich. Hierzu dient ein intensives Monitoring, das durch eine entsprechend ausgedehnte Intensivdauer nachweislich für das Überleben von Vorteil ist. Die bestmögliche Überwachung und Eskalation von Diagnostik und Therapie ist bei ECLS-Patienten postoperativ von wesentlicher Relevanz. Der SOFA-Score kann hier beispielsweise der Erkennung akuter Organdysfunktionen dienen und wird in der Intensivmedizin als Prädiktionsfaktor für die Mortalität herangezogen.

Eine Herzmuskelschädigung bei nachweislich stark erhöhter Kreatinkinase kann im Zuge der resultierenden insuffizienten Herzleistung zu Rhythmusstörungen mit Schrittmacherindikation führen. Diese Tatsache steht in direktem Zusammenhang mit dem nachgewiesenen Überlebensvorteil einer Schrittmacherbehandlung.

Eine weitere mögliche Folge der kardialen Dekompensation ist das kardiorenale Syndrom im Sinne einer renalen Funktionseinbuße, die mit dem beobachteten erhöhten Kreatininwert bei den letalen Verläufen zu vereinbaren ist. Das erhöhte Kreatinin ist auch als Folge einer Hämolyse nach extrakorporaler Zirkulation oder durch Myolyse mit konsekutiver Crush-Niere denkbar, weiterhin auch aufgrund möglicher ausgedehnter Hämatomate z.B. im Bereich der Leiste post punctio. Ebenso kann sich konsekutiv durch die Herzinsuffizienz eine Stauungsleber entwickeln, die sich in den signifikant erhöhten GOT/AST und Bilirubinwerten widerspiegelt.

Eine häufige Komplikation ist des Weiteren ein Perikarderguss bis hin zur Perikardtampnade.

Hierbei kann es sich einerseits um ein seröses Exsudat im Rahmen des häufigen Postkardiotomiesyndroms oder um ein Transsudat bei Rechtsherzinsuffizienz handeln. Andererseits ist gerade im Rahmen der genannten Blutungskomplikationen ein postoperatives Hämato-perikard in Betracht zu ziehen.

Durch die stetige Volumenzunahme des Ergusses kommt es bei geringer Perikardelastizität zu einem Druckanstieg in der Perikardhöhle, was hämodynamische Folgen nach sich zieht: von einer diastolischen Ventrikelkompression über eine Minderperfusion des Myokards bei komprimiertem Koronarfluss bis hin zu einem reduzierten Herzminutenvolumen mit der Gefahr des kardiogenen Schocks. All dies spiegelt sich in den erfassten Daten über Komplikationen und Nachoperationen wider, ebenso wie in der hohen Anzahl kardialer Todesursachen des Kollektivs.

Es gilt also, die Möglichkeit eines Perikardergusses und dessen Verlauf streng zu überwachen, um eine kardiale Dekompensation zu vermeiden.

Ein gefürchtetes Risiko der ECLS-Behandlung ist, nicht zuletzt aufgrund der komplexen hämostatischen Situation, der periphere Gefäßverschluss. Eine Fehllage der Kanülen (oder ein kaliberschwaches Gefäß) kann peripher eine eingeschränkte Beinperfusion nach sich ziehen und im Zuge eines ischämischen Reperfusionsödems oder bei Blutungskomplikationen durch die Antikoagulation ein Kompartmentsyndrom auslösen. Ebenso ist postischämisch ein Tourniquet-Syndrom denkbar. Hierbei kommt es zur Azidose und Hyperkaliämie mit dem Risiko von Rhythmusstörungen. Eine weitere mögliche Folge ist die Rhabdomyolyse mit Myoglobinämie, mündend in einer Crush-Niere. Ein fulminanter Verlauf mit DIC bis hin zum Multiorganversagen ist möglich.

Um eine hinreichende Perfusion der Extremität bei kaliberstarker Kanülierung in der Femoralarterie zu gewährleisten, kann unter sonographischer Kontrolle eine zusätzliche, nach distal gerichtete Kanülierung im Sinne einer distalen Beinperfusion eingelegt werden. Idealerweise sollte die Indikation bereits frühzeitig bei ECLS- Anlage erfolgen, eine nachträgliche Installation ist teilweise nicht mehr oder nur erschwert z.B. offen chirurgisch möglich. (Michels and Böttiger 2018)

In unserer Untersuchung gehörten periphere Gefäßverschlüsse sowie das Kompartmentsyndrom nicht zu den häufigsten Komplikationen, dennoch sind sie eine ernstzunehmende Gefahr bei der extrakorporalen Zirkulation (Cheng, Hachamovitch et al. 2014, Foltan, Philipp et al. 2015). Der periphere Gefäßstatus ist daher regelmäßig klinisch zu überwachen.

Zu diskutieren ist in diesem Zusammenhang, immer in Abhängigkeit von der jeweiligen Gesamtsituation, die Möglichkeit, in einem perioperativen Setting zunächst die zentrale Kanülierung zu belassen, um so mögliche Komplikationen peripher zu vermeiden. Nach einer jugulären Ausleitung der Kanülen kann der Thorax postoperativ verschlossen

werden. Sollte dann im Verlauf nach wenigen Tagen ein Weaning nicht unmittelbar möglich sein, kann nach Reevaluation der speziellen Befundsituation immer noch eine periphere Kanülierung und/oder die Versorgung mit einem anderweitigen kardialen Unterstützungssystem (a. e. VAD) erfolgen.

Weiterhin muss bedacht werden, dass Nachoperationen das Risiko für septische Verläufe erhöhen. Im Rahmen der Analyse häufigster Todesursachen bei ECLS-Behandlung nahm die Sepsis (n = 36) in der Hälfte der Fälle mit Multiorganversagen (n = 71) eine wesentliche Rolle ein.

4.3 Betrachtung der Todesursachen

Die Beurteilbarkeit der ermittelten Todesursachen ist dennoch eingeschränkt, da es sich bei dem Kollektiv meist um multimorbide, schwer kranke Patienten handelte. Unter Ausschöpfung der intensivmedizinischen Maximalversorgung kam es im Verlauf häufig zu einem konsekutiven Versagen der einzelnen Organsysteme, ohne dass die primäre Ursache retrospektiv noch eindeutig zu benennen wäre. Zudem wurde nicht bei allen Patienten eine Autopsie durchgeführt, welche für die Todesursache beweisend gewesen wäre. Die ermittelten Daten spiegeln dennoch eine wertvolle Tendenz der beteiligten Organsysteme beim MOV wider.

Der kardiale Tod in 58 % der Fälle steht dem extrakardialen mit 42 % gegenüber.

Kardial ist das Risiko einer insuffizienten Herzleistung mit konsekutiv möglichen Rhythmusstörungen groß. Zudem sind die hämodynamischen Folgen einer Perikardtamponade gefährlich: Sie reichen von einer Minderperfusion des Myokards über kardiale Dekompensation mit Progredienz des low cardiac outputs bis hin zum kardiogenen Schock. Die kardiale Insuffizienz ist mit einer hohen Letalität im Verlauf verbunden.

Extrakardiale Todesursachen im Sinne eines Multiorganversagens sind vielfältig. Wie bereits erwähnt, stellt die Sepsis eine Gefahr dar, die sich mit den Nachoperationen aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos potenziert.

Das respiratorische Versagen liegt mit 33 dokumentierten Fällen in 43 % der extrakardial letalen Fälle vor. Bei kardialer Dekompensation kann es zu einem Lungenödem kommen. Infolge des pulmonalvenösen Rückstaus entwickelt sich eine respiratorische Insuffizienz. Das vielfach beschriebene hämostatische Ungleichgewicht bei ECLS-Therapie spiegelt sich ebenfalls in den zerebralen Todesursachen durch ein erhöhtes Risiko intrazerebraler Blutungen wider, mit einer Beteiligung von 29 %. In einer Studie von Foltan, Philipp et al. (2015) zeigten sich bei einem 159 Personen umfassenden Kollektiv von ECLS Patienten nach Reanimation, kardiogenem Schock oder akutem Myokardinfarkt sogar bei 46,6 % zerebrale Todesursachen, wohl insbesondere aufgrund des Reanimationshintergrundes. Lackermair, Brunner et al. (2020) konnten jedoch in einer prospektiven, randomisiert kontrollierten Studie verlichen mit der Kontrollgruppe ein tendenziell besseres zerebrales Outcome von Patienten mit kardiogenem Schock bei Myokardinfarkt feststellen, wenn diesen eine ECLS Behandlung zuteil wurde.

In 26 % der Fälle spielt der enorme Blutverlust eine Rolle, 20 % wurden mit der Gerinnungsproblematik als Teil der Todesursachen dokumentiert.

Die unspezifische inflammatorische Systemreaktion (SIRS) infolge von Gewebsschädigung war in 26 % der Fälle einer extrakardialen Todesursache von Bedeutung. Es kann sich diesbezüglich und im Zuge des Blutkontakts mit Fremdoberflächen bei extrakorporaler Zirkulation eine Verbrauchskoagulopathie entwickeln. Diese kann Blutungen und Mikrozirkulationsstörungen nach sich ziehen und in vielfältigen Organdysfunktionen münden. Zusätzlich steigt das Risiko durch Superinfektion eine Sepsis, einen Schock und ein Multiorganversagen zu entwickeln.

Ein Kreislaufversagen ist bei jedem vierten Fall einer extrakardialen Todesursache dokumentiert.

Weitere mögliche Organbeteiligungen sind in jeweils weniger als 20 % der Fälle extrakardial gegeben.

Vor allem die erwähnten Blutungskomplikationen sind als wesentlicher Bestandteil komplikationsträchtiger Kausalitätsketten Gegenstand häufiger Beobachtung, so auch beispielsweise bei Gray, Haft et al. (2015). In einer Metaanalyse von Cheng, Hachamovitch et al. (2014), die 1866 Erwachsene mit ECLS bei kardiogenem Schock umfasst, zeigte sich in 40,8 % der Fälle eine signifikante Blutungskomplikation, in 41,5 % der Fälle kam es zur Rethorakotomie bei relevanter Nachblutung oder Tamponade.

4.4 Weiterführende Überlegungen

Aus den ausgewerteten Daten ergeben sich weitere Erkenntnisse:

Dazu gehört der Laktatwert, welcher sich bei Sepsis, Schock, Herzinsuffizienz oder -versagen sowie postoperativ erhöht zeigt. Laktat erweist sich im klinischen Alltag als Verlaufsparemeter mit hoher prognostischer Bedeutung, eine Erhöhung weist auf eine relevante Gewebhypoxie hin. Ob ein Serumlaktat über 20 mg/dl mit einer geringen Überlebenswahrscheinlichkeit der ECLS-Patienten korreliert, wäre eine Fragestellung für weiterführende Untersuchungen.

In andere Studien konnte bereits ein Prädiktionwert des Laktats aufgezeigt werden. Demondion, Fournel et al (2014) wiesen bei 77 Patienten den präoperativen Laktatwert als wegweisend für das 30-Tages Überleben nach.

Hofmann, Gmelin et al. (2017) konnten an einem 89 Erwachsene umfassenden Kollektiv aufzeigen, dass das Outcome bei Therapie mit va-ECMO unter anderem anhand des Laktats im Verlauf beurteilt werden konnte.

Bei Loforte, Pilato et al (2014) wurde das Serumlaktat als hinweisend auf die Mortalität beschrieben.

Wengenmayer, Duerschmied et al (2018) untersuchten in einer aktuellen Studie die Möglichkeit eines prädiktiven Scores beim Einsatz von va-ECMO und ermittelten hierfür die Parameter Laktat, Standard-Bicarbonatkonzentration und pH-Wert als besonders zuverlässig.

Die Bestimmung des pH-Wertes wäre daher ebenso ein möglicher prädiktiver Parameter, der bei Werten unter 7 möglicherweise den Verlauf deutlich negativ beeinflussen könnte.

Auch ein sinnvoller Gegenstand näherer Betrachtung wäre die Körpertemperatur des Patienten. Kim, Cho et al (2018) untersuchten das Outcome von Patienten unter ECLS-Therapie bei Herzstillstand auf Unterschiede durch den Einsatz milder therapeutischer Hypothermie, konnten dabei jedoch keine signifikante Differenz nachweisen.

Es ergab sich weiterhin der Gedanke, das Überleben der ECLS-Patienten mit low-cardiac-output auf Zusammenhänge mit der Höhe der Ejektionsfraktion (EF) hin zu untersuchen. Die EF als der Anteil des enddiastolischen Ventrikelvolumens, der in der Systole ausgeworfen wird, sollte physiologisch mindestens 55% betragen. Ein niedrigerer Wert könnte mit einer höheren Letalität korrelieren.

Zudem könnten Parameter bezüglich der Reanimation ausschlaggebend für das Überleben der ECLS-Patienten sein. Dazu gehören die Reanimationsdauer sowie die Frage, ob diese maschinell mittels LUCAS (System zur mechanischen Thoraxkompression), durch geschultes medizinisches Fachpersonal oder durch Laien durchgeführt wurde. Dies nimmt entscheidenden Einfluss auf die Ausgangssituation des Patienten vor der Implantation des ECLS-Systems und möglicherweise in der Folge auch auf den Verlauf und das Outcome.

In anderen Studien wurde ein Einfluss der Reanimationsmaßnahmen präoperativ bereits beobachtet, so beispielsweise bei Gray, Haft et al. (2015) oder auch bei Demondion, Fournel et al. (2014).

Aus der Datenlage unserer Studie ergab sich nicht die Möglichkeit diese Parameter näher zu betrachten, als Gegenstand weiterführender Analysen könnten sie sich jedoch als denkbar ausschlaggebend präsentieren.

4.5 Ausblick

Die analysierten Parameter können als Entscheidungshilfen dazu beitragen, eine Richtlinie zu entwickeln, die die Indikationen für eine ECLS-Implantation konkretisiert.

Diese Studie konnte signifikante Zusammenhänge und Tendenzen aufzeigen.

Einschränkend ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei teilweise unvollständiger Dokumentationslage und limitierter Fallzahl induktive Schlussfolgerungen nur begrenzt repräsentativ durchzuführen waren. Die statistische Signifikanzermittlung der retrospektiv analysierten Parameter hängt wesentlich von der Größe des Kollektivs ab, es ist möglich einen relevanten Zusammenhang erst durch eine größere Patientenzahl nachweisen zu können.

Es sind daher weiterführende, multizentrische Datenerhebungen und Analysen nötig, um konkrete Faktoren herauszuarbeiten, anhand derer der Verlauf beurteilt und auf die als Risikofaktor Einfluss genommen werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Die extrakorporale Membranoxygenation als invasives Verfahren übernimmt temporär den pulmonalen Gasaustausch (venovenöse Kanülierung bei respiratorischer Globalinsuffizienz), zusätzlich kann durch arteriovenöse Kanülierung die Pumpfunktion des Herzens bei low cardiac output ersetzt werden (ECLS).

Dabei erfolgt der Blutfluss nicht pulsatil, oxygeniert wird mittels Diffusion an einer Membrantaustauschfläche. Das geschlossene System ist zur Steigerung der Hämokompatibilität mit einer zusätzlichen Oberflächenbeschichtung versehen, welche die Gerinnungsaktivität und somit konsekutiv die nötige Antikoagulation verringert. Das mobile System erlaubt die Wiederherstellung stabiler Kreislaufverhältnisse nach Ausschöpfung medikamentöser Methoden.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Betrachtung verschiedener Parameter in Bezug auf einen möglichen prädiktiven Wert zur Verlaufsbeurteilung und als signifikanten Einfluss auf die Überlebenswahrscheinlichkeit.

Es wurden die Daten von 294 Patienten gesammelt, die zwischen Januar 2010 und Januar 2015 in der Herzchirurgischen Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München aufgrund einer kardialen Indikation mit einer extrakorporalen Membranoxygenation versorgt wurden.

Das Patientenkollektiv wurde in vier Gruppen unterteilt

- Gruppe 1: Kinder (n=22)
- Gruppe 2: Transplantationen von Herz und/oder Lunge (n=38)
- Gruppe 3: diverse herzchirurgische Eingriffe (n=151),
darunter Herzklappenersatz oder -rekonstruktion, Bypass, Aortenersatz, Septumdefekt, Sonstige
- Gruppe 4: isolierte ECLS-Implantation bei Notfallsituation (n=83)

Die erhobenen Daten bezüglich demografischer, prä-, peri- und postoperativer Parameter sowie diverse Laborwerte wurden mittels deskriptiver sowie induktiver Methoden statistisch aufgearbeitet.

Es ergaben sich folgende Resultate:

Die durchschnittliche Dauer der Kreislaufunterstützung lag bei $5,5 \pm 6,1$ Tagen für das Gesamtkollektiv.

Nach 30 Tagen waren 151 Patienten verstorben, davon 72,8 % unter laufender ECLS-Behandlung.

Die Todesursache war in 58 % der Fälle kardial, von den 42 % extrakardialer Todesursachen wiederum waren 92 % auf Multiorganversagen zurückzuführen. Beim Multiorganversagen dominierten septische sowie respiratorische und zerebrale Ursachen, ebenso wurden häufig SIRS, Blutverluste, Kreislaufversagen, Gerinnungskomplikationen sowie hepatisches oder renales Versagen beobachtet.

Wesentliche Erkenntnisse lieferte die Untersuchung der Komplikationen im Verlauf der ECLS-Behandlungen. So kam es in 115 dokumentierten Fällen zu Blutungen, weiterhin entwickelten die Patienten häufig eine Perikardtamponade oder kardiale Komplikationen wie Schock, Herzstillstand oder -insuffizienz.

Dementsprechend ergaben sich die vollzogenen Nachoperationen: Hämatomausräumungen, Rethorakotomien, gefäßchirurgische Eingriffe, Perikardentlastungen, Blutstillungen und Drainagen sowie kardiochirurgische Operationen und ECLS-Revisionen wurden häufig durchgeführt.

Das Überleben wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf beobachtet: 78,9 % nach 48 Stunden, 59,9 % nach 10 Tagen, 48,6 % nach 30 Tagen und 40,1 % nach 90 Tagen.

Anschließend wurde statistisch ausgewertet, für welche Aspekte ein Vorteil im 30-Tages-Überleben ermittelt werden kann.

Dabei konnte eine höhere Überlebenschance bei weiblichen Patienten (51,5 %) im Vergleich zu männlichen (44,9 %) nachgewiesen werden.

Ebenso war die Überlebenschance der Personen in Gruppe 1, das heißt der kinderherzchirurgischen Patienten, signifikant höher. Das Überleben der Gruppe 4, entsprechend den ECLS-Implantationen aus einer Notfallsituation heraus, war am geringsten. Diese Beobachtung korreliert mit der Analyse der Dringlichkeiten: Patienten mit einer Ultima Ratio ECLS-Behandlung starben in 65,8 % der Fälle innerhalb von 30 Tagen und somit nachweislich häufiger.

Ob der Patient einem Kombinationseingriff oder nur einem primären Eingriff unterzogen wurde, ergab keinen Unterschied im Überleben, ebenso wenig wie das Alter oder der BMI.

Kreislaufunterstützungssysteme wie IABP und Novacor/VAD erwiesen sich als vorteilhaft innerhalb der ersten 48 Stunden, eine Schrittmacherunterstützung erhöhte das 30-Tages-Überleben signifikant.

Die beobachtete Dauer der Intensivbehandlung betrug bei den Überlebenden 16 Tage (Median), bei den letalen Verläufen mit nur 6 Tagen signifikant weniger.

Die Analyse der benötigten Blutprodukte im klinischen Verlauf ergab eine Tendenz, die den vermehrten Einsatz mit komplizierteren Verläufen assoziieren ließ, was im Hinblick auf die häufigen Blutungskomplikationen ins Gesamtbild passt.

Zuletzt wurden die Laborparameter statistisch untersucht.

Es ergab sich bei den Patienten mit letalen Verläufen eine signifikante Erhöhung der Gesamt-CK sowie der CK-MB entsprechend einer ausgeprägten Herzmuskelschädigung. Ebenso konnte eine massive Thrombozytopenie festgestellt werden; ursächlich hierfür kann eine mechanische Schädigung bei extrakorporaler Zirkulation sein, ebenso eine DIC oder Blutungen. Die ausgeprägte und signifikant prognoseverschlechternde Gerinnungsproblematik wird durch eine nachweisbar erhöhte aPTT bei den letalen Verläufen unterstrichen.

Es konnte eine Erhöhung des Bilirubin-Gesamtwertes ermittelt werden. Ursächlich hierfür kann eine Zunahme des indirekten Messwertes aufgrund von Hämolyse oder Hämatomen sein, weiterhin ist eine Erhöhung des direkten Messwertes bei Stauungsleber infolge einer Herzinsuffizienz plausibel.

Eine starke Erhöhung der GOT/AST aufgrund von Hämolyse, Herzmuskelschädigung oder Stauungsleber bei kardialer Dekompensation konnte nachgewiesen werden.

Auch war ein erhöhter Kreatininwert entsprechend einer Nierenfunktionsstörung festzustellen, was sowohl ursächlich für den letalen Verlauf sein kann als auch als Wirkung der ECLS-Behandlung verstanden werden kann.

Eine massive Erhöhung des Interleukin-6-Wertes im Sinne einer proinflammatorischen Reaktion konnte nachgewiesen werden. Diese unspezifische Immunreaktion auf eine Gewebsschädigung (SIRS) ist sowohl mit der präoperativen Situation als auch mit dem postoperativen Verlauf vereinbar.

Insgesamt fällt in erster Linie eine ausgeprägte Komplikationsneigung des Gerinnungssystems auf. In der Zusammenschau unserer Beobachtungen gilt es daher im postoperativen Verlauf, ein besonderes Augenmerk auf das hämostaseologische

Gleichgewicht und eine suffiziente, engmaschige Kontrolle dessen zu richten, um eine höhere Überlebenschance der ECLS-Patienten zu erreichen.

Unsere Untersuchungen weisen zudem darauf hin, dass die Gewebsschädigung prä- sowie postoperativ oftmals mit einer inflammatorischen Systemreaktion einhergeht, welche zusammen mit der instabilen Kreislaufsituation und kardialen Insuffizienz bei Patienten mit low cardiac output zu möglichen Organdysfunktionen bis hin zum Multiorganversagen führen kann.

Eine intensivmedizinische Überwachung sollte daher in ausgedehntem Maße stattfinden.

LITERATURVERZEICHNIS

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (29.11.2020). "Leitlinienvorhaben." Retrieved 29.11.2020, from <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/011-021.html>.

Beck, L., et al. (2017). Extrakorporale Membranoxygenierung bei Erwachsenen–Varianten, Komplikationen unter Therapie und die Rolle der radiologischen Diagnostik. RöFo-Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der bildgebenden Verfahren, © Georg Thieme Verlag KG.

Beckmann, A., et al. (2011). "Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. Retrieved 3, 40, from <https://academic.oup.com/ejcts/article/40/3/676/479133>.

Boeken, U., et al. (2016). "Erstellung einer S3-Leitlinie „Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS/ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen“." Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie **30**(5): 318-324.

Born, F. and C. Hagl (2017). Herz-Lungen-Maschine. Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung. R. Kramme. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 531-554.

Böttcher, W. and H. Woysch (2006). "Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine." Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie **20**(6): 248-260.

Bunte, S., et al. (2020). "Bilirubin—A Possible Prognostic Mortality Marker for Patients with ECLS." Journal of Clinical Medicine **9**(6): 1727.

Cheng, R., et al. (2014). "Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients." The Annals of thoracic surgery **97**(2): 610-616.

Cooley, D. A., et al. (1969). "Orthotopic cardiac prosthesis for two-staged cardiac replacement." The American journal of cardiology **24**(5): 723-730.

Coskun, K. O., et al. (2010). "Extracorporeal life support in pediatric cardiac dysfunction." Journal of Cardiothoracic Surgery **5**(1): 112.

Demondion, P., et al. (2014). "Predictors of 30-day mortality and outcome in cases of myocardial infarction with cardiogenic shock treated by extracorporeal life support." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **45**(1): 47-54.

Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. "ECMO/ECLS." Retrieved 11.12.2020, from <https://dgfkt.de/technik/ecmo-ecls/>.

Duncan, B. W., et al. (1999). "Mechanical circulatory support in children with cardiac disease." The Journal of thoracic and cardiovascular surgery **117**(3): 529-542.

Ensminger, S. M., et al. (2012). "The role of extracorporeal mechanical assists (ECLS et al.)." Applied Cardiopulmonary Pathophysiology **16**: 192-201.

Eurotransplant (2020). "Statistics ". Retrieved 24.11.2020, from <https://www.eurotransplant.org/statistics/statistics-library/>.

Extracorporeal Life Support Organization (2017). "General Guidelines for all ECLS Cases, August 2017 ". Retrieved 29.11.2020, from https://www.elseo.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf.

Foltan, M., et al. (2015). "Perkutane Kanülierung bei Extracorporeal Life Support Systemen–Durchführung, Komplikationen und Outcome."

Ganslmeier, P., et al. (2011). "Percutaneous cannulation for extracorporeal life support." The Thoracic and cardiovascular surgeon **59**(02): 103-107.

Goddemeier, C. (2007). "William Harvey (1578–1657): Die Entdeckung des Blutkreislaufs." Dtsch Arztebl International **104**(20): 1375-.

Gray, B. W., et al. (2015). "Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients." Asaio j **61**(1): 2-7.

Hofmann, B., et al. (2017). "Cardiac Surgery Score (CASUS) for Outcome Prediction in Patients Treated with Extra Corporal Life Support (ECLS)." Thorac cardiovasc Surg **65**(S 01): ePP14.

Hong, D., et al. (2020). "Multidisciplinary team approach in acute myocardial infarction patients undergoing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation." Annals of intensive care **10**(1): 1-11.

Jaksch, P. and K. Hoetzenecker (2020). "Lungentransplantation." Der Pneumologe **17**(4): 285-296.

Kainzinger, S. (2009). Extrakorporale Membranoxygenation bei 108 Patienten mit Low Cardiac Output, Imu.

Kanda, T. and T. Takahashi (2004). "Interleukin-6 and cardiovascular diseases." Japanese heart journal **45**(2): 183-193.

Kim, Y. S., et al. (2018). "Target Temperature Management May Not Improve Clinical Outcomes of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation." J Intensive Care Med: 885066618801269.

Kimmoun, A., et al. (2018). "Prevalence and outcome of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed under veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective nationwide study." Intensive Care Medicine **44**(9): 1460-1469.

Klüß, C. (2012). "Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) und Extrakorporales Life Support System (ECLS)." Intensiv-news **4**: 26-30.

Lackermair, K., et al. (2020). "Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the ECLS-Shock study." Clinical Research in Cardiology: 1-9.

Loforte, A., et al. (2014). "[Extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of refractory cardiogenic shock in adults: strategies, results, and predictors of mortality]." Giornale italiano di cardiologia (2006) **15**(10): 577-585.

Mannebach, H. (1988). Herz-Lungen-Maschine und Kunstherz: Von Gibbon bis Jarvik-7. Hundert Jahre Herzgeschichte: Entwicklung der Kardiologie 1887–1987. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 110-126.

McIlwain, R. B., et al. (2009). "Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine." Laboratory Investigation **90**: 128.

Michel, S., et al. (2017). Indikationen zur mechanischen Kreislaufunterstützung. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken. U. Boeken, A. Assmann, F. Born, S. Klotz and C. Schmid. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 9-23.

Michels, G. and B. Böttiger (2018). Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR), Springer.

Michels, G., et al. (2020). "3.1 Allgemeine Gerinnungsaspekte: zelluläre und plasmatische Gerinnung–32 3.2 Spezielle Gerinnungsaspekte unter ECLS–33 3.3 Monitoring und Zielwerte der Gerinnung–33 3.4 Medikamente/Antikoagulation–35." Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen: 31.

Miller, B. J., et al. (1953). "An improved mechanical heart and lung apparatus: its use during open cardiotomy in experimental animals." Medical Clinics of North America **37**(6): 1603-1624.

Münch, F., et al. (2006). Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) — Spezifikation und Einsatz in der Pädiatrie. Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. P. Feindt, F. Harig and M. Weyand. Darmstadt, Steinkopff: 261-279.

Peek, G. J., et al. (2009). "Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial." The Lancet **374**(9698): 1351-1363.

Philipp, A., et al. (2005). "Einsatz des minimierten EKZ-Systems (MECC) als Life-Support-System (LSS) außerhalb herzchirurgischer Einrichtungen." Kardiotechnik **1**: 3-5.

Potapov, E. V., et al. (2017). Mechanische Kreislaufunterstützung bei Kindern und bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern. Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken. U. Boeken, A. Assmann, F. Born, S. Klotz and C. Schmid. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 131-144.

Puehler, T., et al. (2011). "Extrakorporale Membranoxygenierung." Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie **25**(4): 209.

Redwan, B., et al. (2019). "ECMO in der Thoraxchirurgie: Grundlagen und Pathophysiologie." Zentralbl Chir(EFirst).

Risnes, I., et al. (2008). "Interleukin-6 may predict survival in extracorporeal membrane oxygenation treatment." Perfusion **23**(3): 173-178.

Rothschuh, K. (1957). "Die Entwicklung der Kreislauflehre im Anschluss an William Harvey." Journal of Molecular Medicine **35**(12): 605-612.

Schmid, C. and A. Philipp (2011). Herz-Lungen-Maschine. Leitfaden extrakorporale Zirkulation, Springer: 41-71.

Simanski, O. and B. J. E. Misgeld (2018). Kreislaufunterstützung. Medizinische Physik: Grundlagen – Bildgebung – Therapie – Technik. W. Schlegel, C. P. Karger and O. Jäkel. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 675-682.

Swol, J., et al. (2018). "Hematocrit and impact of transfusion in patients receiving extracorporeal life support." Perfusion **33**(7): 546-552.

Tandler, R., et al. (2017). Kurzzeitunterstützung (Akuttherapie). Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken. U. Boeken, A. Assmann, F. Born, S. Klotz and C. Schmid. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 25-63.

Tsyganenko, D., et al. (2018). "Predictors of mid-term outcomes in patients undergoing implantation of a ventricular assist device directly after extracorporeal life support." Eur J Cardiothorac Surg.

Wengenmayer, T., et al. (2018). "Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score." Eur Heart J Acute Cardiovasc Care: 2048872618789052.

Wiesner, O., et al. (2012). "Therapieoptionen des akuten Lungenversagens: Prinzip und Indikationen der ECMO-Therapie." Kardiologie up2date **8**(02): 165-182.

World Health Organization (2005). "Surveillance of chronic disease risk factors: country level data and comparable estimates."

Zhang, R., et al. (2006). "Creatine kinase isoenzyme MB relative index as predictor of mortality on extracorporeal membrane oxygenation support for postcardiotomy cardiogenic shock in adult patients." European Journal of Cardio-Thoracic Surgery **30**(4): 617-620.

AFFIDAVIT**Eidesstattliche Versicherung**

Drotleff, Claudia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides|statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Ermittlung prädiktiver Faktoren zur Beurteilung von Verlauf und Überleben bei herzchirurgischem ECLS-Einsatz, insbesondere unter Betrachtung der Gerinnungsaspekte - Eine retrospektive Untersuchung laborchemischer sowie prä-, peri- und postoperativer Parameter bei 294 Patienten

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 26.04.2022

Ort, Datum

Claudia Drotleff

Unterschrift Doktorandin