Die Anwendung der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung bei Patienten mit therapierefraktärem Herzkreislaufstillstand

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Barmwater, Jan

aus Bad Segeberg

Gießen 2024

Die Anwendung der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung bei Patienten mit therapierefraktärem Herzkreislaufstillstand

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

des Fachbereichs Medizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Barmwater, Jan

aus Bad Segeberg

Gießen 2024

Aus dem Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Campus Kerckhoff der Justus-Liebig-Universität Gießen
Abteilung für Kardiologie

Gutachter: Herr Prof. Dr. Christoph Liebetrau
Gutachterin: Frau Prof. Dr. Birgit Aßmus

Tag der Disputation: 09.02.2024

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Epidemiologie und Definition des Herzkreislaufstillstandes 1
1.2 Ätiologie 1
1.2.1 Kardiale und nicht-kardiale Ursachen für einen Herzkreislaufstillstand 1
1.3 Prognose des Herzkreislaufstillstandes 2
1.4 Therapie 3
1.4.1 Konventionelle Therapiemaßnahmen 3
1.4.2 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme 3
1.5 Zielsetzung der Arbeit 8
2 Material und Methoden 9
2.1 Studienaufbau und Studienkohorte 9
2.2 Soziodemographische und klinische Parameter 10
2.2.1 Die Cerebral Performance Categories Scale (CPC-Scale) 11
2.3 Die Studienendpunkte und verwendetes VA-ECMO-System 11
2.4 Statistische Methodik 12
3 Ergebnisse 13
3.1 Epidemiologische Basisdaten, Komorbiditäten und Risikofaktoren 13
3.2 Daten zur Reanimation 13
3.3 Ursache des Herzkreislaufstillstandes 15
3.4 Daten zur intrahospitalen Diagnostik und Therapie 15
3.5 Daten zur Beatmung und Katecholamintherapie 17
3.6 Die laborchemischen Parameter 18
3.7 Therapieergebnis 19
3.7.1 30-Tage-Überlebensrate und neurologisches Therapieergebnis 19
3.7.2 Die Todesursachen 20
3.8 Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten 21

4 Diskussion 23
4.1 Diskussion der Ergebnisse 23
4.1.1 Studienvolumen und Patientenkollektiv 23
4.1.2 Therapieergebnis 24
4.1.3 Reanimationsdaten 24
4.1.4 Die laborchemischen Parameter 27
4.1.5 Komplikationen im Rahmen der VA-ECMO-Therapie 27
4.2 Prognosefaktoren für das neurologische Outcome bei der Anwendung einer VA-ECMO bei einem therapierefraktären Herzkreislaufstillstand 28
4.3 Die Mortalität und das neurologische Therapieergebnis bei einer VA-ECMO-Therapie im Vergleich zu einer konventionellen Reanimation 29
4.4 Die prähospitale Implantation eines VA-ECMO-Systems bei Patienten mit einem therapierefraktären Herzkreislaufstillstand 30
4.5 Diskussion ethischer Aspekte 31
4.5.1 Ethische Aspekte in der Reanimation 31
4.5.2 Medizinethische Prinzipien 31
4.5.3 Die Anwendung der medizinethischen Prinzipien auf eine VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären Herzkreislaufstillstand 32
4.6 Studienkritik und Limitationen 35
4.7 Fazit 36
5 Zusammenfassung 37
5.1 Deutsche Fassung 37
5.2 Summary 39
6 Anhang 41
6.1 Abkürzungsverzeichnis 41
6.2 Tabellenverzeichnis 42
6.3 Abbildungsverzeichnis 42
7 Literaturverzeichnis 42

8 Auflistung der Kongressbeiträge im Zusammenhang mit dieser Arbeit 49

9 Ehrenwörtliche Erklärung.....50

10 Danksagung 51

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie und Definition des Herzkreislaufstillstandes

Herzkreislauferkrankungen sind die häufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland [43]. Laut Statistischem Bundesamt waren im Jahr 2020 34% aller Todesfälle durch Erkrankungen des Herzkreislaufsystems bedingt [43]. Im Jahr 2020 verstarben in der Bundesrepublik Deutschland 338.001 Menschen an einer Krankheit des Herzkreislaufsystems [43]. Fulminate Verlaufsformen einer Herzkreislauferkrankung können zu einem plötzlichen Herztod (cardiac arrest, CA) führen. Unter einem CA versteht man das akute Sistieren einer effizienten Herzkreislauffunktion mit konsekutiver Gewebehypoxie und Gefahr des Hirntods [34]. Die Heart Disease and Stroke Statistics der American Heart Association berichtet, dass jährlich etwa 568.800 Menschen in den Vereinigten Staaten von Amerika einen CA erleiden [26]. Davon ereigneten sich etwa 63 Prozent der CA außerhalb einer medizinischen Einrichtung [26]. In Europa sterben jährlich ungefähr 275.000 an einem präklinischen CA (out-of-hospital CA, [OHCA]) [2, 26]. In der Bundesrepublik Deutschland kommt es jährlich bei etwa 75.000 Menschen zu einem OHCA [47].

1.2 Ätiologie

1.2.1 Kardiale und nicht-kardiale Ursachen für einen Herzkreislaufstillstand

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind der häufigste Auslöser für einen CA. Etwa 90% aller CA haben eine kardiale Ursache [27, 34]. Etwa 75% bis 80% der kardial bedingten CA werden durch eine koronare Herzkrankheit (KHK) verursacht [27, 34]. Neben der ischämischen Kardiomyopathie können auch andere Kardiomyopathien einen CA hervorrufen. Etwa 10% bis 15% der kardial bedingten CA werden durch eine dilatative oder hypertrophe Kardiomyopathie verursacht [27, 34]. Die verbleibenden 5% bis 10 % der durch eine kardiale Erkrankung bedingten CA sind durch andere Ursachen wie eine Myokarditis, eine Ionenkanalerkrankungen (Brugada-Syndrom, Long-QT-Syndrom) und Vitien bedingt [27, 34].

Etwa 10 % aller CA haben eine nicht-kardiale Ätiologie [34]. Hierunter fallen Ursachen wie Trauma, Hypovolämie, Anaphylaxie, Sepsis, fulminante Lungenarterienembolie, metabolische Ursachen (Hypokaliämie und Hyperkaliämie) und Intoxikationen. Darüber

hinaus sind respiratorische Ursachen (Spannungspneumothorax, Verlegung der Atemwege, Aspiration, zentrale Atemstörung und neuromuskuläre Ursachen) zu nennen [34].

1.3 Prognose des Herzkreislaufstillstandes

Der CA mit konsekutiver Reanimationspflicht (cardiopulmonary rescucitation, CPR) ist mit einer schlechten Prognose assoziiert, insbesondere dann, wenn ein OHCA vorliegt. Es wird übereinstimmend berichtet, dass etwa 10% aller Patienten, die einen OHCA erleiden, wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden können [2, 26]. Wird das akute Ereignis überlebt, sind sowohl das reine Überleben, als auch die post-akute Entwicklung in einem entscheidenden Maß durch Patientencharakteristika, die Umstände des CA und die ergriffenen therapeutischen Maßnahmen bestimmt. Zahlreiche Studien haben sich mit der Identifikation von Prädiktoren für die Prognose eines CA beschäftigt. Als zentrale Faktoren konnten die schnelle Feststellung des CA und der frühzeitige Beginn der CPR identifiziert werden [33]. Sofort eingeleitete Wiederbelebungsmaßnahmen können die Überlebensrate verdoppeln bis vervierfachen [33]. Die Prognose der Patienten ist darüber hinaus von dem initial festgestellten Herzrhythmus abhängig. Patienten mit einem defibrillationswürdigen initialen Herzrhythmus, wie beispielsweise Kammerflimmern, haben eine bessere Prognose, als Patienten mit einer nicht defibrillationswürdigen Asystolie. In einer von Reynolds et al. durchgeführten Untersuchung, in der Daten von 11.368 Patienten ausgewertet wurden, konnte gezeigt werden, dass von den Patienten, die ein gutes neurologisches Überleben hatten, bei 74,4% ein defibrillationswürdiger initialer Herzrhythmus vorlag [35]. Hingegen lag bei 65,6% der Patienten mit einem schlechten neurologischen Outcome ein nicht defibrillationswürdiger initialer Herzrhythmus vor [35]. Eine Defibrillation innerhalb von drei bis fünf Minuten nach dem CA erhöht die Überlebenschancen laut Leitlinien zur Reanimation des European Resuscitation Council (ERC) auf 50 bis 70 Prozent [33]. Von zentraler Bedeutung für die Prognose der Patienten ist die Reanimationsdauer. Die bisher größte Untersuchung zu dem Einfluss der Reanimationsdauer auf das neurologische Therapieergebnis, in der Daten von 11.368 Patienten untersucht wurden, konnte zeigen, dass 99% der Patienten mit einem guten neurologischen Outcome, die erfolgreiche CPR mit Wiedererlangen des Kreislaufes (return of sponteanous circulation, ROSC) nicht länger als 37 Minuten gedauert hat [35].

Des Weiteren hängen die Prognose der Patienten von der zügigen Therapie einer potentiell reversiblen Ursache ab [20, 25, 28]. Eine Therapiemöglichkeit der auslösenden Ursache des CA ist ein entscheidender Faktor für das Überleben [20, 25, 28].

1.4 Therapie

Ein CA ist ein medizinischer Notfall, der eine sofortige CPR erfordert. Bei der Therapie eines CA stehen zwei Kernziele im Fokus. Zum einen die Verkürzung des CA und damit der Hypoxiezeit und zum anderen die Ursachenbehebung des CA.

1.4.1 Konventionelle Therapiemaßnahmen

Den aktuellen Empfehlungen des ERC entsprechend wird die CPR in Basismaßnahmen (Basic Life Support, [BLS] [33] und erweiterte Maßnahmen (Advanced Life Support, [ALS]) [40] unterteilt.

Die BLS-Maßnahmen umfassen die schnelle Feststellung des CA, die umgehende Alarmierung des Rettungsdienstes und den sofortigen Beginn mit einer Ersthelferreanimation. Die Ziele des BLS sind die Erzeugung eines Minimalkreislaufes durch Thoraxkompressionen und die Oxygenierung des Blutes durch eine Beatmung. Außerdem beinhalten die BLS-Maßnahmen den Einsatz eines automatisierten externen Defibrillators, falls verfügbar [33].

Die ALS-Maßnahmen finden durch medizinisch geschulte Personen statt. Sie umfassen, zusätzlich zu den BLS-Maßnahmen, die Etablierung eines sicheren Atemweges, eine invasive Beatmung, eine elektrokardiographische Analyse und gegebenenfalls eine externe Defibrillation. Auch eine medikamentöse Therapie und die Behebung potenziell reversibler Ursachen (Hypoxie, Hypovolämie, Hypo- und Hyperkaliämie, Hypothermie, Perikadtamponade, Intoxikation, Thromboembolie und Spannungspneumothorax) sind Bestandteil des ALS [40].

1.4.2 Mechanische Kreislaufunterstützungssysteme

Die Maßnahmen der konventionellen CPR wurden in den letzten Jahren durch mechanische Kreislaufunterstützungssysteme (mechanical circulatory support, [MCS]) ergänzt. Das Ziel der Verwendung der MCS ist es, das Überleben der Patienten mit

therapierefraktärem CA zu verbessern. Es gibt verschiedene MCS-Systeme mit und ohne Möglichkeit zur Oxygenierung. Systeme ohne Oxygenierungsmöglichkeit sind beispielsweise die intra-aortale Ballongegenpulsation (IABP) und eine katheterbasierte mikroaxiale Flusspumpe (Impella). Beide Systeme kommen jedoch erst nach ROSC zum Einsatz, um den bei einem Großteil der Patienten bestehenden kardiogenen Schock durch Entlastung des linken Ventrikels zu minimieren. Die IABP spielt in der Verwendung in Deutschland nur noch eine untergeordnete Rolle. Die Ursache hierfür ist in der IABP-Shock 2 Studie zu finden, welche zeigen konnte, dass die Verwendung der IABP bei Patienten im kardiogenen Schock keinen Benefit gegenüber den Patienten ohne IABP-Behandlung bringt [41].

Im Hinblick auf die Impella gibt es eine widersprüchliche Datenlage. Kleine Registerstudien konnten einen Benefit für die Verwendung der Impella zeigen [11, 18, 29], wohingegen eine große propensity-score gematchte Studie keinen Vorteil der Impella gegenüber der IABP demonstrierte [39]. Eine große randomisierte Studie, welche die Impella-Behandlung gegenüber konventioneller Schockbehandlung untersucht, fehlt. Das MCS-System mit Oxygenierungsfunktion ist die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) [6]. Die Auswirkungen der verschiedenen MCS auf die hämodynamischen Parameter sind in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Die Auswirkungen der verschiedenen MCS auf die hämodynamischen Parameter

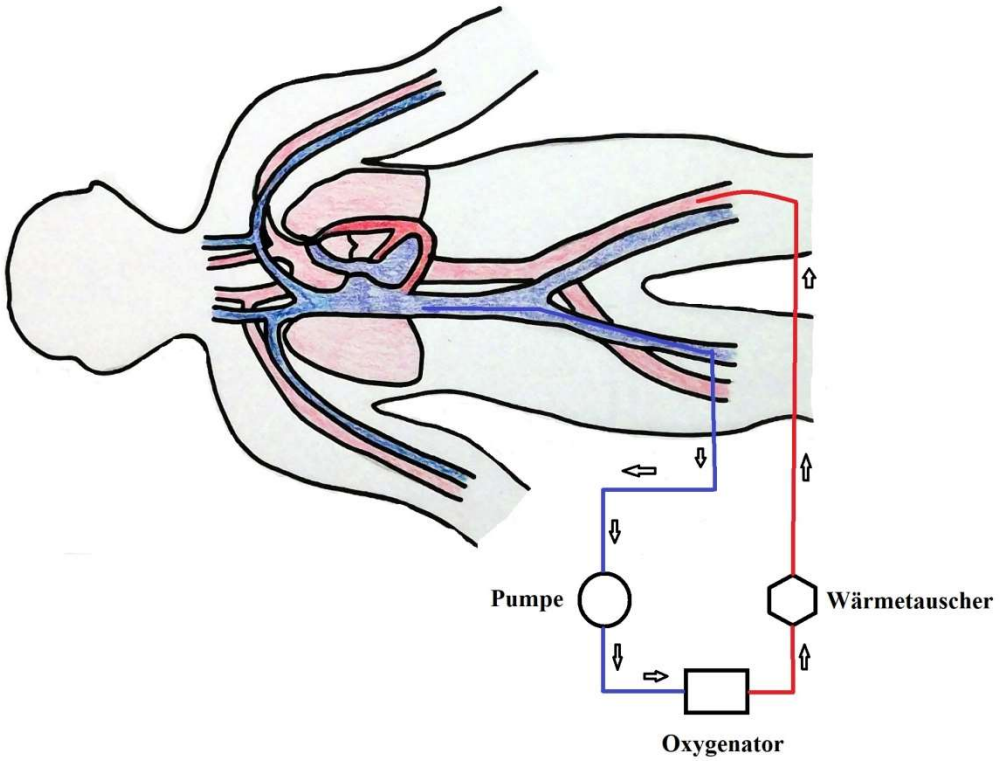
Tabelle 1: Die Auswirkungen der verschiedenen MCS auf die hämodynamischen Parameter			
	IABP	Impella	VA-ECMO
Nachlast	↓	↔	↑
Linksventrikuläres Schlagvolumen	↗	↓	↓
Linksventrikuläre Vorlast	↘	↘	↓
Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	↘	↘	↓
Koronarperfusion	↗	? ↗	?
Periphere Gewebedurchblutung	↗	↑	↑

1.4.2.1 Das Funktionsprinzip einer VA-ECMO

Eine VA-ECMO dient der transienten Erzeugung eines künstlichen Blutkreislaufs basierend auf zwei funktionellen Elementen: Eine Pumpe erzeugt eine Blutzirkulation und über eine Membran wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und Kohlenstoffdioxid eliminiert. Außerdem können das Blut und damit der Körper des Patienten über einen Wärmetauscher auf eine gewünschte Temperatur gebracht werden.

Dazu erfolgt in der Notfallsituation die Punktion der Vena femoralis. In die Vene wird dann in Seldinger-Technik eine Kanüle eingelegt, die mit einem Schlauchsystem verbunden wird. Über das Schlauchsystem wird das Blut mit Hilfe einer Zentrifugalpumpe aus dem Körper des Patienten zu einem Oxygenator befördert. In dem Oxygenator findet der Gasaustausch statt. Das oxygenierte Blut wird dann über das Schlauchsystem zurück in den Körper befördert. Dazu wird die Arteria femoralis ebenfalls punktiert und in die Arterie eine Kanüle in Seldinger-Technik gelegt. Damit ist der Blutkreislauf geschlossen. Die Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung des Funktionsprinzips der VA-ECMO.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der VA-ECMO



1.4.2.2 Die Datenlage zum Einsatz einer VA-ECMO

Bisher gibt es wenig Registerstudien, eine randomisierte Studie [49] und eine Metaanalyse [48] zu der Anwendung einer VA-ECMO bei Patienten mit therapierefraktärem CA. In der Tabelle 2 sind die Indikationen und Evidenzlevel für ECMO bei kardialer Erkrankung aufgeführt.

Tabelle 2: Indikationen und Evidenzlevel für ECMO bei kardialer Erkrankung

Tabelle 2: Indikationen und Evidenzlevel für ECMO bei kardialer Erkrankung	
Indikation	**Evidenzlevel**
Myokardinfarkt-assoziierter kardiogener Schock	Kohortenstudien
Fulminante Myokarditis	Kohortenstudien
Sepsis-assoziierte Kardiomyopathie	Fallberichte
Pulmonale Hypertonie	Fallberichte
Postkardiotomie kardiogener Schock	Kohortenstudien
Abstoßung nach Herztransplantation	Kohortenstudien
Therapie bis zur Implantation eines linksventrikuläres Herzunterstützungssystems/ bis zu einer Herztransplantation	Kohortenstudien

adaptiert nach: Abrams D, et al. JACC. 2014; 63; 2769-78.

Der routinemäßige Einsatz einer VA-ECMO wird bei Patienten mit CA nicht empfohlen [6]. Die aktuellen Leitlinien des ERC empfehlen, dass eine VA-ECMO dann in Betracht gezogen werden sollte, wenn die initialen Reanimationsmaßnahmen nicht zum Erfolg führen, das Zeitintervall zwischen CA und Reanimationsbeginn kurz ist, eine behandelbare Ursache vorliegt oder die Möglichkeit einer Herztransplantation oder Koronarangiographie mit anschließender perkutaner Koronarintervention gegeben ist (Klasse IIb, LOE C Empfehlung) [6]. In der Tabelle 3 sind die ERC-Empfehlungen zum Management des kardiogenen Schocks bei ST-Stecken-Hebungs-Myokardinfarkt aufgelistet.

Tabelle 3: ERC-Empfehlungen zum Management des kardiogenen Schocks bei ST-Strecken- Hebungs-Myokardinfarkt

Tabelle 3: ERC-Empfehlungen zum Management des kardiogenen Schocks bei ST-Strecken- Hebungs-Myokardinfarkt		
Empfehlung	Evidenz-stufe	Grad
Eine sofortige PCI ist bei Patienten mit kardiogenem Schock indiziert, wenn die Koronaranatomie hierfür geeignet ist. Wenn die Koronaranatomie für eine PCI nicht geeignet ist oder die PCI fehlgeschlagen ist, wird eine Notfall-koronararterielle Bypass-Operation empfohlen.	I	B
Eine invasive Blutdrucküberwachung mit einem arteriellen Zugang wird empfohlen.	I	C
Eine sofortige Doppler-Echokardiographie ist indiziert, um die ventrikuläre und valvuläre Funktionen, Belastungsbedingungen zu beurteilen und mechanische Komplikationen zu erkennen.	I	C
Es ist angezeigt, dass mechanische Komplikationen nach Diskussion im Herzteam so früh wie möglich behandelt werden.	I	C
Sauerstoff/ eine mechanische Atemunterstützung ist entsprechend der Blutgase indiziert.	I	C
Eine Fibrinolyse sollte bei Patienten mit kardiogenem Schock in Betracht gezogen werden, wenn eine primäre PCI-Strategie nicht innerhalb von 120 Minuten nach der Diagnose STEMI verfügbar ist und mechanische Komplikationen ausgeschlossen wurden.	IIa	C
Bei Patienten mit kardiogenem Schock sollte eine vollständige Revaskularisierung während des Indexverfahrens in Betracht gezogen werden.	IIa	C
Bei Patienten mit hämodynamischer Instabilität/ kardiogenem Schock aufgrund mechanischer Komplikationen sollte eine IABP in Erwägung gezogen werden.	IIa	C

Eine hämodynamische Beurteilung mit einem Pulmonalarterienkatheter kann zur Bestätigung der Diagnose oder zur Therapieführung in Betracht gezogen werden.	IIb	B
Eine Ultrafiltration kann bei Patienten mit refraktärer Stauung in Betracht gezogen werden, die auf Diuretika-basierte Strategien nicht ansprachen.	IIb	B
Zur hämodynamischen Stabilisierung können inotrope/ vasopressorische Mittel in Erwägung gezogen werden.	IIb	C
Bei Patienten mit einem refraktären Schock kann eine kurzfristige mechanische Unterstützung in Betracht gezogen werden.	IIb	C
Eine routinemäßige IABP ist nicht indiziert.	III	B

adaptiert nach: European Heart Journal (2018) 39, 119–177 doi:10.1093/eurheartj/ehx393

In einem Tiermodell konnte gezeigt werden, dass durch eine VA-ECMO-Therapie eine suffiziente Perfusion und Oxygenierung von Myokard und Gehirn sichergestellt und eine schnelle Verbesserung des Stoffwechselzustandes erzeugt werden kann [3]. Auch mehrere Registerstudien weisen darauf hin, dass durch eine VA-ECMO eine Stabilisierung des Kreislaufs erzielt werden kann [5, 20]. Die VA-ECMO könnte damit als sogenannte „bridge-to-therapy“ Möglichkeit die Grundlage für die Sanierung reversibler Ursachen des CA schaffen [3]. Trotz dieser vielversprechenden Möglichkeit ist das in der Literatur beschriebene Therapieergebnis sehr variabel. Die berichteten Überlebensraten von CA-Patienten mit nachfolgender VA-ECMO-Therapie variieren zwischen 4% und 39% [19, 20]. Bestimmte Charakteristika scheinen also für das Therapieergebnis entscheidend zu sein, verlässliche Parameter, anhand derer über die Initiierung einer VA-ECMO-Therapie entschieden werden kann, sind aber bislang nicht identifiziert [23]. Daher ist der Einsatz der VA-ECMO Gegenstand klinischer Forschung. Hierbei ist insbesondere die Identifikation von Parametern, welche den Benefit dieser maximal invasiven Therapie bei den Patienten anzeigen können, wichtig.

1.5 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit wurde die Anwendung der VA-ECMO bei Patienten mit OHCA untersucht. Folgende Fragen sollten hierbei beantwortet werden: Haben OHCA-Patienten mit VA-ECMO therapiert ein besseres Überleben als Patienten ohne? Lassen

sich Risikoprädiktoren, welche einen positiven oder negativen Verlauf anzeigen können, identifizieren?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau und Studienkohorte

In dieser retrospektiven Registerstudie wurden OHCA-Patienten, welche zwischen dem 01.01.2009 und dem 31.07.2016 in der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim behandelt wurden, eingeschlossen. Alle OHCA-Patienten wurden von dem behandelnden Notarzt direkt in das Herzkatheterlabor eingeliefert und dem Team, bestehend aus einem interventionellen Kardiologen, Anästhesisten und Kardiotechniker, übergeben. Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt die Ein- bzw. Ausschlusskriterien für eine VA-ECMO bei Patienten mit OHCA in der Kerckhoff-Klinik.

Tabelle 4: Kriterien für und gegen eine VA-ECMO bei Patienten mit OHCA

Tabelle 4: Kriterien für und gegen eine VA-ECMO bei Patienten mit OHCA	
Kriterien für eine VA-ECMO	• Therapierefraktärer CA • Persistierende hämodynamische Instabilität nach ROSC
Ausschlusskriterien für eine VA-ECMO	• Alter > 75 Jahre • Fehlende Herzaktion in der Notfallechokardiographie im Katheterlabor • Unbekannte No-flow-time • Prolongierte CPR ohne ROSC (> 45 min) • Komorbiditäten mit infauster Prognose • Patientenverfügung, welche erweiterte CPR-Maßnahmen verbietet

2.2 Soziodemographische und klinische Parameter

Zur Erfassung der präklinischen Prozesse und Daten wurden die Notarztprotokolle ausgewertet. Alle übrigen Daten wurden aus den archivierten Patientenakten und den elektronischen Datensystemen der Kerckhoff-Klinik erfasst. Als Basisdaten wurden folgende Parameter erhoben: Geschlecht, Alter bei Aufnahme, Hospitalisationsdauer und Überlebensdaten (Tod, Todesdatum, Todesursache, Tod während des Krankenhausaufenthaltes, Tod innerhalb von 30 Tagen nach dem CA). Das neurologische Outcome der Patienten wurde anhand der sogenannten Cerebral Performance Categories Scale (CCP-Scale) zum Zeitpunkt der Entlassung festgehalten. Als wichtige Komorbiditäten wurden folgende Krankheiten erfasst: Herzkreislauferkrankung, Lungenerkrankung und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Folgende Kennzahlen und Charakteristika der Reanimation wurden erhoben: beobachteter CA, erfolgte Erstmaßnahmen, No-flow-time, Dauer der CPR, ROSC vor VA-ECMO-Implantation, initialer Herzrhythmus, Ursache des CA und erneute Notwendigkeit einer CPR oder Defibrillation. Falls eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, wurden Koronarstatus und ggf. Koronarintervention erhoben. Bezüglich der VA-ECMO wurden folgende Daten erfasst: Größe der venösen und arteriellen Kanüle, Verwendung einer antegrade Beinperfusion, Laufdaten der VA-ECMO, Dauer der VA-ECMO-Therapie und initiale hämodynamische Kreislaufstabilisierung. Folgende Komplikationen wurden erfasst: punktionsassoziierte Komplikationen, nicht-punktionsassoziierte Komplikationen, Transfusion von Blut oder Blutbestandteilen, akutes Nierenversagen und Sepsis. Als Beatmungsparameter wurden folgende Parameter erhoben: invasive Beatmung, Dauer der invasiven Beatmung und erfolgreiche Entwöhnung von der Beatmung. Über die medikamentöse Therapie wurden folgende Daten erhoben: medikamentöse Therapie mit Dobutamin, Norepinephrin und Epinephrin. In der Laboranalyse wurde das Augenmerk insbesondere auf den initialen pH-Wert, kardiale Biomarker (Creatinkinase [CK], Creatinkinase-MB [CK-MB], hochsensitiv-gemessenes kardiales Troponin T [hs-cTnT], N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid [NT-proBNP]), Inflammationsmarker, wie C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Leukozytenzahl, sowie Nierenretentionsparameter, Hämoglobin und neuronenspezifische Enolase (NSE).

2.2.1 Die Cerebral Performance Categories Scale (CPC-Scale)

Anhand der CPC-Skala wurde das neurologische Therapieergebnis der Patienten am Ende der Krankenhausbehandlung klassifiziert. Evidenzbasierte Daten deuten darauf hin, dass anhand der CPC-Skala ermittelte Ergebnisse zur Bewertung der Lebensqualität und des funktionalen Status weitestgehend denen aus detaillierteren Auswertungen entsprechen [1]. Die CPC-Skala reicht von eins bis fünf. Ein gutes neurologisches Therapieergebnis wurde als CPC-Wert von eins klassifiziert, eine schlechtes neurologisches Therapieergebnis ab einem Wert von zwei. In der Tabelle 5 ist die CPC-Skala zusammengefasst [1].

Tabelle 5: Die CPC-Skala

Tabelle 5: Die CPC-Skala	
CPC 1	Vollständige Genesung oder leichte zerebrale Beeinträchtigung, gute zerebrale Leistungsfähigkeit
CPC 2	Moderate, aber für die Aktivitäten des täglichen Lebens ausreichende zerebrale Beeinträchtigung. In geschützter Umgebung arbeitsfähig.
CPC 3	Wegen schwerer zerebraler Behinderung bei Aktivitäten des täglichen Lebens auf die Unterstützung anderer angewiesen
CPC 4	Koma oder vegetativer Status
CPC 5	Hirntod

2.3 Die Studienendpunkte und verwendetes VA-ECMO-System

Als Endpunkte wurden eine erfolgreiche Beendigung der VA-ECMO-Therapie, das Überleben 30 Tage nach dem CA und das neurologische Therapieergebnis zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung anhand der CPC-Skala erfasst.

Als VA-ECMO-System wurden die Rotaflow Maquet Zentrifugalpumpe (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland) und ein Membranoxygenator mit einer Diffusionsmembran (EUROSETS, ECMO mini-bypassset, Corm. D, Medolla, Italien) verwendet. Das Schlauchmaterial, die Zentrifugalpumpe und der Oxygenator waren mit Bioline® (MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Deutschland) beschichtet.

2.4 Statistische Methodik

Die statische Auswertung fand mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 22 (International Business Machines Corporation [IBM], Armonk, USA) statt. Die kategorialen Daten sind als absolute Zahl und Prozentsatz angegeben. Bei normalverteilten Variablen sind das Maximum, das Minimum und der Mittelwert angegeben. Als Streuungsmaß wurde bei normalverteilten Variablen die Standardabweichung (STD) berechnet. Bei normalverteilten Variablen wurden die Subgruppen mit dem ungepaarten Student T-Test verglichen. Bei nicht normalverteilten Variablen sind das Maximum, das Minimum, der Median und der Interquartilabstand (IQR) (25% und 75% Perzentile) angegeben. Der Vergleich unabhängiger Subgruppen erfolgte mit dem Wilcoxon-Rangsummentest**.** Bei einem Signifikanzniveau von 5% wurde ein p-Wert von kleiner 0,05 als signifikant interpretiert.

3 Ergebnisse

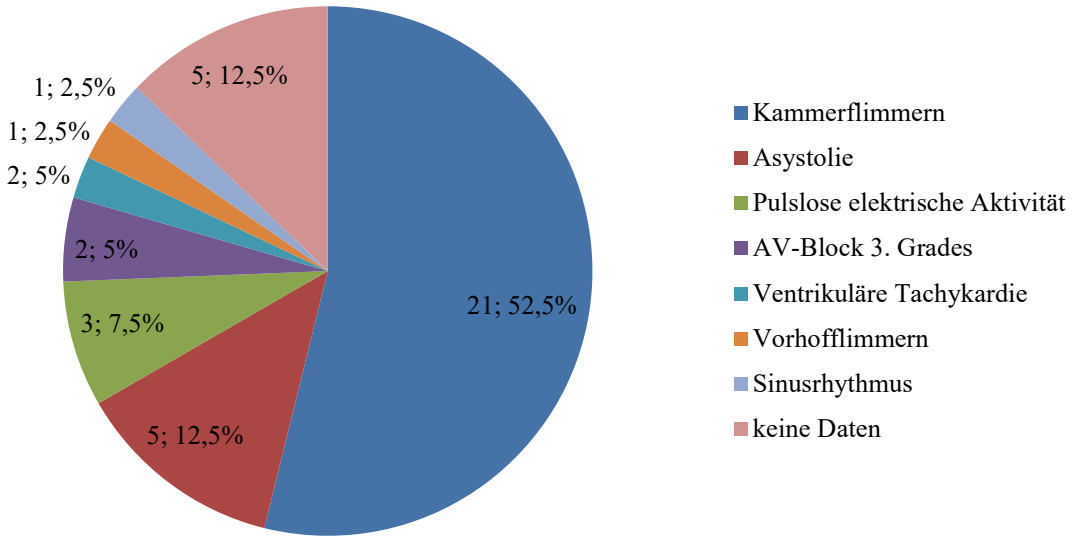
3.1 Epidemiologische Basisdaten, Komorbiditäten und Risikofaktoren

Insgesamt wurden 40 Patienten in die Registerstudie eingeschlossen. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 32 (80%) Männern und acht (20%) Frauen zusammen. Das Durchschnittsalter lag bei 57,0 (±10,4) Jahren. Das Durchschnittsalter bei den männlichen Patienten betrug 57,5 (±9,4) Jahre. Bei den Patientinnen ergab sich ein Durchschnittsalter von 56,8 (±14,6) Jahren. Bei 13 (32,5%) der Patienten lag bereits eine manifeste arterielle Hypertonie vor. Bei acht (20%) Patienten war eine Adipositas bekannt. Bei sieben (17,5%) Patienten bestand eine Dyslipidämie. Bei sieben (17,5%) Patienten lag ein Nikotinabusus vor. Sechs (15%) Patienten litten bereits an einem Diabetes mellitus. Bei fünf (12,5%) Patienten war eine KHK bekannt. Fünf (12,5%) Patienten hatten bereits einen Myokardinfarkt erlitten. Bei fünf (12,5%) Patienten war ein Vorhofflimmern bekannt. Bei drei (7,5%) bestand eine ischämische Kardiomyopathie und bei einem Patienten (2,5 %) war eine dilatative Kardiomyopathie bekannt. Drei (7,5%) Patienten hatten eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse.

3.2 Daten zur Reanimation

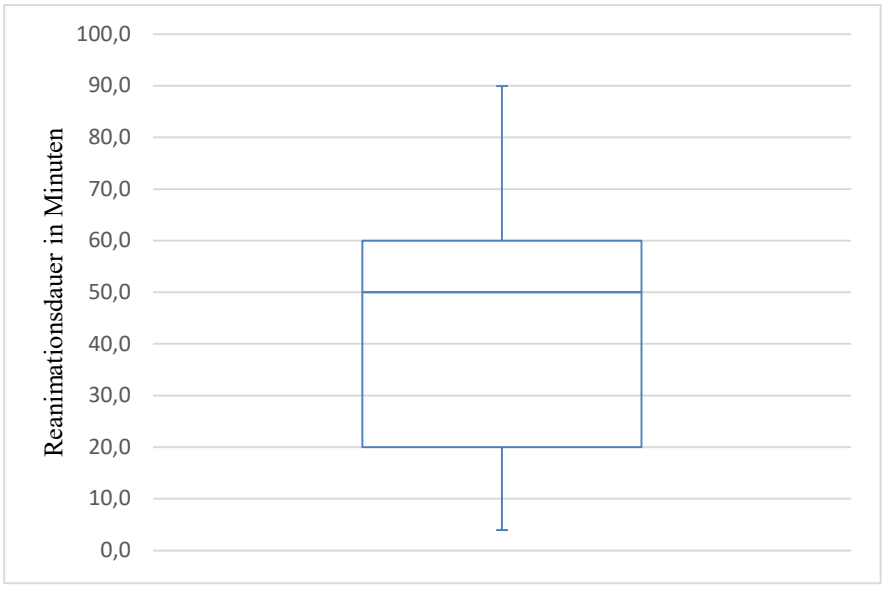
In dem Patientenkollektiv wurde der CA bei 32 (80%) Patienten beobachtet. In 12 (30%) Fällen erfolgten die BLS-Reanimationsmaßnahmen durch medizinische Laien. In 10 (25%) Fällen erfolgte der BLS durch medizinisch geschultes Personal. Nach dem Eintreffen des Rettungsdienstes erfolgten bei allen Patienten ALS-Reanimationsmaßnahmen. Bei 23 Patienten lag bei der ersten Elektrokardiogram (EKG)-Analyse ein defibrillationswürdiger Herzrhythmus vor. Die Abbildung 2 zeigt die genaue Verteilung der initialen Herzrhythmen der Patienten.

Abbildung 2: Initiale Herzrhythmen der Patienten



Die mediane Reanimationsdauer betrug 50 (IQR 20-60) Minuten. Die minimale Reanimationsdauer lag bei vier Minuten. Die maximale Reanimationsdauer belief sich auf 90 Minuten. Die Abbildung 3 zeigt die Reanimationsdauer der Patienten.

Abbildung 3: Reanimationsdauer der Patienten

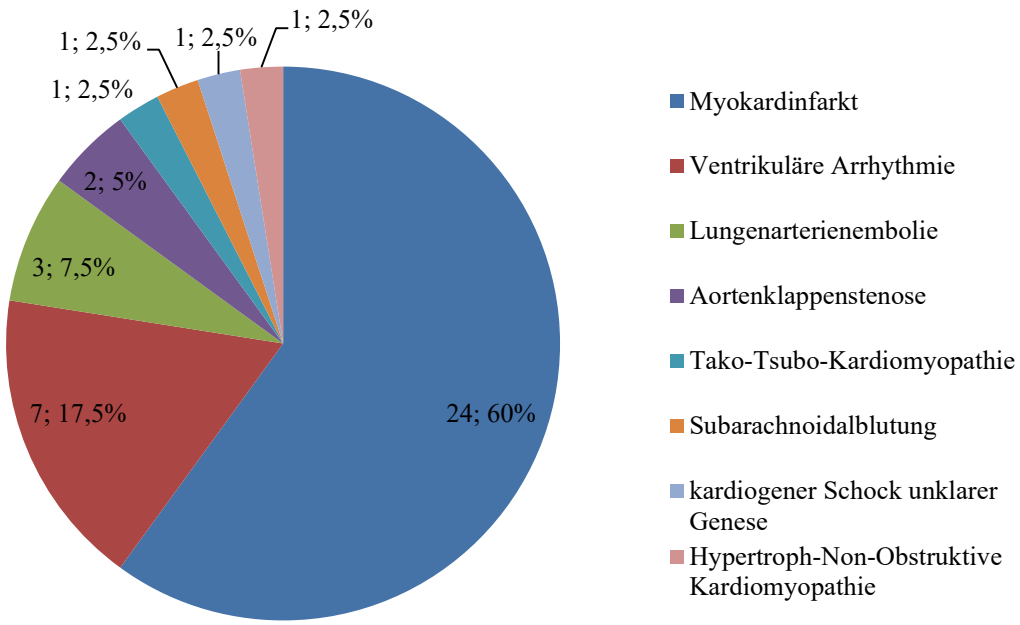


Die mediane No-flow-time betrug 3,7 (IQR0-6,5) Minuten. Die minimale No-flow-time lag bei 0 Minuten. Die maximale No-flow-time belief sich auf 20 Minuten.

3.3 Ursache des Herzkreislaufstillstandes

In der überwiegenden Anzahl der Fälle führte eine kardiovaskuläre Ursache zu dem CA. Bei 24 (60%) Patienten führte ein akuter Myokardinfarkt, bei sieben (17,5%) Patienten eine ventrikuläre Arrhythmie, bei drei (7,5%) Patienten eine Lungenarterienembolie, bei zwei (5%) Patienten eine Aortenklappenstenose, bei einem (2,5%) Patienten eine Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, bei einem Patienten (2,5%) eine Subarachnoidalblutung, bei einem (2,5%) Patienten ein kardiogener Schock unklarer Genese und bei einem Patienten (2,5%) eine hypertroph nicht obstruktive Kardiomyopathie zu dem CA. In der Abbildung 4 sind die Ursachen des CA dargestellt.

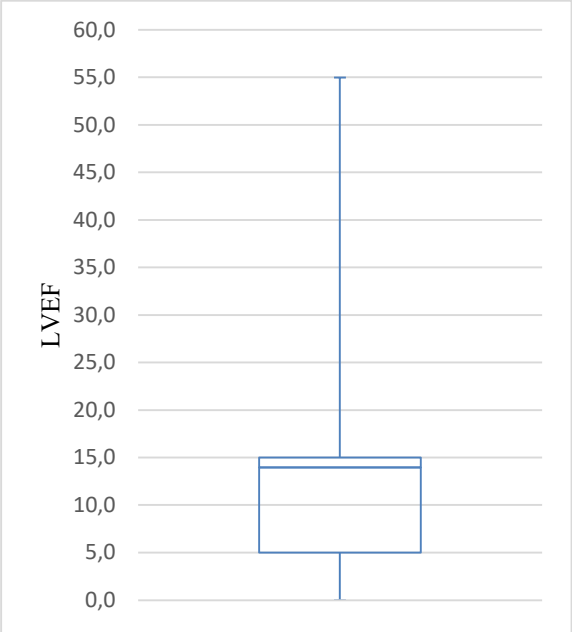
Abbildung 4: Ursache des Herzkreislaufstillstandes



3.4 Daten zur intrahospitalen Diagnostik und Therapie

Folgende Ergebnisse zur intrahospitalen Diagnostik und Therapie waren festzustellen: Die initiale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) lag im Durchschnitt bei 14% (±2,5%). Die maximale LVEF bezifferte sich auf 55%, die minimale LVEF betrug 0%. Die Abbildung 5 zeigt die Verteilung der initialen LVEF.

Abbildung 5: Verteilung der initialen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in Prozent



Eine Koronarangiographie wurde bei 38 (95%) der Patienten durchgeführt. Bei 25 (62,5%) der Patienten zeigte sich eine interventionsbedürftige Koronarstenose. Bei 24 (60%) der Patienten fand eine Koronarintervention statt. Bezüglich der VA-ECMO-Therapie konnten folgende Ergebnisse festgestellt werden: Bei 29 (72%) Patienten konnte während der VA-ECMO eine hämodynamische Stabilisierung erreicht werden. Bei 11 (27,5%) Patienten konnte vor der VA-ECMO-Implantation ein ROSC erzielt werden. Die mediane Dauer der VA-ECMO-Therapie betrug 50 (IQR 20-62,5) Stunden. In dem Patientenkollektiv lag die maximale Dauer der VA-ECMO-Therapie bei 264 Stunden. Die minimale Dauer der VA-ECMO-Therapie betrug 0,3 Stunden. Bei 28 (70%) Patienten wurde im Rahmen der VA-ECMO-Implantation eine antegrade Beinperfusion gelegt. Die verwendeten venösen Kanülen hatten eine Größe von 23 (±2) French. Die maximale Größe der venösen Kanülen lag bei 28 French, die minimale Größe betrug 18 French. Die verwendeten arteriellen Kanülen hatten eine Größe von 18 (±1) French. Die maximale Größe lag bei 21 French, die minimale Größe betrug 17 French. Die Ergebnisse über die Einstellungen und Betriebsdaten der VA-ECMO sind in der Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: VA-ECMO-Einstellungen und Betriebsdaten der VA-ECMO

Tabelle 6: VA-ECMO-Einstellungen und Betriebsdaten der VA-ECMO			
ECMO-Parameter	Median (IQR)	Minimum	Maximum
Maximale Rotationsrate (U/min)	3232 (3515-2691)	2230	7900
Maximaler Blutfluss (l/min)	4,53 (4,92-4,25)	2,9	5,4
Maximaler Gasfluss (l/min)	5,31 (8,0-3,38)	1	10
Maximale inspiratorische Sauerstoffkonzentration (%)	80 (80-70)	70	100

Bezüglich der Komplikationen im Rahmen der weiterführenden Behandlung ließen sich folgende Ergebnisse festhalten: Ein akutes Nierenversagen entwickelten 19 (47,5%) der Patienten des Kollektivs. Eine Sepsis trat bei 14 (35%) Patienten auf. Punktionsassoziierte Komplikationen im Zusammenhang mit der VA-ECMO-Implantation kamen bei elf (27,5%) der Patienten vor. Zu einer peripheren Ischämie kam es bei insgesamt sieben (17,5%) der Patienten. Von diesen Patienten wurde bei drei Patienten initial im Rahmen der VA-ECMO-Implantation eine antegerade Beinperfusion gelegt und bei vier Patienten im Rahmen der VA-ECMO-Implantation keine antegrade Beinperfusion appliziert. Bei drei der Patienten, denen initial keine antegrade Beinperfusion gelegt wurde und die eine periphere Ischämie entwickelten, erfolgte im weiteren Therapieverlauf eine Applikation einer peripheren Beinperfusion. Chirurgische Maßnahmen zur Behebung von Punktionskomplikationen oder einer peripheren Ischämie mussten bei acht (20%) Patienten stattfinden. Zwei (5%) der Patienten entwickelten eine intracerebrale Blutung. Zu einer relevanten Hämolyse kam es bei einem (2,5%) Patienten. Insgesamt benötigten 31 (77,5%) Patienten eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten, Fresh-Frozen-Plasma und/ oder Thrombozytenkonzentraten.

3.5 Daten zur Beatmung und Katecholamintherapie

Alle Patienten des Kollektivs wurden invasiv beatmet. Die mediane Beatmungsdauer betrug 26 (IQR 5,75-165) Stunden. Die minimale Beatmungsdauer lag bei einer Stunde, die maximale Beatmungsdauer war 30 Tage. Bei fünf (12,5%) Patienten konnte ein

erfolgreiches Weaning von der Beatmung durchgeführt werden. Zur hämodynamischen Stabilisierung wurde den Patienten die Katecholamine Dobutamin, Norepinephrin und Epinephrin verabreicht. Folgende Ergebnisse über die Katecholamintherapie konnten erhoben werden: Insgesamt erhielten 15 (37,5%) Patienten Dobutamin, 31 (77,5%) Patienten bekamen Norepinephrin verabreicht und 14 (35%) Patienten wurde Epinephrin appliziert. Die Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse zu der Katecholamintherapie.

Tabelle 7: Ergebnisse zu der Katecholamintherapie

Tabelle 7: Ergebnisse zu der Katecholamintherapie			
	Median (IQR)	Minimum	Maximum
Dobutaminlaufrate in ml/h, Perfusor 250mg/50ml	0 (0-3,75)	1	8
Norepinephrinlaufrate in ml/h, Perfusor 3mg/50ml	20 (12- 29,5)	6	100

3.6 Die laborchemischen Parameter

Die Ergebnisse der untersuchten laborchemischen Parameter sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

Tabelle 8: Laborchemische Parameter

Tabelle 8: Laborchemische Parameter			
	Median (IQR)	Maximum	Minimum
Initialer pH-Wert	7,08 (6,8-7,21)	7,5	6,6
Maximale CK (U/l)	7050 (796-12393)	27050	178
Maximale CK-MB (U/l)	255 (108-461)	2335	61
Maximum des hs-cTnT (ng/L)	819 (295-2864)	10000	0,1
Maximum des NT-proBNP (ng/L)	1178 (495-2014)	9721	44
Maximum des CRP (mg/dl)	3,75 (0,68-22,73)	36	0
Maximum des PCT (µg/l)	4,44 (2,02-11,55)	38,7	0,02
Maximale Leukozytenzahl	15100 (10100-21000)	34100	2200

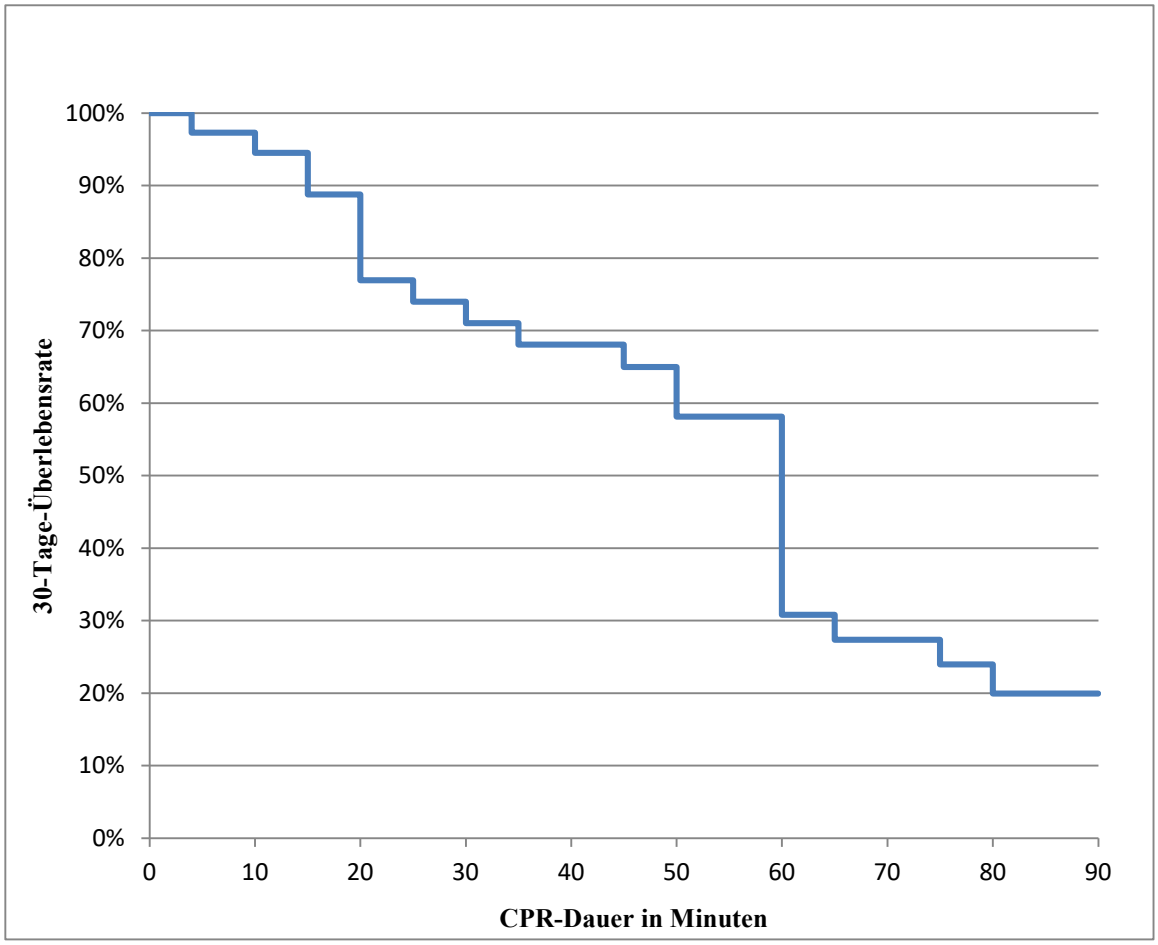
Maximum des Kreatinins (mg/dl)	1,9 (1,1-3,71)	8,9	0,5
Minimum des Hämoglobins (mg/dl)	7,8 (7,08-9,75)	12,8	2,3
Maximum der NSE (µg/l)	83 (54,5-182)	348	20

3.7 Therapieergebnis

3.7.1 30-Tage-Überlebensrate und neurologisches Therapieergebnis

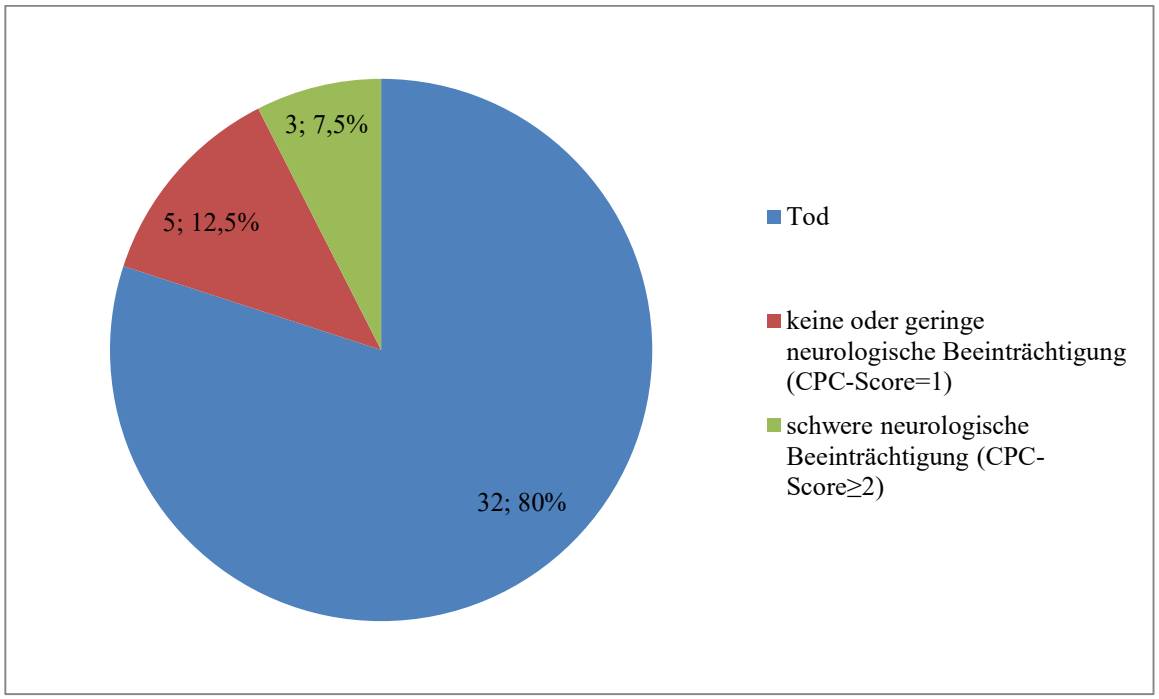
Ein erfolgreiches Weaning von der VA-ECMO konnte bei zwölf (30%) Patienten stattfinden. Das 30-Tage-Überleben lag bei 20%. Die Abbildung 6 stellt die 30-Tage-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Reanimationsdauer dar.

Abbildung 6: 30-Tage-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Reanimationsdauer



Insgesamt hatten fünf (12,5%) Patienten keine oder eine geringe neurologische Beeinträchtigung, was einem CPC-Score von 1 entspricht. Drei (7,5%) Patienten des Kollektivs hatten eine schwere neurologische Beeinträchtigung, was einem CPC-Score ≥ 2 ergibt. Die Abbildung 7 zeigt das neurologische Outcome der Patienten.

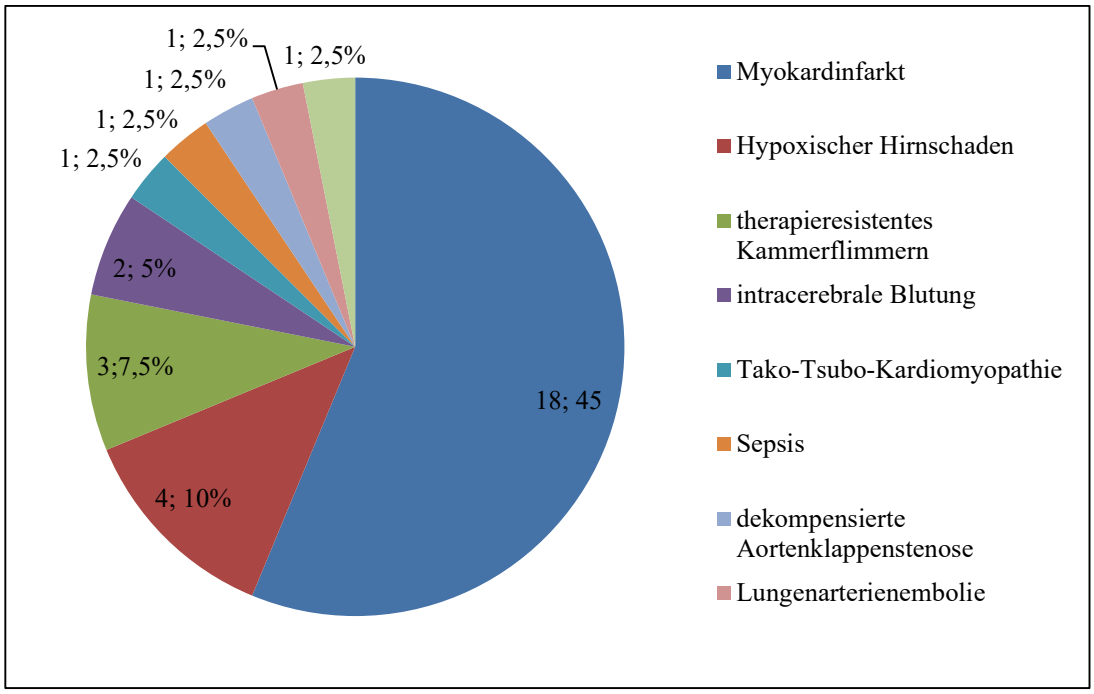
Abbildung 7: Das neurologische Outcome der Patienten



3.7.2 Die Todesursachen

An einem Myokardinfarkt verstarben 18 (45%) Patienten. Vier (10%) Patienten verstarben an einem hypoxischen Hirnschaden, drei (7,5%) Patienten an einem therapierefraktären Kammerflimmern, zwei (5%) Patienten an einer intracerebralen Blutung, ein (2,5%) Patient an einer Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, ein (2,5%) Patient verstarb an einem septischen Multiorganversagen, ein (2,5%) Patient an einer dekompensierten Aortenklappenstenose, ein (2,5%) Patient an einer Lungenarterienembolie und ein (2,5%) Patient an einem kardiogenen Schock unklarer Genese. Die Abbildung 8 demonstriert die Todesursachen der verstorbenen Patienten.

Abbildung 8: Todesursachen der verstorbenen Patienten



3.8 Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten

Um mögliche Prädiktoren für das Überleben näher zu analysieren, wurden bestimmte Parameter in der Gruppe der überlebenden Patienten mit der Gruppe der verstorbenen Patienten verglichen. Dabei zeigten sich für die epidemiologischen Basisdaten folgende Ergebnisse: Es gab kein Unterschied im Hinblick auf das Lebensalter (p=0,26), kein Unterschied bzgl. des Geschlechts (p=0,99) und kein Unterschied hinsichtlich der Ursachen für den CA (p=0,49). In Bezug auf die Reanimationsdaten ließ sich feststellen, dass die mediane Reanimationsdauer in der Gruppe der Überlebenden 42,5 (IQR 12,3-67,5) Minuten betrug. In der Gruppe der Verstorbenen betrug die mediane Reanimationsdauer 60 (IQR 20-62,5) Minuten. Wenngleich eine nummerisch längere Reanimationsdauer bei den Verstorbenen besteht, zeigt sich kein statisch signifikanter Unterschied (p-Wert=0,35). Um das Überleben in Abhängigkeit des initialen Herzrhythmus näher zu analysieren, wurde zunächst untersucht, bei welchen Patienten ein defibrillationswürdiger initialer Herzrhythmus vorlag. In der Gruppe der Überlebenden war dies bei sechs (75%) der Patienten und in der Gruppe der Verstorbenen bei 18 (56,3%) Patienten der Fall. Es liegt kein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,44) vor. Die mediane No-flow-time betrug in der Gruppe der Überlebenden 5,5 (IQR 0-16,3) Minuten. In der Gruppe der verstorbenen Patienten lag die mediane No-flow-time bei einer (IQR 0-5) Minute. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert=0,25). In

der Gruppe der Überlebenden hatten fünf Patienten (62,5%) einen ROSC vor der VA-ECMO-Implantation, in der Gruppe der Verstorbenen sechs (18,8%) Patienten. Hier liegt ein statisch signifikanter Unterschied vor. Der p-Wert beträgt 0,03. Von den laborchemischen Parametern wurde der initiale pH-Wert und das Maximum der NSE genauer betrachtet. Hier konnten folgende Ergebnisse festgehalten werden: In der Gruppe der Überlebenden lag der mediane initiale pH-Wert bei 7,2 (IQR 6,7-7,4). In der Gruppe der Verstorbenen ergab sich ein medianer initialer pH-Wert von 7,1 (IQR 6,8-7,2). Statistisch liegt kein signifikanter Unterschied vor (p-Wert=0,13). Das mediane Maximum der NSE der überlebenden Patienten lag bei 76 (IQR 32,5-186). In der Gruppe der Verstorbenen lag das mediane Maximum der NSE bei 98,5 (IQR 68,8-186,5). Auch hier liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor (p-Wert= 0,46). Als Komplikation im Rahmen der VA-ECMO-Therapie wurde das akute Nierenversagen genauer untersucht. Hier ließ sich folgendes Ergebnis festhalten: Ein akutes Nierenversagen bekamen in der Gruppe der Überlebenden Patienten vier (50%) Personen. In der Gruppe der verstorbenen haben 15 (46,9%) Patienten ein akutes Nierenversagen entwickelt. Hinsichtlich des Überlebens liegt kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert=0,99) vor. In der Tabelle 9 ist der Vergleich der überlebenden mit den verstorbenen Patienten zusammengefasst.

Tabelle 9: Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten

Tabelle 9: Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten	
	p- Wert
Lebensalter	0,26
Geschlecht	0,99
Ursache für den CA	0,49
Mediane Reanimationsdauer	0,35
Defibrillationswürdiger initialer Herzrhythmus	0,44
Mediane No-flow-time	0,25
ROSC vor VA-ECMO-Implantation	0,03
Initialer pH-Wert	0,13
Mediane Maximun der NSE	0,46
Akutes Nierenversagen	0,99

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Studienvolumen und Patientenkollektiv

Durch einen Vergleich mit Metaanalysen ist festzustellen, dass die vorgelegte Studie hinsichtlich der Patientenzahl mit anderen Arbeiten zum Einsatz einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA vergleichbar ist [9, 30]. Bei dem Vergleich der soziodemographischen Daten des Patientenkollektives dieser Studie mit den soziodemographischen Daten anderer Studien ist Folgendes festzustellen: Das durchschnittliche Patientenalter entspricht annähernd dem Patientenalter publizierter Studien [9, 16, 22]. So lag das durchschnittliche Patientenalter in einer von Kim et al. durchgeführten retrospektiven Studie, in der das neurologische Therapieergebnis von Patienten mit einem OHCA verglichen wurde, die entweder durch eine konventionelle CPR oder durch eine VA-ECMO behandelt wurden, bei den Patienten, die eine VA-ECMO-Therapie erhielten, bei 53 Jahren und ist damit mit dem Alter der Patienten dieser Studie vergleichbar [16]. In der Veröffentlichung von Maekawa et al., in der ebenfalls das neurologische Therapieergebnis von Patienten mit einem OHCA, die entweder durch eine konventionelle CPR oder durch eine VA-ECMO therapiert wurden, verglichen wurde, lag das Durchschnittsalter der Patienten, die eine VA-ECMO-Therapie erhielten, bei 54 Jahren [22]. In anderen Studien konnten bei dem Vergleich des mittleren Alters der überlebenden Patienten mit dem mittleren Alter der verstorbenen Patienten ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden [14, 20, 45]. Haneya et al. konnten in einer retrospektiven Untersuchung, in die 85 Patienten eingeschlossen wurden, die aufgrund eines CA mit einer VA-ECMO behandelt wurden, herausfinden, dass es bei dem Vergleich des durchschnittlichen Alters der überlebenden Patienten mit dem mit dem mittleren Alter der verstorbenen Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied gibt [14]. Durch Metaanalysen über die Anwendung einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA ist festzustellen, dass hauptsächlich junge Patienten repräsentiert sind [9]. Dies liegt daran, dass diese Therapieoption aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien für eine VA-ECMO vermehrt bei jungen Patienten in Betracht gezogen wird, während für ältere Patienten von dieser maximal invasiven Therapiemöglichkeit abgesehen wird. Die Geschlechterverteilung in dieser Studie entspricht annähernd der Geschlechterverteilung bereits publizierter Studien [9, 16, 22].

In anderen Arbeiten konnte bei dem Vergleich des Geschlechts der verstorbenen Patienten gleichermaßen kein statistisch signifikanter Unterschied feststellt werden [14, 20]. In der vorliegenden Arbeit bestand in dem Patientenkollektiv, wie auch in anderen Arbeiten, eine hohe Dichte an kardiovaskulären Risikofaktoren und manifesten Vorerkrankungen [14, 16, 22]. Trotzdem bleibt ein direkter Vergleich der Kohorten schwierig, da große Unterschiede in der Häufigkeit der verschiedenen Komorbiditäten festzustellen sind. So lag zum Beispiel bei der von Maekawa et al. durchgeführten Untersuchung der Anteil der Patienten, bei denen eine KHK belegt war, bei 28,8% [22]. In der vorgelegten Arbeit war hingegen bei 12,5% der Patienten eine KHK bekannt. Die zum Teil großen Unterschiede bei der Ausprägung der verschiedenen Komorbiditäten bei dem Vergleich der Studien miteinander sind durch die geringe Patientenzahl der Studien bedingt. Die Heterogenität der Studienkollektive ist auf mangelnde einheitliche Ein- und Ausschlusskriterien zurückzuführen.

4.1.2 Therapieergebnis

Die in der vorgelegten Studie ermittelte Überlebensrate beträgt 20%. Damit stimmt die Überlebensrate annähernd mit der Überlebensrate von 22% der Metaanalyse von Ortega-Deballon et al. überein. In der Metaanalyse wurden die Daten von insgesamt 833 Patienten, die aufgrund eines OHCA mit einer VA-ECMO therapiert wurden, ausgewertet [30]. In der vorgelegten Untersuchung hatten 12,5% aller Patienten keine oder eine geringe neurologische Beeinträchtigung. Damit liegt hinsichtlich des neurologischen Therapieergebnisses ein ähnliches Ergebnis wie in der Metaanalyse vor. In der Metaanalyse hatten 13 % der Patienten ein gutes neurologisches Outcome [30]. In einer anderen Metaanalyse von Debaty et al. wird berichtet, dass 15% von 841 Patienten ein gutes neurologisches Outcome hatten [9].

4.1.3 Reanimationsdaten

Die Rate an beobachteten CA lag in dieser Studie deutlich über den Ergebnissen aus Auswertungen aus dem Deutschen Reanimationsregister, welches hierfür lediglich 47% angibt [47]. Dass in dieser Untersuchung viele Patienten repräsentiert sind, bei denen der CA beobachtet wurde, liegt an den Kriterien des Studienzentrums für die Initiierung einer VA-ECMO-Therapie. Auch der Anteil der Patienten, bei denen medizinische Laien mit

Reanimationsmaßnahmen begannen, ist mit 55% in dieser Untersuchung deutlich höher als Auswertungen aus dem Deutschen Reanimationsregister. Die Auswertungen aus dem Register zeigen weiter, dass nur bei 16,1% der beobachteten CA mit BLS-Maßnahmen begonnen wurde [47]. In bereits publizierten Studien zu der Anwendung einer VA-ECMO-Therapie bei Patienten mit einem therapierefraktären CA lag die Laienreanimationsrate in ähnlichen Bereichen wie in der vorgelegten Arbeit, wobei die Streubreite sehr groß ist und zwischen 39 bis 92% liegt [9]. Dieser Unterschied liegt am Fehlen einheitlicher Ein- und Ausschlusskriterien. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass sich Laienreanimationsmaßnahmen positiv auf das Überleben der Patienten auswirken [13, 15, 38]. Die mittlere No-flow-time in dieser Untersuchung entspricht dem Ergebnis der Metaanalyse von Ortega-Deballon und Kollegen, die zeigte, dass die No-flow-time im Allgemeinen unter 5 Minuten (min-max 0-7 min) liegt [30]. In der vorgelegten Untersuchung ergab sich hinsichtlich der No-flow-time kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Exakte Daten über den Einfluss der No-flow-time auf das Überleben sind nicht publiziert. Es wird jedoch in Studien berichtet, dass sich begonnene Reanimationsmaßnahmen positiv auf das Überleben auswirken [13]. Reanimationsmaßnahmen führen zu einer Verkürzung der No-flow-time. Daraus lässt sich interpretieren, dass sich eine kurze No-flow-time ebenfalls positiv auf das Überleben auswirkt. Das kleine, inhomogene Patientenkollektiv dieser Studie war dafür verantwortlich, dass die No-flow-time keinen statisch signifikanten Unterschied auf das Überleben der Patienten hatte. Bei einem Patienten aus der vorliegenden Studie wurde eine No-flow-time von 20 Minuten registriert. Bei diesem einundsechzigjährigen Patienten waren keine Vorerkrankungen bekannt, der initial behandelnde interventionelle Kardiologe entschied sich vermutlich daher, bei dem Patienten eine VA-ECMO-Therapie durchzuführen. Der Patient überlebte den CA und wurde mit einem CPC-Score von 4 in eine neurologische Rehabilitation entlassen.

In der vorliegenden Arbeit zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen beim Vergleich der Reanimationsdauer. Andere Studien kommen hingegen zu dem Ergebnis, dass die Reanimationsdauer auf das Überleben einen relevanten Einfluss hat [14, 24, 32]. Haneya et al. stellten in ihrer Untersuchung fest, dass die Überlebensrate von Patienten, deren Reanimationsdauer unter 30 Minuten betrug, bei 51% lag [14]. Dauerte die CPR hingegen länger als 30 Minuten, so lag die Überlebensrate nur noch 20% [14]. Daraus wurde geschlussfolgert, dass einer der Hauptgründe für eine

schlechte Prognose eine lange Reanimationsdauer sei [14]. Wang et al. kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Überlebensrate der Patienten akzeptabel sei, wenn die Reanimationsdauer nicht länger als 75 Minuten beträgt [46].

Bei vier Patienten des Kollektivs der vorliegenden Arbeit wurden die Reanimationsmaßnahmen für 90 Minuten vorgenommen. Trotzdem entschloss sich der initial behandelnde Arzt, bei den Patienten eine VA-ECMO-Therapie zu initiieren. Bei diesen Patienten ist festzustellen, dass bei ihnen umgehend mit einer CPR begonnen wurde, sodass bei drei der Patienten keine No-flow-time und bei einem Patienten eine No-flow-time von einer Minute vorlag. Außerdem waren bei diesen vier Patienten keine Vorerkrankungen bekannt. Festzustellen ist weiterhin, dass ein Patient mit einem CPC-Score von vier in eine neurologische Rehabilitation entlassen wurde. Die anderen drei Patienten verstarben innerhalb von zwei Tagen nach der Krankenhausaufnahme.

Andere Studien unterscheiden bei der Ursache des CA zwischen kardialer und nicht kardialer Ursache. Führt man dies ebenfalls in dieser Arbeit durch, so ist festzustellen, dass bei 77,5% der Patienten eine kardiale Ursache für den CA vorlag. Auch in anderen Untersuchungen überwiegen die kardialen Ursachen deutlich [9]. So hatten in der Untersuchung von Kim und Kollegen 89,1% der Patienten, die eine VA-ECMO-Therapie erhielten, eine kardiale Ursache für den CA [16]. Vergleichbar zu anderen Publikationen gab es in dieser Arbeit keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Ursache des CA zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen [13, 14].

Die Überlebensrate von Patienten mit einem defibrillationswürdigen initialen Herzrhythmus höher ist, als die Überlebensrate von Patienten mit einem nicht defibrilliationswürdigen Herzrhythmus [7, 14]. Die Analyse in der vorgelegten Studie ergab, dass es hinsichtlich des Überlebens keinen Unterschied gibt, ob initial ein defibrilliationswürdiger Herzrhythmus vorlag. Dies liegt allem voran am Stichprobenumfang dieser Studie.

Im Hinblick auf das Überleben zeigt sich jedoch dieses verbessert, wenn es zu einem ROSC vor der VA-ECMO-Implantation kam. Tae und Kollegen fanden in ihrer retrospektiven, monozentrischen Studie, in der von Januar 2004 bis Dezember 2013 insgesamt 35 Patienten eingeschlossen wurden, keinen Unterschied [13]. In einer von

Grunau et al. durchgeführten prospektiven Registerstudie an 6571 Patienten über den Zusammenhang zwischen der Zeit bis zu einem ROSC und dem Überleben bei Patienten, die bei einem OHCA mit einer VA-ECMO therapiert wurden, konnte analysiert werden, dass die Überlebensrate der Patienten sinkt, je länger die Zeit bis einem ROSC ist [12]. Grunau und Kollegen stellten in ihrer Studie außerdem fest, dass bei 90% der überlebenden Patienten ein ROSC innerhalb von 24 Minuten erzielt werden konnte [12].

4.1.4 Die laborchemischen Parameter

Bei dem Vergleich der initialen pH-Werte ist festzustellen, dass der mediane initiale arterielle pH-Wert in dieser Arbeit höher war als in anderen vergleichbaren Untersuchungen [9, 14]. Durch eine andere Untersuchung wurde festgestellt, dass der initiale arterielle pH-Wert in der Gruppe der überlebenden Patienten höher als in der Gruppe der verstorbenen Patienten war [14, 20]. In der von Haneya et al. durchgeführten Studie stellte sich heraus, dass der initiale pH-Wert ein Prädiktor für das Überleben ist [14].

In der vorgelegten Studie konnte kein Unterschied für das Überleben in Abhängigkeit von dem Maximum der NSE gefunden werden. In einer Studie von Floerchinger und Kollegen, in der NSE-Werte von 159 Patienten untersucht wurden, die nach einem CA mit einer VA-ECMO therapiert wurden, konnte hingegen festgestellt werden, dass das Maximum der NSE in der Gruppe der Überlebenden signifikant niedriger war als bei verstorbenen Patienten [10]. Die Mortalität von Patienten mit einem NSE-Wert über 100 µg/l betrug in der Studie von Floerchinger et al. 71,7% [10]. Bei Patienten, die einen NSE-Wert unter 100 µg/l hatten, betrug die Mortalität 36,4% [10]. In der Studie konnte außerdem festgestellt werden, dass bei NSE-Werten über 100 µg/l eine Sensitivität von 0,53 und eine Spezifität von 0,82 für die Mortalitätsprädiktion bietet [10].

4.1.5 Komplikationen im Rahmen der VA-ECMO-Therapie

Die in der Literatur angegebenen Zahlen zu den Komplikationen bei der Anwendung einer VA-ECMO-Therapie bei Patienten mit therapierefraktärem CA unterscheiden sich stark. In der vorgelegten Studie hatten 27,5% der Patienten eine durch die Leistenpunktion bedingte Komplikation. Maekawa et al. geben in ihrer Studie eine

Beinischämierate von 15,4% an [22]. Außerdem trat bei den Patienten ein Kompartmentsyndrom bei 2,9 % auf [22]. Loforte et al. untersuchten die Komplikationen von 73 Patienten, die zwischen Januar 2007 und Juli 2011 aufgrund eines therapierefraktären CA mit einer VA-ECMO therapiert wurden [21]. In der Studie wird berichtet, dass 58,5% der Patienten eine durch die Punktion der Arteria femoralis bedingte Blutung entwickelten [21]. Außerdem wird in der Studie von einer Infektionsrate an der Punktionsstelle von 7,2% und von einer Beinischämierate von 4,5% berichtet [21]. Bei dem Vergleich der Gruppe der überlebenden Patienten mit der Gruppe der verstorbenen Patienten hinsichtlich der Entwicklung eines akuten Nierenversagens lag in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied vor. In einer Studie von Combes et al., in die 81 Patienten eingeschlossen wurden, konnte hingegen gezeigt werden, dass die Entwicklung eines akuten Nierenversagens mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist [8].

4.2 Prognosefaktoren für das neurologische Outcome bei der Anwendung einer VA-ECMO bei einem therapierefraktären Herzkreislaufstillstand

Debaty und Kollegen konnten in ihrer Metaanalyse, in der sie die Daten von insgesamt 841 Patienten auswerteten, herausfinden, dass 15% der Überlebenden ein gutes neurologisches Therapieergebnis, definiert als CPC-Score von eins bis zwei, hatten. Dabei stellten sie fest, dass das Alter der Patienten und das Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf das neurologische Outcome der Patienten zu haben scheint [9]. Ob die Patienten initial BLS-Maßnahmen erhielten, hat laut der Metaanalyse keinen Einfluss auf das neurologische Outcome. Die Metaanalyse zeigte, dass 13% der eingeschlossenen Patienten ein gutes neurologisches Therapieergebnis hatten, obwohl sie keine Laienreanimationsmaßnahmen erhielten [9]. In der Arbeit wird auch berichtet, dass Patienten, bei denen initial ein defibrillationswürdiger Herzrhythmus vorlag, ein besseres neurologisches Outcome hatten, als Patienten mit einem nicht defibrillationswürdigen Rhythmus. 19% der Patienten mit einem defibrillationswürdigen initialen Rhythmus hatten ein gutes neurologisches Outcome [9]. Auch die sogenannte Low-flow-time, also die Zeit von dem Beginn der CPR bis zur Verwendung des VA-ECMO-Systems, scheint für das neurologische Outcome von Bedeutung zu sein. So war die Low-flow-time bei

Patienten mit einem gutem neurologischen Status bei Entlassung kürzer als bei Patienten mit einem schlechten neurologischen Status [9].

Der initiale arterielle pH-Wert scheint ebenfalls das neurologische Therapieergebniseine prädiktive Wertigkeit zu besitzen. So hatten in der Metaanalyse von Debaty und Kollegen 79 Patienten mit einem guten neurologischen Therapieergebnis einen mittleren initialen pH-Wert von 7,12, im Vergleich zu 313 Patienten mit einem mittleren initialen pH-Wert von 6,99 und einem schlechten neurologischem Therapieergebnis [9]. Der initiale Lactat-Wert ist ebenfalls für das neurologische Therapieergebnis der Patienten wichtig. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem guten neurologischen Outcome einen niedrigeren initialen Lactat-Wert hatten, als Patienten mit einem hohen initialen Lactat-Wert [9]. Laut Studien korreliert auch die NSE mit dem neurologischen Therapieergebnis der Patienten. In einer Studie von Floerchinger et al. zeigten ein NSE-Maximum von >100 µg/l und ansteigende NSE-Werte im Serum nach dem Beginn einer VA-ECMO-Therapie eine Hirnschädigung und ein damit verbundenes schlechtes neurologisches Therapieergebnis an [10].

4.3 Die Mortalität und das neurologische Therapieergebnis bei einer VA-ECMO-Therapie im Vergleich zu einer konventionellen Reanimation

Durch eine Metaanalyse konnten Ouweneel et al. feststellen, dass die 30 Tage-Überlebensrate von Patienten mit einem therapierefraktären CA die mit einer VA-ECMO behandelt wurden, um 13 % höher ist, als die Überlebensrate von Patienten, die ausschließlich eine konventionelle CPR erhielten. Auch die Langzeitüberlebensrate war in dieser Studie um 15% höher, als bei den Patienten mit konventioneller CPR. Ein gutes neurologisches Outcome, definiert als CPC-Scale von 1 oder 2, 30 Tage nach dem CA, hatten 14% mehr Patienten, die eine VA-ECMO erhielten. Im Langzeitvergleich waren es 11% mehr Patienten mit einem guten neurologischen Status, die mit einer VA-ECMO behandelt wurden [31]. Yannopoulos und Kollegen führten in Minnesota mit der sogenannten ARREST-Studie (ClinicalTrials.gov, NCT03880565) die erste randomisierte Studie in den Vereinigten Staaten von Amerika über die Anwendung der VA-ECMO im Vergleich zur konventionellen CPR bei Patienten mit OHCA und therapierefraktärem Kammerflimmern durch [49]. In dieser offenen, randomisierten,

monozentrischen, klinischen Studie der Phase zwei wurden in einem Zeitraum von elf Monaten 30 Patienten mit OHCA im Alter von 18 bis 75 Jahren mit einem therapierefraktären Kammerflimmern untersucht, die während des Transportes mit einer mechanischen Reanimationshilfe behandelt und in weniger als 30 Minuten in das Krankenhaus transportiert wurden. Die Patienten wurden in der ARREST-Studie in zwei Gruppen randomisiert. Die Patienten der VA-ECMO-Gruppe wurden direkt in das Herzkatheterlabor aufgenommen. Dort wurde zunächst eine VA-ECMO implantiert und anschließend eine Koronarangiographie durchgeführt und eine mögliche Koronarstenose behandelt. Die Patienten der ALS-Gruppe wurden in die Notaufnahme aufgenommen. Dort wurden die CPR für mindestens 15 Minuten oder für insgesamt 60 Minuten seit Eingang des Notrufs fortgeführt. Falls es zu einem ROSC kam, wurde eine Koronarangiographie veranlasst und gegebenenfalls eine perkutane koronare Intervention durchgeführt [49]. Das Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten betrug 59 Jahre und 83% der in die Studie eingeschlossenen Patienten waren männlich [49]. Ursprünglich war in der Studie der Einschluss von 150 Patienten vorgesehen, das Überleben bei Krankenhausentlassung war jedoch bei den Patienten mit VA-ECMO so viel höher, dass die Untersuchung nach 15 Patienten je Gruppe vorzeitig beendet wurde. So überlebten 6 (43%) der Patienten der VA-ECMO-Gruppe bis zur Krankenhausentlassung, aus der Gruppe der Patienten mit konventioneller CPR überlebte hingegen ein (7%) Patient. Nach drei beziehungsweise sechs Monaten war die Überlebensrate der Patienten mit VA-ECMO-Therapie stabil bei 43%, während der einzige Patient der konventionellen CPR-Gruppe, der bis zur Krankenhausentlassung überlebt hatte, verstorben war [49]. Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass bei der Anwendung einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA im Vergleich zu einer konventioneller CPR sowohl die Überlebensraten als auch das neurologische Outcome der Patienten besser zu sein scheint.

4.4 Die prähospitale Implantation eines VA-ECMO-Systems bei Patienten mit einem therapierefraktären Herzkreislaufstillstand

Das Ziel einer prähospitalen Implantation einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA ist es, die sogenannte Low-flow-time zu verkürzen und damit möglicherweise ein besseres Überleben zu erzielen [17]. In einer von Lamhaut et al. in

Paris durchgeführten Pilotstudie konnte gezeigt werden, dass eine prähospitale VA-ECMO-Implantation realisierbar und sicher durchführbar ist [17]. Als Hauptlimitationen der prähospitalen VA-ECMO-Implantation werden in dieser Studie Schwierigkeiten bei der Kanülierung, die Komplexität der VA-ECMO-Systeme und logistische Herausforderungen genannt [17]. Die Limitationen können jedoch durch ein theoretisches und praktisches Training, speziell für den Transport entwickelte VA-ECMO-Systeme und durch eine spezielle Kanülierungstechnik, bei der zunächst die femoralen Gefäße chirurgisch freigelegt und anschließend unter Sicht punktiert werden, behoben werden. So konnte in der Pilotstudie eine durchschnittliche Zeit von dem Beginn der ALS-Reanimationsmaßnahmen bis zu der Verwendung des VA-ECMO-Systems von 57 Minuten erreicht werden [17]. Lamhaut und Kollegen kommen in ihrer Publikation zu dem Schluss, dass die prähospitale VA-ECMO-Implantation eine Alternative zu intrahospitalen VA-ECMO-Implantation sein könnte. Trotzdem wird in der Publikation betont, dass weitere Studien erforderlich sind, um die Zeitersparnis einer prähospitalen VA-ECMO-Implantation und die Auswirkungen auf das Überleben genauer zu untersuchen [17].

4.5 Diskussion ethischer Aspekte

4.5.1 Ethische Aspekte in der Reanimation

Ethische Fragen spielen im Rahmen der Reanimation eine sehr wichtige Rolle. Dies zeigt schon, dass sich in den Leitlinien zur Reanimation des ERC das Kapitel 11 allein der Ethik in der Reanimation widmet und versucht, ethische Fragen näher zu betrachten [4]. Unter medizinischer Ethik versteht man, das moralische Leben zu analysieren und zu verstehen oder die Anwendung ethischer Überlegungen bei medizinischen Entscheidungen [4]. Die medizinische Ethik gründet auf vier Hauptprinzipien [4].

4.5.2 Medizinethische Prinzipien

Das Prinzip der Patientenautonomie stellt den Patienten in den Mittelpunkt des Entscheidungsprozesses, anstatt ihn nur als Empfänger einer Entscheidung des Arztes zu betrachten. Der Arzt hat nach diesem Prinzip die Aufgabe, den Willen des Patienten zu respektieren und hat Entscheidungen zu treffen, die mit den Werten und Standpunkten des Patienten konform sind [4]. Dieses Prinzip erfordert, dass der Patient über ein

hinreichendes Verständnis der Behandlungsoptionen verfügt, damit er in der Lage ist, eine Entscheidung zu treffen oder an gemeinsamen Entscheidungsprozessen zu partizipieren [4]. Das Prinzip der Fürsorge beinhaltet, dass medizinische Maßnahmen dem Patienten zugutekommen sollen. Die relevanten Risiken und Vorteile sollten gegeneinander abgewogen werden. Evidenzbasierte Leitlinien unterstützen professionelle Helfer, zu entscheiden, welche Therapieansätze am zweckdienlichsten sind [4]. Das Prinzip der Schadensvermeidung entstammt aus dem Grundsatz des Hippokratischen Eides „primum non nocere“. Dies bedeutet, dass Patienten durch medizinische Maßnahmen kein größerer Schaden zugeführt werden soll [4]. Das Prinzip der Gerechtigkeit verlangt, dass Ressourcen gleich und gerecht verteilt werden und jeder Patient unabhängig von seinem sozialen Status nach dem aktuellen Stand versorgt wird [4].

4.5.3 Die Anwendung der medizinethischen Prinzipien auf eine VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären Herzkreislaufstillstand

Bei der Anwendung der medizinethischen Prinzipien auf die Therapie mit einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA sind zunächst die Rahmenbedingungen zu betrachten: Zum Zeitpunkt der individuellen Entscheidung für oder gegen die Initiierung einer VA-ECMO liegt ein medizinischer Notfall vor. In dieser Situation muss schnell gehandelt werden. Der Patient ist vital gefährdet und kann seinen Willen nicht mitteilen. Zu den besonderen Schwierigkeiten gehört auch zumeist der Mangel an Informationen über die Komorbiditäten sowie die gesundheitliche Ausgangslage des Patienten zu dem Zeitpunkt, an dem über die Initiierung einer VA-ECMO entschieden wird [4]. Das Prinzip der Patientenautonomie lässt sich nur umsetzen, wenn in der Notfallsituation eine gültige und für die Situation zutreffende Patientenverfügung vorliegt oder ein Vertreter des Patienten durch eine Vorsorgevollmacht Entscheidungen über medizinische Maßnahmen im Sinne des Patienten treffen kann [4]. Dem Prinzip der Fürsorge entsprechend soll eine VA-ECMO dem Patienten zugutekommen. Festzustellen ist aber, dass die in der Literatur berichteten Überlebensraten im Fall eines therapierefraktären CA mit nachfolgender VA-ECMO-Therapie stark variieren [19, 20]. Ouweneel et al. konnte in einer Metaanalyse herausfinden, dass die Komplikationsraten bezüglich einer aufgetretenen Beinischämie oder Malperfusion bei dem Einsatz einer VA-ECMO höher sind, als bei konventionell

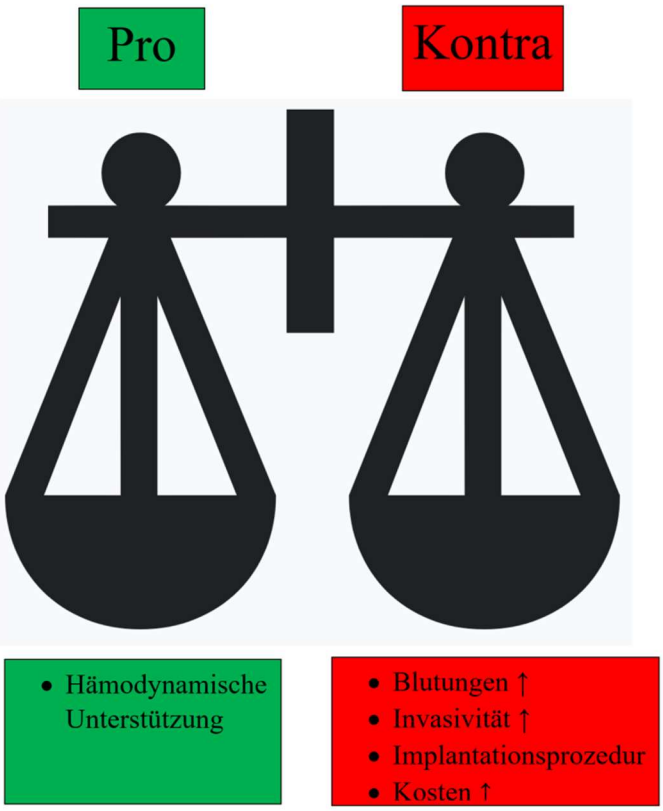
reanimierten Patienten, die anschließend eine Koronarangiographie erhielten [31]. Die Auswertung der Kollegen zeigt, dass 17,3% der Patienten mit VA-ECMO-Therapie eine Beinischämie oder Malperfusion des Beines bekamen, hingegen nur 2,9% der Patienten, die durch eine konventionelle CPR behandelt wurden [31]. Die Metaanalyse von Ouweneel et al. zeigte auch, dass die 30-Tage-Überlebensrate und die Langzeitüberlebensrate von Patienten mit einer VA-ECMO größer war als die 30- Tage-Überlebensrate und die Langzeitüberlebensrate von Patienten, bei denen keine VA-ECMO angewendet wurde. Auch das neurologische Outcome von Patienten mit einer VA-ECMO-Behandlung war besser als das neurologische Outcome von Patienten ohne VA-ECMO [31]. Es ist also zusammenfassend festzustellen, dass im Vergleich zu einer konventionellen CPR mehr Patienten durch eine VA-ECMO einen CA überleben, viele überlebende Patienten aber trotz dieser Therapie immer noch ein schlechtes neurologisches Outcome haben [31]. Hier liegt der wohl wichtigste ethische Konflikt bei der Anwendung dieses Verfahrens: Die VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA führt zwar zu einer hämodynamischen Stabilisierung und ermöglicht in vielen Fällen das Überleben der Patienten, die Überlebenden haben aber zu einem großen Teil ein schlechtes neurologisches Outcome. Ein kritischer Autor spricht bei der Anwendung der VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA in Anlehnung an die Therapieziele der mechanischen Kreislaufunterstützung auch von einer „Bridge-to-nowhere“ [36]. Hierunter ist zu verstehen, dass die Patienten für eine Herztransplantation im Sinne einer „Bridge-to-transplantation“ nicht in Frage kommen und sich neurologische Beeinträchtigung im Sinne einer „Bridge-to-recovery“ nicht erholt. Diese Patienten sind dann auf intensivmedizinische Maßnahmen angewiesen und bei ihnen besteht kaum Aussicht auf eine medizinische Genesung [36].

Das Prinzip der Gerechtigkeit verlangt, dass Ressourcen gleich und gerecht verteilt werden. Praktisch lässt sich dies bei der Anwendung einer VA-ECMO bei einem therapierefraktären CA kaum umsetzen. Die VA-ECMO ist ein Verfahren, dass nur von speziellen Zentren angeboten wird. Damit steht es Bewohnern ländlicher Regionen in der Regel nicht zur Verfügung. Generell ist die Überlebensrate eines CA in ländlichen Regionen viel geringer als in der Stadt [44]. Außerdem verlangt das Prinzip der Gerechtigkeit, dass Patienten unabhängig von ihrem sozialen Status behandelt werden. Auch dies muss in der Praxis kritisch betrachtet werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass Ersthelfer mit einer CPR beginnen, ist in Wohnvierteln mit einem hohen sozialen Status

fast fünfmal größer als in Vierteln mit niedrigem Durchschnittsverdienst [4]. Patienten mit weißer Hautfarbe erhalten mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Ersthelferreanimation als Angehörige anderer ethnischer Gruppen [4]. Wenn nicht mit einer Ersthelferreanimation begonnen wird, macht eine VA-ECMO-Therapie in vielen Fällen medizinisch keinen Sinn mehr, da die No-flow-time zu groß ist.

Bei der Anwendung einer VA-ECMO ist eine individuelle Entscheidung und multifaktoriell beeinflusst. Für die Zukunft sollten, auch im Hinblick auf noch fehlende Kosten-Nutzen-Analysen, anerkannte Selektionskriterien benannt werden, nach denen sich für oder gegen die Anwendung dieses Verfahrens entschieden wird [36]. Beispielsweise wurden Patienten in einer Studie, die ein Alter von über 70 Jahren hatten, aufgrund der zu erwartenden neurologischen Beeinträchtigung nicht mit einer VA-ECMO behandelt [19]. In einer anderen Studie wurden Patienten, die mit einer Reanimationsdauer von über 45 Minuten im Krankenhaus eintrafen oder vor dem CA kaum an den Aktivitäten des täglichen Lebens teilnehmen konnten, nicht mit einer VA-ECMO versorgt [37]. Bei der ethischen Betrachtung des Einsatzes einer VA-ECMO-Therapie bei Patienten mit einem therapierefraktären CA ist also festzustellen, dass es viele ethische Kontroversen bei der Anwendung dieses Verfahrens gibt. Hier sind weitere Studien zwingend erforderlich, um die ethischen Konflikte näher betrachten zu können.

Abbildung 9: Nutzen und Risiken der VA-ECMO



4.6 Studienkritik und Limitationen

In der vorgelegten Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie. Die zu erforschenden und analysierten Faktoren wurden erst im Nachhinein aus Datensätzen erhoben. Das Ausmaß der zu erhebenden Parameter wurde durch die in der Vergangenheit durchgeführte Dokumentation limitiert. Daten waren nicht bei allen Patienten komplett verfügbar. Durch die retrospektive Erhebung kam es somit zu einer Verminderung der Genauigkeit bei der Erhebung der Basisparameter, der medizinischen Geschichte und der Komorbiditäten. Bestand zu einer Vorerkrankung keine Diagnose, wurde dies auch nicht in dieser Studie erkannt. Eine weitere Limitierung ergibt sich aus dem Patientenkollektiv. Es handelte sich um ein kleines, inhomogenes Patientenkollektiv. Außerdem endete die Beobachtung der Patienten 30 Tage nach dem CA bzw. mit dem Tod. Daher kann in dieser Studie kein Langzeitüberleben dargestellt und analysiert werden.

4.7 Fazit

Die vorgelegte Studie liefert sogenannte „real-world“-Daten zu dem Einsatz der VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA. Es konnte eine Untersuchung zu einem neuen und wichtigen Therapieverfahren erstellt werden, zu dem es vergleichsweise wenige Beobachtungsstudien mit nur geringen Fallzahlen gibt. In dieser Untersuchung konnte die technische Machbarkeit einer VA-ECMO-Therapie bei Patienten mit einem therapierefraktären CA bestätigt werden. Außerdem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem therapierefraktären CA sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich des neurologischen Therapieergebnisses von diesem Therapieverfahren profitieren. Trotzdem bleibt es herausfordernd, Risikoprädiktoren für einen positiven oder negativen Verlauf bei einer so kleinen Patientenkohorte zu identifizieren. Daher besteht, auch in Hinblick auf ethische Prinzipien, weiterhin ein intensiver klinischer Forschungsbedarf. Größere Studien sind notwendig, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer VA-ECMO-Therapie profitieren könnten, im Vergleich zu Patienten mit nur geringen Chancen auf eine vollständige Genesung und einem schlechten neurologischen Therapieergebnis. Eine aktuell laufende Studie zu diesem Thema trägt den Titel “Extracorporeal Life Support (ECLS) in Cardiogenic Shock (ECLS-SHOCK)” (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03637205) [42]. Die ECLS-SHOCK-Studie ist eine kontrollierte, internationale, multizentrische, randomisierte, offene Untersuchung mit 420 Patienten. Es soll verglichen werden, ob eine Behandlung mit ECLS zusätzlich zu einer frühen Revaskularisation mit perkutaner koronarer Intervention oder alternativ einer Koronararterien-Bypass-Transplantation und einer optimalen medizinischen Behandlung im Vergleich zu einer Behandlung ohne ECLS bei Patienten mit schwerem, infarktbedingtem kardiogenem Schock vorteilhaft ist. Die Patienten werden 1:1 randomisiert einem der beiden Behandlungsarme zugeteilt. Der primäre Endpunkt der ECLS-SHOCK-Studie ist die 30-Tage-Mortalität. Sekundäre Endpunkte wie hämodynamische, Labor- und klinische Parameter dienen als Surrogat-Endpunkte für die Prognose. Darüber hinaus wird ein längeres Follow-up nach sechs und zwölf Monaten einschließlich einer Bewertung der Lebensqualität durchgeführt. Zu den Sicherheitsendpunkten zählen periphere ischämische Gefäßkomplikationen, Blutungen und Schlaganfälle [42].

5 Zusammenfassung

5.1 Deutsche Fassung

Um die niedrigen Überlebensraten und das neurologische Therapieergebnis von Patienten im Rahmen einer CPR zu verbessern, wird die VA-ECMO als vergleichsweise junges Verfahren bei Patienten mit einem therapierefraktären CA eingesetzt [6]. Hierdurch sollen die Qualität der CPR-Maßnahmen verbessert, der CA verkürzt sowie Möglichkeiten zur Sanierung reversibler Ursachen geschaffen werden. Dennoch sind die in der Literatur beschriebenen Überlebensraten und das neurologische Therapieergebnis bei der Anwendung dieses Verfahrens sehr variabel [19, 20]. Der routinemäßige Einsatz einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA wird daher von dem ERC nicht empfohlen [6].

Mit der vorgelegten Studie sollte eine standardisierte Untersuchung zu dem Thema Anwendung einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA erstellt werden, um zu überprüfen, ob dieses Therapieverfahren aus technischen Gesichtspunkten eingesetzt werden kann. Außerdem sollte untersucht werden, wie sich das Therapieergebnis von Patienten, die eine VA-ECMO erhielten, gestaltet. Ein weiteres Ziel dieser Untersuchung war es, mögliche Risikoprädiktoren für einen positiven oder negativen Verlauf zu identifizieren. Hierzu wurde eine retrospektive, monozentrische Registerstudie an Patienten durchgeführt, die zwischen Januar 2012 und Juli 2016 wegen eines therapierefraktären CA eine VA-ECMO erhielten.

Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien ergab sich ein Studienkollektiv von 40 Patienten. Das Patientenkollektivsetzte sich aus 32 (80%) Männern und acht (20%) Frauen zusammen. Das geschlechtsübergreifende Durchschnittsalter lag bei 57,0 (±10,4) Jahren. Das Durchschnittsalter bei den männlichen Patienten betrug 57,5 (±9,4) Jahre. Bei den Patientinnen ergab sich ein Durchschnittsalter von 56,8 (±14,6) Jahren.

Die häufigste Ursache für den CA war bei 24 (60%) der Patienten ein Myokardinfarkt, ventrikuläre Arrhythmien bei sieben (17,5%) Patienten und eine Lungenembolie bei drei (7,5%) Patienten. Ein Kammerflimmern (n = 21; 52,5%) und eine Asystolie (n = 5; 12,5%) waren die verbreitesten initialen Herzrhythmen. Bei 32 (80%) Patienten wurde der CA beobachtet. Bei zwölf (30%) Patienten wurden initial BLS-Reanimationsmaßnahmen durch medizinische Laien und bei zehn (25%) Patienten wurden die BLS-Reanimationsmaßnahmen durch medizinisches Personal durchgeführt. Die mediane No-flow-time betrug 3,7 Minuten. Die maximale No-flow-time in dem

Patientenkollektiv betrug 20 Minuten. Die mediane Reanimationsdauer lag bei 47 Minuten. Die maximale Reanimationsdauer betrug in dem Kollektiv 90 Minuten. Die mediane Zeit der VA-ECMO-Behandlung betrug 45 Stunden. Die maximale VA-ECMO-Behandlungsdauer betrug 264 Stunden. Unter der VA-ECMO traten bei elf (27,5%) Patienten lokale Komplikationen an der Punktionsstelle auf. Bei acht (20%) Patienten waren operative Maßnahmen notwendig, um die Komplikationen zu beheben. Eine relevante Hämolyse trat bei einem Patienten auf. Lokale oder diffuse Blutungen gab es bei 16 (40%) Patienten. Insgesamt benötigten 31 (77,5%) Patienten eine Bluttransfusion. Bei 19 (47,5%) Patienten kam es zu einem akuten Nierenversagen. Eine Sepsis trat bei 14 (35%) Patienten auf. Insgesamt fand bei zwölf (30%) Patienten ein erfolgreiches VA-ECMO-Weaning statt. Die 30-Tage-Überlebensrate betrug 20% (n = 8). Fünf (12,5%) Patienten hatten keine oder nur eine geringfügige neurologische Beeinträchtigung, drei (7,5%) der Patienten blieben durch ein schweres neurologisches Defizit beeinträchtigt. Als relevanter positiver Prädiktor für ein Überleben konnte ein ROSC vor der VA-ECMO-Implantation festgestellt werden.

Zusammenfassend konnte durch diese Studie die technische Machbarkeit einer VA-ECMO bei Patienten mit einem therapierefraktären CA bestätigt werden. Außerdem konnte festgestellt werden, dass Patienten mit einem therapierefraktären CA sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch hinsichtlich des neurologischen Therapieergebnisses von diesem Therapieverfahren profitieren. Trotzdem bleibt es schwierig, Risikoprädiktoren für einen positiven oder negativen Verlauf zu identifizieren. Daher besteht, auch in Hinblick auf ethische Prinzipien, weiterhin ein intensiver klinischer Forschungsbedarf. Größere Studien sind notwendig, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer VA-ECMO profitieren könnten, im Vergleich zu Patienten mit nur geringen Chancen auf eine vollständige Genesung und einem schlechten neurologischen Outcome.

5.2 Summary

In order to improve the low survival rates and the neurological outcome of patients after cardiopulmonary resuscitation (CPR), venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) is used as a relatively recent procedure in patients with refractory cardiac arrest. The aim is to improve the quality of the CPR, shorten cardiac arrest and create opportunities for remediation of reversible causes.

Nevertheless, the survival rates and neurological outcome described in the literature are very variable when using this method [19, 20]. The routine use of VA-ECMO in patients with refractory cardiac arrest is therefore not recommended by the European Resuscitation Council (ERC).

This study analyzed the use of a VA-ECMO as a rescue approach in patients with out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). The study aimed to establish a standardized study on the use of VA-ECMO in patients with refractory cardiac arrest in order to assess whether this therapeutic technique can be used from a technical point of view. In addition, the outcome of patients receiving VA-ECMO therapy should be investigated. Another objective of this study was to identify potential risk predictors for a positive or negative outcome.

A retrospective, monocentric registry study was performed on patients who underwent VA-ECMO between January 2012 and July 2016 because of refractory cardiac arrest. After application of the inclusion and exclusion criteria, a study population of 40 patients emerged. The patient collective was composed of 32 (80%) men and 8 (20%) women. The average gender age was 57.0 (± 10.4) years. The mean age of male patients was 57.5 (± 9.4) years. The average age of the female patients was 56.8 (± 14.6) years. Most common cause of cardiac arrest were myocardial infarction in 24 (60%) patients, ventricular arrhythmias in 7 (17.5%) patients and pulmonary embolism in 3 (7.5%) patients. Ventricular fibrillation (n=21; 52.5%) and asystole (n=5; 12.5%) were the most prevalent initial rhythms. In 32 (80%) patients, the CPR-situation occurred under observation. In 12 (30%) patients lay-CPR and in 10 (25%) a CPR by a medical trained person was performed. The median no-flow-time was 3.7 minutes with a maximum of 20 minutes and a mean total CPR-time of 47 minutes with a maximum of 90 minutes. VA-ECMO-implantation was performed by percutaneous femoral approach in all patients. Median time of VA-ECMO was 45h, with a maximum of 264h. Under VA- ECMO, local complications at the puncture site were found in 11 (27.5%) patients and required surgical treatment in 8 (20%) patients. Relevant hemolysis appeared in one patient. Local or

diffuse bleeding occurred in 16 (40%) patients. In total 31 (77.5%) patients needed blood transfusion. Patient recovery was further complicated by acute renal failure in 19 (47.5%) patients. Laboratory findings indicated inflammatory reaction in 14 (35) patients.
Overall, 12 (30%) patients underwent successful VA-ECMO-weaning. However, 30-d-survival rate was 20% (n=8). Among these 8 patients, 3 (37.5%) stayed impaired by distinct neurological deficit, whereas 5 (62.5%) had a good outcome. Analysis of parameters with relevance concerning outcome revealed a return of spontaneous circulation before VA-ECMO-Implantation as a relevant predictor for 30-d-survival.
This study confirmed, that the use of VA-ECMO in patients with OHCA is an appropriate way to reach initial hemodynamic stabilization in rescue situations. It has also been found, that patients with refractory cardiac arrest benefit from this therapy both in terms of overall survival and neurological outcome. Nevertheless, it remains difficult to identify risk-predictors for a positive or negative outcome. Therefore, there is still an intensive need for clinical research. Larger studies are needed to identify those patients, who might benefit from VA-ECMO compared to patients with little chance of full recovery and poor neurological outcome.

6 Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ALS	Advanced Life Support
BLS	Basic Life Support
CA	Cardiac arrest
CCP-Scale	Cerebral Performance Categories Scale
CK	Creatinkinase
CK-MB	Creatinkinase-Muscle-Brain
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
CRP	C-reaktives Protein
ECLS	Extracorporeal Life Support
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resusciation Council
hs-cTnT	Hochsensitiv-gemessenes kardiales Troponin T
IABP	Intra-aortale Ballongegenpulsation
IBM	International Business Machines Corporation
IQR	Interquartilerange
KHK	Koronare Herzkrankheit
LV	Linker Ventrikel
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MCS	Mechanical circulatory support
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NT-proBNP	N-terminales pro Brain natriuretisches Peptid
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest
PCT	Procalcitonin
PCW	Pulmonary capillary wedge
ROSC	Return of spontaneous circulation
RV-Failure	Right ventricular failure
STD	Standardabweichung
VA-ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Die Auswirkungen der verschiedenen MCS auf die hämodynamischen Parameter....4
Tabelle 2: Indikationen und Evidenzlevel für ECMO bei kardialer Erkrankung 6
Tabelle 3: ERC-Empfehlungen zum Management des kardiogenen Schocks bei ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkt....7
Tabelle 4: Kriterien für und gegen eine VA- ECMO bei Patienten mit OHCA 9
Tabelle 5: Die CPC-Skala 11
Tabelle 6: VA-ECMO-Einstellungen und Betriebsdaten der VA-ECMO 17
Tabelle 7: Ergebnisse zu der Katecholamintherapie 18
Tabelle 8: Laborchemische Parameter 18
Tabelle 9: Vergleich der überlebenden und verstorbenen Patienten....22

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Funktionsprinzips der VA-ECMO 5
Abbildung 2: Initiale Herzrhythmen der Patienten 14
Abbildung 3: Reanimationsdauer der Patienten....14
Abbildung 4: Ursache des Herzkreislaufstillstandes....15
Abbildung 5: Verteilung der initialen linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) in Prozent....16
Abbildung 6: 30-Tage-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Reanimationsdauer....19
Abbildung 7: Das neurologische Outcome der Patienten 20
Abbildung 8: Todesursachen der verstorbenen Patienten....21
Abbildung 9: Nutzen und Risiken der VA-ECMO 35

7 Literaturverzeichnis

1. Ajam K, Gold LS, Beck SS, Damon S, Phelps R, Rea TD (2011) Reliability of the Cerebral Performance Category to classify neurological status among survivors of ventricular fibrillation arrest. A cohort study. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 19:38. doi:10.1186/1757-7241-19-38

2. Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD (2005) Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. Resuscitation 67(1):75–80. doi:10.1016/j.resuscitation.2005.03.021
3. Bělohlávek J, Mlček M, Huptych M, Svoboda T, Havránek S, Ošt'ádal P, Bouček T, Kovárník T, Mlejnský F, Mrázek V, Bělohlávek M, Aschermann M, Linhart A, Kittnar O (2012) Coronary versus carotid blood flow and coronary perfusion pressure in a pig model of prolonged cardiac arrest treated by different modes of venoarterial ECMO and intraaortic balloon counterpulsation. Crit Care 16(2):R50. doi:10.1186/cc11254
4. Bossaert LL, Perkins GD, Askitopoulou H, Raffay VI, Greif R, Haywood KL, Mentzelopoulos SD, Nolan JP, van de Voorde P, Xanthos TT (2015) Ethik der Reanimation und Entscheidungen am Lebensende. Notfall Rettungsmed 18(8):1035–1047. doi:10.1007/s10049-015-0083-z
5. Brooks SC, Anderson ML, Bruder E, Daya MR, Gaffney A, Otto CW, Singer AJ, Thiagarajan RR, Travers AH (2015) Part 6: Alternative Techniques and Ancillary Devices for Cardiopulmonary Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 132(18 Suppl 2):43. doi:10.1161/CIR.0000000000000260
6. Cave DM, Gazmuri RJ, Otto CW, Nadkarni VM, Cheng A, Brooks SC, Daya M, Sutton RM, Branson R, Hazinski MF (2010) Part 7. CPR techniques and devices: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation 122(18 Suppl 3):S720-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.970970
7. Chen Y-S, Lin J-W, Yu H-Y, Ko W-J, Jerng J-S, Chang W-T, Chen W-J, Huang S-C, Chi N-H, Wang C-H, Chen L-C, Tsai P-R, Wang S-S, Hwang J-J, Lin F-Y (2008) Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest. An observational study and propensity analysis. The Lancet 372(9638):554–561. doi:10.1016/S0140-6736(08)60958-7
8. Combes A, Leprince P, Luyt C-E, Bonnet N, Trouillet J-L, Léger P, Pavie A, Chastre J (2008) Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by

extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. Crit Care Med 36(5):1404–1411. doi:10.1097/CCM.0b013e31816f7cf7

9. Debaty G, Babaz V, Durand M, Gaide-Chevronnay L, Fournel E, Blancher M, Bouvaist H, Chavanon O, Maignan M, Bouzat P, Albaladejo P, Labarère J (2017) Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. Resuscitation 112:1–10. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.12.011
10. Floerchinger B, Philipp A, Camboni D, Foltan M, Lunz D, Lubnow M, Zausig Y, Schmid C (2017) NSE serum levels in extracorporeal life support patients-Relevance for neurological outcome? Resuscitation 121:166–171. doi:10.1016/j.resuscitation.2017.09.001
11. Gaudard P, Mourad M, Eliet J, Zeroual N, Culas G, Rouvière P, Albat B, Colson P (2015) Management and outcome of patients supported with Impella 5.0 for refractory cardiogenic shock. Crit Care 19:363. doi:10.1186/s13054-015-1073-8
12. Grunau B, Reynolds J, Scheuermeyer F, Stenstom R, Stub D, Pennington S, Cheskes S, Ramanathan K, Christenson J (2016) Relationship between Time-to-ROSC and Survival in Out-of-hospital Cardiac Arrest ECPR Candidates. When is the Best Time to Consider Transport to Hospital? Prehosp Emerg Care 20(5):615–622. doi:10.3109/10903127.2016.1149652
13. Ha TS, Yang JH, Cho YH, Chung CR, Park C-M, Jeon K, Suh GY (2017) Clinical outcomes after rescue extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest. Emergency Medicine Journal (34):107–111
14. Haneya A, Philipp A, Diez C, Schopka S, Bein T, Zimmermann M, Lubnow M, Luchner A, Agha A, Hilker M, Hirt S, Schmid C, Müller T (2012) A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. Resuscitation 83(11):1331–1337
15. Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, Riva G, Bohm K, Rosenqvist M, Svensson L (2008) Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew--witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation. Circulation 118(4):389–396. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.734137
16. Kim SJ, Jung JS, Park JH, Park JS, Hong YS, Lee SW (2014) An optimal transition time to extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for predicting good

neurological outcome in patients with out-of-hospital cardiac arrest: a propensity-matched study. Crit Care 18(5):535. doi:10.1186/s13054-014-0535-8

17. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Phillipe P, Deluze T, Jaffry M, Dagron C, Vivien B, Spaulding C, An K, Carli P (2013) Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. Resuscitation 84(11):1525–1529
18. Lauten A, Engström AE, Jung C, Empen K, Erne P, Cook S, Windecker S, Bergmann MW, Klingenberg R, Lüscher TF, Haude M, Rulands D, Butter C, Ullman B, Hellgren L, Modena MG, Pedrazzini G, Henriques JPS, Figulla HR, Ferrari M (2013) Percutaneous left-ventricular support with the Impella-2.5-assist device in acute cardiogenic shock. Results of the Impella-EUROSHOCK-registry. Circulation. Heart failure 6(1):23–30. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967224
19. Le Guen M, Nicolas-Robin A, Carreira S, Raux M, Leprince P, Riou B, Langeron O (2011) Extracorporeal life support following out-of-hospital refractory cardiac arrest. Crit Care 15(1):R29. doi:10.1186/cc9976
20. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Fischer-Rasokat U, Willmer M, van Linden A, Blumenstein J, Nef H, Rolf A, Arlt M, Walther T, Hamm C, Möllmann H (2013) Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society 102(9):661–669
21. Loforte A, Montalto A, Ranocchi F, Della Monica PL, Casali G, Lappa A, Menichetti A, Contento C, Musumeci F (2012) Peripheral extracorporeal membrane oxygenation system as salvage treatment of patients with refractory cardiogenic shock. Preliminary outcome evaluation. Artificial organs 36(3):E53-61. doi:10.1111/j.1525-1594.2011.01423.x
22. Maekawa K, Tanno K, Hase M, Mori K, Asai Y (2013) Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for patients with out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin. A propensity-matched study and predictor analysis. Crit Care Med 41(5):1186–1196. doi:10.1097/CCM.0b013e31827ca4c8
23. Mayer SA (2011) Outcome prediction after cardiac arrest New game, new rules. NEUROLOGY 77(7):614–615. doi:10.1212/WNL.0b013e31822c624e
24. Mégarbane B, Deye N, Aout M, Malissin I, Résière D, Haouache H, Brun P, Haik W, Leprince P, Vicaut E, Baud FJ (2011) Usefulness of routine laboratory parameters

in the decision to treat refractory cardiac arrest with extracorporeal life support. Resuscitation 82(9):1154–1161. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.05.007

25. Möllmann H, Szardien S, Liebetrau C, Elsässer A, Rixe J, Rolf A, Nef H, Weber M, Hamm C (2011) Clinical outcome of patients treated with an early invasive strategy after out-of-hospital cardiac arrest. J Int Med Res 39(6):2169–2177
26. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al (2016) Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. A Report From the American Heart Association. Circulation 133(4):e38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350
27. Myerburg RJ (2001) Sudden Cardiac Death: Exploring the Limits of Our Knowledge. J Cardiovasc Electrophysiol Volume 12:369–381
28. Nolan JP, Hazinski MF, Aickin R, Bhanji F, Billi JE, Callaway CW, Castren M, Caen AR de, Ferrer JME, Finn JC, Gent LM, Griffin RE, Iverson S, Lang E, Lim SH, Maconochie IK, Montgomery WH, Morley PT, Nadkarni VM, Neumar RW, Nikolaou NI, Perkins GD, Perlman JM, Singletary EM, Soar J, Travers AH, Welsford M, Wyllie J, Zideman DA (2015) Part 1: Executive summary: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. Resuscitation 95:e1-e31. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.07.039
29. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DHW, Rihal C, Naidu SS, Civitello AB, Dixon SR, Massaro JM, Maini B, Ohman EM (2014) The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. Results from the USpella Registry. J Interv Cardiol 27(1):1–11. doi:10.1111/joic.12080
30. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, Bhanji F, Guadagno E (2016) Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults. A systematic review of international practices and outcomes. Resuscitation 101:12–20. doi:10.1016/j.resuscitation.2016.01.018
31. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, Mol BAJM de, Henriques JPS (2016) Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock. A systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 42(12):1922–1934. doi:10.1007/s00134-016-4536-8
32. Park B-W, Seo D-C, Moon I-K, Chung J-W, Bang D-W, Hyon M-S, Kim S-K, Chang W-H, Youm W (2013) Pulse pressure as a prognostic marker in patients receiving

extracorporeal life support. Resuscitation 84(10):1404–1408. doi:10.1016/j.resuscitation.2013.04.009

33. Perkins GD, Handley AJ, Koster RW, Castrén M, Smyth MA, Olasveengen T, Monsieurs KG, Raffay V, Gräsner J-T, Wenzel V, Ristagno G, Soar J (2015) Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. Notfall Rettungsmed 18(8):748–769. doi:10.1007/s10049-015-0081-1
34. Porzer M, Mrazkova E, Homza M, Janout V (2017) Out-of-hospital cardiac arrest. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 161(4):348–353. doi:10.5507/bp.2017.054
35. Reynolds JC, Grunau BE, Rittenberger JC, Sawyer KN, Kurz MC, Callaway CW (2016) Association Between Duration of Resuscitation and Favorable Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest. Implications for Prolonging or Terminating Resuscitation. Circulation 134(25):2084–2094. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023309
36. Riggs KR, Becker LB, Sugarman J (2015) Ethics in the use of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults. Resuscitation 91:73–75. doi:10.1016/j.resuscitation.2015.03.021
37. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T (2014) Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. Resuscitation 85(6):762–768. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.01.031
38. Sasson C, Rogers MAM, Dahl J, Kellermann AL (2010) Predictors of survival from out-of-hospital cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 3(1):63–81. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.109.889576
39. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T et al (2019) Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. Circulation 139(10):1249–1258. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614
40. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD (2015) Erweiterte

Reanimationsmaßnahmen für Erwachsene („adult advanced life support“). Notfall Rettungsmed 18(8):770–832. doi:10.1007/s10049-015-0085-x

41. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, Neumann F-J, Hausleiter J, Abdel-Wahab M, Meyer-Saraei R, Fuernau G, Eitel I, Hambrecht R, Böhm M, Werdan K, Felix SB, Hennersdorf M, Schneider S, Ouarrak T, Desch S, Waha-Thiele S de (2018) Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction. Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. Circulation. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201
42. Thiele H, Freund A, Gimenez MR et al (2021) Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. Am Heart J 234:1–11. doi:10.1016/j.ahj.2021.01.002
43. Todesursachenstatistik 2020: Zahl der Todesfälle um 4,9 % gestiegen. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html. Zugegriffen: 12. November 2021
44. Vukmir RB (2004) The influence of urban, suburban, or rural locale on survival from refractory prehospital cardiac arrest. The American journal of emergency medicine 22(2):90–93. doi:10.1016/j.ajem.2003.12.008
45. Wallmüller C, Sterz F, Testori C, Schober A, Stratil P, Hörburger D, Stöckl M, Weiser C, Kricanac D, Zimpfer D, Deckert Z, Holzer M (2013) Emergency cardiopulmonary bypass in cardiac arrest. Seventeen years of experience. Resuscitation 84(3):326–330. doi:10.1016/j.resuscitation.2012.05.029
46. Wang C-H, Chou N-K, Becker LB, Lin J-W, Yu H-Y, Chi N-H, Hunag S-C, Ko W-J, Wang S-S, Tseng L-J, Lin M-H, Wu I-H, Ma MH-M, Chen Y-S (2014) Improved outcome of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest--a comparison with that for extracorporeal rescue for in-hospital cardiac arrest. Resuscitation 85(9):1219–1224. doi:10.1016/j.resuscitation.2014.06.022
47. Wnent J., Bohn A., Seewald S. (2013) Laienreanimation- Einfluss von Erster Hilfe auf Überleben. Anästhesiololgie Intensivmedizin Schmerztherapie (48):562–565
48. Xie A, Phan K, Tsai Y-C, Yan TD, Forrest P (2015) Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest. A meta-analysis. J Cardiothorac Vasc Anesth 29(3):637–645. doi:10.1053/j.jvca.2014.09.005

49. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, Collins G, Zhang L, Kalra R, Kosmopoulos M, John R, Shaffer A, Frascone RJ, Wesley K, Conterato M, Biros M, Tolar J, Aufderheide TP (2020) Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST). A phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet 396(10265):1807–1816. doi:10.1016/S0140-6736(20)32338-2

8 Auflistung der Kongressbeiträge im Zusammenhang mit dieser Arbeit

- 22.04.2017:

  Vortrag bei der 83. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.,

  The results of V-A-ECMO therapy in patients after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation in terms of a rescue-approach– a single-center experience

  S. Kriechbaum, J. S. Wolter, J. Barmwater, M. Haas, U. Fischer-Rasokat, W.-K. Kim, C. Walther, C. Troidl, A. Rolf, C. Hamm, C. Liebetrau (Bad Nauheim)

- 27.08.2017:

  Posterpräsentation auf dem European Society of Cardiology Congress 2017 in Barcelona

  The results of V-A-ECMO therapy in patients after out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation in terms of a rescue-approach– a single-center experience

  S.D. Kriechbaum[1], J.S. Wolter[1], J. Barmwater[1], M. Haas[1], U. Fischer-Rasokat[1], W.K. Kim[1], C. Walther[1], C. Troidl[1], H. Moellmann[1], A. Rolf[1], C. Hamm[1], C. Liebetrau[1], [1]Kerckhoff Heart and Thorax Center, Department of Cardiology - Bad Nauheim – Germany

9 Ehrenwörtliche Erklärung

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

_____ _____

Ort/ Datum Unterschrift

10 Danksagung

Ich danke allen, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Herrn Prof. Dr. med. Hamm und Prof. Dr. med. Liebetrau und danke ich für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, diese Arbeit in der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim durchzuführen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Betreuern Prof. Dr. med. Liebetrau und Herrn Dr. med. Kriechbaum, die mich während der gesamten Zeit der Anfertigung dieser Arbeit hervorragend unterstützt haben. Ohne ihr Engagement wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen.

Meiner Stefanie und ihrer Familie bin ich ebenfalls zu großem Dank verpflichtet. Stefanie hat mich in jeder Phase der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und mich in schwierigen Phasen, in denen eine Fertigstellung unvorstellbar erschien, wieder aufgebaut. Ihr Optimismus ist beeindruckend.

Mein größter Dank gilt meiner Familie. Insbesondere meine Mutter hat mich während der Schulzeit und des Studiums immer uneingeschränkt unterstützt und meinen beruflichen Werdegang damit ermöglicht. Daher widme ich ihr diese Arbeit.