

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Peter Rosenberger

Hoppe-Seyler-Str. 3

72076 Tübingen

**Extubation und nichtinvasive Beatmung bei mit einem
extrakorporalen Life-Support System (ECLS)
unterstützten Patienten**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karl

Universität Tübingen

Vorbelegt von

Aida María Guerrero Rodríguez

aus Sevilla, Spanien

2021

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Bernd Pichler

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Martina Nowak-Machen

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Jürgen Hetzel

Tag der Disputation: 11.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	9
1.1	Einführung in die Thematik	9
1.2	Geschichte zur ECMO/ECLS	9
1.3	Nomenklatur und Terminologie	12
1.4	Grundlagen der ECLS/ECMO	13
1.5	Therapieziele der ECMO/ECLS	16
1.6	Indikation für ECMO Implantation	16
1.6.1	ECMO und ARDS	17
1.6.2	ECMO und hyperkapnische respiratorische Insuffizienz	18
1.6.3	Andere Indikation zur ECMO Implantation	18
1.7	Indikation für ECLS Implantation	19
1.7.1	ECLS und kardiogener Schock	19
1.7.2	ECLS und fulminante Lungenarterienembolie	22
1.7.3	ECLS und kardiopulmonale Reanimation	23
1.7.4	ECLS und low-cardiac-output-syndrom (LCOS)	25
1.8	Komplikationen während der ECLS Behandlung	26
1.9	Kontraindikationen der ECMO/ECLS	28
1.10	Beatmung und Sedierung an der ECLS	29
1.11	Grundlage der nicht invasiven Beatmung (NIV)	31
1.11.1	NIV-Therapie bei herzchirurgischen Patienten	33
1.11.2	Extubation an der ECLS	33
1.12	„Awake“ ECMO und ECLS	34

1.13	Physiotherapie auf der Intensivstation und ECLS.....	38
2	Patienten und Methoden	41
2.1	Studiendesign	41
2.2	Patientenpopulation	41
2.3	Extrakorporale Unterstützungssysteme	43
2.4	Beatmung	44
2.5	Physiotherapie	46
2.6	Pseudoanonymisierung	46
2.7	Speicherort, -dauer, Zugriffsrechte	47
2.8	Statistische Analyse	47
3	Ergebnisse.....	49
3.1	Patientenpopulation	49
3.2	Daten zur Implantation eines extrakorporalen Unterstützungssystems	52
3.2.1	Laborparameter	54
3.2.2	Akutes Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit	55
3.3	Daten zu Beatmung und Extubation	55
3.4	Maximale Physiotherapie an der ECLS.....	57
3.5	Vergleich verschiedener Subgruppen hinsichtlich der Extubation und der Nicht-Invasiven-Beatmung (NIV).....	58
3.5.1	Biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen.....	59
3.5.2	Intensivaufenthalt und ECLS Therapiedauer	60
3.5.3	Laborparameter bei ECLS-Implantation	61
3.5.4	Laborparameter bei ECLS-Explantation	62

3.5.5	Beatmungszeit	63
3.5.6	Laborparameter bei der Extubation.....	64
3.5.7	Röntgenbefunde vor der Extubation	65
3.5.8	Röntgenbefunde nach Extubation.....	66
3.5.9	Re-Intubation und Tracheotomie.....	68
3.5.10	Pulmonale Komplikationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation	70
3.6	Mortalität.....	72
3.6.1	Biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen	72
3.6.2	Intensivaufenthalt und ECLS Therapiedauer	74
3.6.3	Grund und geographischer Ort der ECLS-Implantation	74
3.6.4	Laborparameter bei ECLS-Implantation	75
3.6.5	Beatmungszeit, Extubation, Re-Intubation und Tracheotomie	76
3.6.6	Pulmonale Komplikationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation	77
4	Diskussion.....	80
4.1	Patientenpopulation	80
4.2	Daten zur ECLS	83
4.3	Daten zu Beatmung und Extubation.....	85
4.4	Maximale Physiotherapie an der ECLS.....	86
4.5	Vergleich verschiedener Subgruppen hinsichtlich der Extubation und der nicht-invasiven Beatmung.....	87
4.5.1	Laborparameter	90
4.5.2	ECLS und Beatmung.....	91
4.5.3	Re-Intubation und Tracheotomie.....	93

4.5.4	Pulmonale Komplikationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation	94
4.6	Mortalität.....	95
4.6.1	Mortalität, biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen	96
4.6.2	Mortalität und ICU-Aufenthalt und ECLS Therapiedauer	96
4.6.3	Mortalität und eCPR	97
4.6.4	Mortalität und Laborparameter bei ECLS-Implantation	98
4.6.5	Mortalität und Beatmung	100
5	Zusammenfassung.....	101
6	Studienbeschränkungen.....	103
7	Literatur	104
8	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	114
9	Veröffentlichungen.....	115
	Danksagung.....	116

Abkürzungsverzeichnis

- A.: Arterie
- Abb.: Abbildung
- ANV: Akute Nierenversagen
- ARDS: "*acute respiratory distress syndrome*"
- BGA: Blutgasanalyse
- BMI: Body-Mass-Index
- bzw.: beziehungsweise
- COPD: "*chronic obstructive pulmonary disease*"
- CPAP: "*continuous positive airway pressure*"
- CPR: kardiopulmonale Reanimation
- CVVHD: kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
- d.h.: das heißt
- DIC: disseminierte intravasale Koagulopathie
- eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation
- ELSO: "*Extracorporeal Life Support Organisation*"
- F_iO_2 : inspiratorische Sauerstofffraktion
- Fr: French
- h: Stunde
- HIT: Heparin induzierte Thrombozytopenie

- HZV: Herzzeitvolumen
- ICU: "*Intensive Care Unit*", Intensivstation
- i.d.R.: in der Regel
- IQR: *interquartile range*
- KgKG: Kilogramm Körpergewicht
- LAE: Lungenarterienembolie
- LVAD: "*Left Ventricular Assist Device*"
- m²: Quadratmeter
- mbar: Millibar
- mmHg: Millimeter Quecksilbersäule
- mmol/l: millimol/Liter
- NIV: nicht invasive Beatmung
- o.g.: oben genannte
- PEEP: "*positive endexpiratory pressure*", positiver Endexpiratorischer Druck
- P_{Plat}: Plateaudruck
- PTT: partielle Thromboplastinzeit
- s: Sekunde
- S_aO₂: Sauerstoffsättigung
- S_{cv}O₂: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
- SIRS: "*Systemic Inflammatory Response Syndrome*"

- TEE: Transösophageale Echokardiographie
- TTE: Transthorakale Echokardiographie
- V.: Vene
- VAP: „ventilation associated pneumonia“, ventilations-assoziierte Pneumonie
- vs.: *versus*

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Thematik

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist heutzutage ein etabliertes intensivmedizinisches Verfahren zur Therapie von Patienten mit schwerem Lungen- und/oder Herz-Kreislaufversagen (Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V.), wie z.B. im kardiogenen Schock, bei postoperativem „*low cardiac output syndrome*“ (LCOS), Myokardinfarkt oder bei prolongierter kardiopulmonaler Reanimation. Die Implantation einer ECMO erfolgt in den meisten Fällen bei intubierten/beatmeten und analgosedierten Patienten.

Sobald sich die Kreislauf- und Organfunktionen der Patienten stabilisiert hat, können einige dieser Patienten von der Sedierung und der künstlichen Beatmung entwöhnt und in der Folge extubiert werden.

Bisher gibt es kaum Studien, die dieses Patientenkollektiv systematisch untersucht haben. Prädiktoren der erfolgreichen Extubation sind deshalb nicht bekannt. Daher ist es das Ziel der vorliegenden Arbeit, das Thema Extubation von Patienten mit ECMO näher zu untersuchen.

1.2 Geschichte zur ECMO/ECLS

Alles begann am 3. Oktober 1930, als John Heyshem Gibbon von Dr. Churchill zu dieser Zeit Chirurg in Boston- beauftragt wurde, eine Patientin mit einer massiven Lungenembolie zu überwachen. In diesem Moment kam er auf die Idee, einen kardiopulmonalen Bypass zu entwickeln. Ziel diesen Bypass war, das Blut aus den gestauten Halsvenen in eine Maschine auszuleiten, es zu oxygenieren, zu decarboxylieren und es dann in das arterielle Gefäßsystem zurückzupumpen. Nach Jahren der Forschung entwickelte Gibbon 1937 den ersten künstlichen Blutoxygenator. Gibbon gilt deshalb als Erfinder der ersten

Herz-Lungen-Maschine, und es gelang ihm 1953, die erste extrakorporale Zirkulation für eine Bypass-Operation durchzuführen. Dieses Ereignis ermöglichte die Entwicklung der heutigen modernen Herzchirurgie (Bartlett et al. 2005, Crow et al. 2009).

Trotz dieses erfolgreichen Ereignisses war die extrakorporale Zirkulation zu diesem Zeitpunkt noch sehr eingeschränkt möglich. Der Kontakt des Blutes mit dem zur Oxygenation erforderlichen Gas führte zu Schädigungen in den Zellen und dies wiederum zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie Hämolyse, Blutungen und Multiorganversagen bereits nach einer Stunde extrakorporaler Zirkulation (Bartlett et al. 2005).

Anfang der 60er Jahre, im Jahr 1963, verlor die Frau von J.F. Kennedy ihr frühgeborenes Kind aufgrund eines Lungenversagens. Dieses Ereignis führte zu einer Erhöhung der öffentlichen Aufmerksamkeit bezüglich des Themas Lungen-, Herz- und Kreislaufversagen, nicht nur bei Neugeborenen, sondern auch bei Erwachsenen. Forschungen in diesem Gebiet wurden zunehmend intensiviert, bis im Jahr 1965 die erste erfolgreiche extrakorporale Membranoxygenierung (femoraler arterio-venöser Shunt) mit Hilfe eines Bubbleoxygenators durch Rashkind durchgeführt wurde (Rashkind et al. 1965).

In den folgenden Jahren wurden neue Silikon-Membran-Oxygenatoren entwickelt, die eine extrakorporale Zirkulation über mehrere Stunden bis hin zu Tagen ermöglichten. 1972 berichteten Hill et al. von einem Fall, bei dem ein 24-jähriger Traumapatient mit ARDS („acute respiratory distress syndrom“), erfolgreich 72h mit einer extrakorporalen Zirkulation behandelt wurde. Damals waren 72h eine extrem lange Zeit und galt als großer Erfolg.

Das Besondere an dem neuen System war eine Membran, mit der man das Blut oxygenieren konnte, ohne dieses zu schädigen. In der Folge entstand das Akronym ECMO: „*extracorporeal membrane oxygenation*“.

In den nächsten Jahren wurde von mehreren Fällen prolongierter extrakorporaler Zirkulation zur Behandlung von ARDS und Herzinsuffizienzen verschiedenster

Ursachen berichtet. Um diese vermeintlichen Fortschritte besser analysieren und erfassen zu können, wurde von 1975 bis 1979 vom *National Institutes of Health* (NIH) eine prospektive randomisierte multizentrische Studie durchgeführt, die allerdings vernichtende Ergebnisse zeigte. Die Mortalität der Patienten mit ARDS lag bei 66% und die mit schweren ARDS lag bei 98%. Es zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität zwischen Patienten, die eine ECMO erhalten hatten und Patienten, die lediglich invasiv beatmet wurden (Zapol et al. 1979). Die Studie wurde deshalb vorzeitig abgebrochen, und führte zu einer Distanzierung zum Thema ECMO und seinem Einsatz bei Erwachsenen mit ARDS.

Eine der Forschungsgruppen, die an dieser multizentrischen Studie teilnahm und von RH Bartlett geleitet wurde, führte jedoch die Forschungen zum Thema ECMO weiter. Sie konzentrierten sich hauptsächlich auf die Behandlung von Neonaten und Kindern. Es gelang ihnen im Jahr 1975 ein Neugeborenes nach Meconiumaspiration mit einer ECMO erfolgreich zu behandeln (Bartlett et al. 1976). In der Folge wurde von mehreren ähnlichen Fällen berichtet und neue randomisierte Studien wurden durchgeführt, wie z.B. durch Bartlett et al. 1982 und O'Rourke et al. 1989. Alle Studien berichteten von Vorteilen und verbesserten Überlebensraten durch ECMO (Bartlett RH et al. 1982 und O'Rourke et al. 1989).

Im Jahr 1989 wurde die „Extracorporeal Life Support Organisation“ (ELSO) gegründet. Diese Organisation dient als zentrale Datenbank um Verläufe und die Effektivität von ECMO bei bestimmtem Krankheitsbildern zu sammeln. Dadurch können Leitlinien entstehen und Therapien verbessert werden. Weltweit sind circa 300 Kliniken Mitglied der ELSO.

Heutzutage ist die ECMO in vielen Kliniken Deutschlands ein etabliertes Verfahren. Die technischen Neuerungen, wie hocheffiziente, biokompatible Hohlfaseroxygenatoren und miniaturisierte Zentrifugalpumpen führen jedes Jahr zu einer Zunahme der Einsatzzahlen von extrakorporalen Herz-Kreislauf- und Lungenunterstützungssystemen (ECLS/ECMO). Im Jahr 2014 wurden in Deutschland mehr als 2.500 ECLS/ECMO-Systeme implantiert (AWMF, angemeldetes Leitlinienvorhaben). Außerdem wurden dank der kompletten

Heparin-Beschichtung der Kanülen und Schlauchsysteme die Blutungskomplikationen in den letzten Jahren deutlich vermindert. Dies hat zu einer Erweiterung des Indikationsspektrums der ECMO, z.B. auf Patienten mit Polytrauma, beigetragen (Lotz et al. 2018).

1.3 Nomenklatur und Terminologie

In der Literatur findet man keine einheitliche Terminologie der extrakorporalen Kreislaufunterstützungssysteme für den längerfristigen Einsatz.

Je nach Kanülierung und Funktion kann man zwischen zwei Systemen unterscheiden:

- ECMO: „extracorporeal membrane oxygenation“

ECMO ist ein Überbegriff für alle extrakorporalen Membranoxygenierungssysteme, sowohl mit veno-venöser als auch veno-arterieller Kanülierung. Wenn man heutzutage allerdings überbegrifflich über ECMO-Therapie spricht, wird damit ein Unterstützungssystem gemeint, das bei isolierten Lungenschädigungen eingesetzt wird. Es handelt sich um ein veno-venöses-System, das heißt, es wird im venösen System Blut entnommen und oxygeniert in ein venöses Gefäß zurückgegeben. Diese Verfahren setzt jedoch eine suffiziente kardiale Funktion voraus (Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V.).

Die ELSO Definition für ECMO ist:

„ECMO is the provision of oxygen and carbon dioxide exchange through the use of an extracorporeal circuit consisting minimally of a blood pump, artificial lung, and vascular access cannulae, using blood flows sufficient to support oxygenation and concomitantly enhance carbon dioxide removal.“ (ELSO Registry Data Definition 2/1/2018)

- ECLS: „extracorporeal life support“

Die ECLS Unterstützung wird hauptsächlich bei isoliertem Herz-Kreislauf-Versagen, bzw. kombiniertem Herz-Kreislauf-Lungen-Versagen angewendet. Es handelt sich um ein veno-arterielles-System, das heißt, das Blut wird aus der venösen Blutbahn entnommen, oxygeniert, dekarboxyliert und in die arterielle Blutbahn zurückgegeben. Die ECLS unterstützt nicht nur den Gasaustausch, sondern kann auch das gesamte Herzzeitvolumen (HZV) des Patienten übernehmen.

Die Definition für ECLS nach ELSO lautet:

„ECLS is a collective term for extracorporeal therapies used for the support of various presentations of cardiac and/or pulmonary failure through the use of an extracorporeal circuit. ECLS includes therapies focusing on oxygenation, carbon dioxide removal, cardiac support, or a combination thereof. It excludes cardiopulmonary bypass for cardiothoracic or vascular surgical procedures.“
(ELSO Registry Data Definition 2/1/2018)

1.4 Grundlagen der ECLS/ECMO

Das extrakorporale Zirkulationssystem besteht aus zwei Kanülen, einem Schlauchsystem, einer Zentrifugalpumpe, einem Wärmetauscher und einem Membranoxygenator. Das sauerstoffarme Blut aus dem venösen Gefäßsystem wird über einen Membranoxygenator kontinuierlich in den Patienten gepumpt, dort findet der physiologische Gasaustausch statt. Aus dem Blut wird das Kohlendioxid entnommen und Sauerstoff zugeführt. Nach der Dekarboxylierung und Oxygenierung wird das Blut wieder in den Patienten zurückgeführt. Die Systeme verfügen über Überwachungssensoren für Temperatur, Druck, Hämoglobinwerte und O₂-Sättigung.

Bei der ECMO (veno-venöse-ECMO) werden die Kanülen in der Regel per Seldinger Technik perkutan eingebracht. Die Kanülen befinden sich im venösen Gefäßsystem und haben eine Größe von 21 bis 25 French (Fr). Als häufigste Punktionsorte werden die rechte und linke V. femoralis und die V. jugularis interna bzw. subclavia genutzt (Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik).

Das Blut wird üblicherweise aus der V. cava inferior über die V. femoralis entnommen, die Blutrückgabe mit dem oxygenierten Blut erfolgt über die V. jugularis in den rechten Vorhof. Zur Reduktion von Gefäßverletzungen sollte die Punktion ultraschallgesteuert erfolgen und die richtige Platzierung der Kanülen sollte mit Hilfe von transthorakaler (TTE) bzw. transösophagealer Echographie (TEE) bestätigt werden (Lotz et al. 2018).

Die ECMO übernimmt die Gasaustauschfunktion der Lunge und kann über mehrere Tage bis Wochen im Einsatz sein. Während dieser Zeit kann sich die Lunge erholen. Eine suffiziente Oxygenierung ist nur dann möglich, wenn die Hb-Konzentration des Patienten ausreichend ist. Die ELSO empfiehlt aus Sicherheitsgründen Hb-Konzentrationen von über 10 mg/dl. Eine adäquate ECMO-Unterstützung sollte laut ELSO eine arterielle Sauerstoffsättigung über 80% erreichen.

Die ECMO kann die kardiale Pumpfunktion nicht unterstützen und benötigt daher ein suffizientes HZV des Patienten, um eine ausreichende Organperfusion gewährleisten zu können (ELSO General Guidelines for all Cases, 2017).

Die ECLS („extracorporeal life support“) stellt ein veno-arterielles-System dar und kann die pulmonale und die kardiale Funktion des Patienten teilweise oder auch ganz übernehmen. Die ECLS Kanülen können per Seldingertechnik oder auch offen chirurgisch eingebracht werden. Die Größe der arteriellen Kanülen beträgt 15 bis 19 Fr. Das Blut wird über die V. femoralis aus dem rechten Vorhof, V. cava inferior oder V. cava inferior und superior entnommen. Das sauerstoffarme Blut wird oxygeniert, decarboxyliert und anschließend in den Kreislauf über die A. femoralis in die Aorta abdominalis zurückgeführt. Die Punktion sollte ebenfalls ultraschallgesteuert erfolgen. Die Anlage unter Ultraschallkontrolle sowie die

Lagekontrolle mittels TTE bzw. TEE hat eine sehr große Bedeutung, da die arterielle Kanülierung eine Beinischämie verursachen könnte oder bei extravasaler Lage zu einem deletären Verlauf führt (Lotz et al. 2018 und Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik).

Bei Verdacht auf eine schlechte Beindurchblutung auf der Punktionsseite wird üblicherweise zusätzlich eine antegrade Perfusionskanüle, die die Beinstrombahn mit oxygeniertem Blut versorgt, eingelegt.

Nach der Kanülierung wird die Pumpe gestartet und der Blutfluss langsam erhöht. Der maximale Blutfluss hängt von verschiedenen Parametern ab, wie z.B.: Durchmesser der Gefäße, Volumenstatus des Patienten, thorakoabdominelle Drücke, dem Oxygatorotyp und der Größe der Kanülen (Meuwese et al. 2018). Anschließend, wird der Fluss langsam reduziert bis eine adäquate pulmonale und kardiale Unterstützung erreicht wird. Die venöse Kanüle führt zu einer Reduktion der kardialen Vorlast und des enddiastolischen Drucks, und die Perfusion über die arterielle Kanüle sichert die Oxygenierung der Organe. Normalerweise reichen Blutflüsse von ca. 4l/min aus, um eine ausreichende Organperfusion zu gewährleisten.

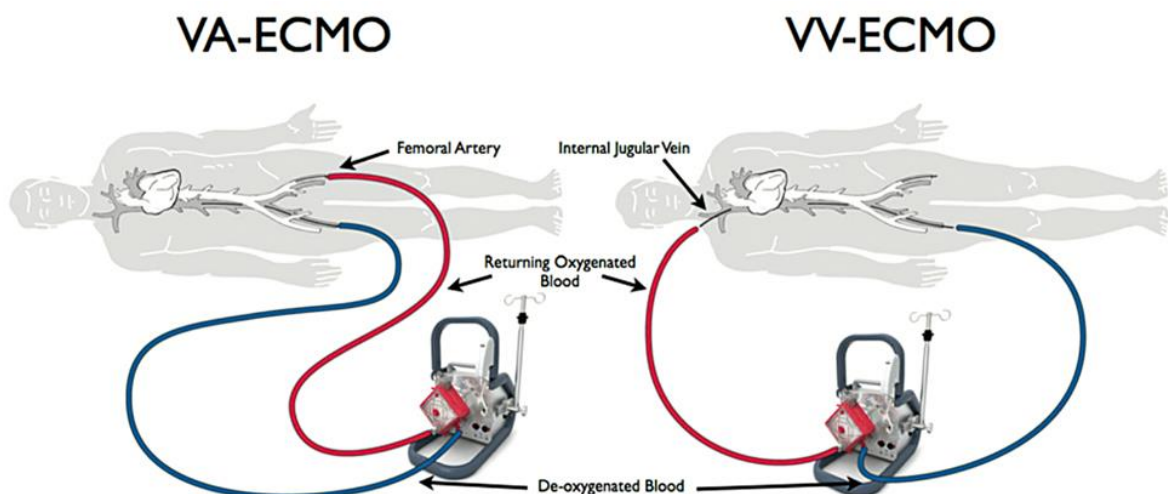


Abb. 1.1: Schematische Darstellung der Kanülierung bei einer va-ECLS (Arteria und Vena femoralis) sowie vv-ECMO (de Asua et al, 2017).

1.5 Therapieziele der ECMO/ECLS

Die extrakorporalen Zirkulationssysteme können für verschiedene Therapieziele eingesetzt werden. Je nach Ziel unterscheidet man zwischen:

- „*bridge to recovery*“: Die Implantation der ECLS ermöglicht den betroffenen Organen (Lungen und/oder Herz) sich zu erholen. Nach kompletter Wiederherstellung der Organfunktion kann die ECLS explantiert werden.
- „*bridge to decision*“: Die ECLS Implantation dient zur Überbrückung bis zur Entscheidung über die weitere Therapie.
- „*bridge to durable mechanical circulatory support*“: Hier wird die ECLS solange fortgeführt, bis ein dauerhaftes mechanisches Unterstützungssystem implantiert wird. Diese Patienten kommen, auf Grund ihres Alters und/oder ihres Gesundheitszustandes meist nicht mehr für eine Herztransplantation in Frage. Die Unterstützungssysteme, die dauerhaft implantiert werden können, sind neben zahlreichen anderen z.B. das HeartMate II, HeartMate III oder HeartWare System (Shekar et al. 2016).
- „*bridge to heart transplant*“: Die ECLS Implantation dient als Überbrückung bis ein geeignetes Spendenorgan zur Verfügung steht.

1.6 Indikation für ECMO Implantation

Die Anwendung der veno-venösen-ECMO hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Die Vereinfachung der Systeme ermöglicht eine einfachere Anwendung auf der Intensivstation, im Herzkatheterlabor und in der Notaufnahme. Nichtsdestotrotz bleibt die Mortalität bei ECMO Patienten mit 50% noch sehr hoch (ELSO General Guidelines for all Cases, 2017).

Die Empfehlungen zum Einsatz von ECMO werden in der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“, dargestellt (DGAI, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin).

- Empfehlungsgrad stark: *„Wir empfehlen den Einsatz der veno-venösen ECMO bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxämie nur als Rescue Therapie.“*
- Empfehlungsgrad schwach: *„Wir schlagen vor, den Einsatz der veno-venösen ECMO bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz und therapierefraktärer Hyperkapnie mit ausgeprägter respiratorischer Azidose zu erwägen.“*

1.6.1 ECMO und ARDS

Die Definition eines akuten Lungenversagens oder ARDS wurde 2012 überarbeitet und aktualisiert. Die sogenannte Berliner Definition wurde in JAMA publiziert, und unterscheidet zwischen drei Schweregraden (ARDS Definition Task Force et al. 2012):

- Mildes ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >200$ bis ≤ 300 und $\text{PEEP} >5\text{mbar}$.
- Moderates ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 >100$ bis ≤ 200 und $\text{PEEP} >5\text{mbar}$.
- Schweres ARDS: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ und $\text{PEEP} >5\text{mbar}$.

Bei Vorliegen eines schweren ARDS stellt die Standardtherapie die Intubation und die invasive Beatmung dar. Um beatmungsassoziierte/induzierte Lungenschädigungen zu vermeiden, empfiehlt die S3-Leitlinie eine lungenprotektive Beatmung durchzuführen. Dazu zählen: reduzierte Atemvolumina von 6ml/kg des idealen KG, Plateaudruck $<30\text{mbar}$, adäquater

positiver Endexpiratorischer Druck (PEEP) >5 cmH₂O, FiO₂ so niedrig wie möglich, ein PaO₂ von 60-80mmHg, sowie ein SaO₂ von 90-94% und eine verlängerte Inspirationszeit mit einem I:E 1:1 bis 1:1,5. Zu einer supportiven Therapie zählen ein restriktives Flüssigkeitsregime, ein restriktives Transfusionsregime mit Hb-Werten zwischen 7 und 9g/dl und die Bauchlagerung. Falls unter all diesen Maßnahmen keine adäquate Oxygenierung gelingt, ist die Anwendung einer veno-venösen ECMO als Rescue-Therapie indiziert (S3-Leitlinie „invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ 2012).

1.6.2 ECMO und hyperkapnische respiratorische Insuffizienz

„Bei akut exazerbierter COPD mit Hyperkapnie sowie einer respiratorischen Azidose und einem pH <7,35 stellt die nicht-invasive-Ventilation (NIV) eine klinisch breit etablierte Therapiemaßnahme dar.“ (S3-Leitlinie „invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ 2012). Bei schwerer respiratorischer Azidose mit pH <7,2 trotz Optimierung der NIV-Therapie, empfiehlt die Leitlinie die Erwägung, eine ECMO anzuwenden. Allerdings ist die Datenlage noch unzureichend.

1.6.3 Andere Indikation zur ECMO Implantation

Alle Patienten mit Krankheiten, die eine schwere respiratorische Insuffizienz verursachen, können zu einem bestimmten Zeitpunkt von einer ECMO profitieren. Hierzu gehören die folgenden Krankheiten:

- Primäre Ursachen: Pneumonien (Viren, Bakterien, Pilze), Lungenfibrose (nur als „*bridge to transplant*“), pulmonale Hypertension, hämorrhagische Autoimmunerkrankungen, Thoraxtrauma, postoperatives „Bridging“ nach Pneumonektomie, Bronchiolitis obliterans oder nach Transplantation.

- Sekundäre Ursachen: ARDS nach Schock, Trauma, Sepsis, disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC), Hypervolämie, anaphylaktischer Schock.
- Lungenembolie
- Akute Atemwegobstruktion

1.7 Indikation für ECLS Implantation

Die ELSO beschreibt die ECLS-Indikation wie folgt:

„The primary indication for ECLS is acute severe heart or lung failure with high mortality risk despite optimal conventional therapy. ECLS is considered at 50% mortality risk, ECLS is indicated in most circumstances at 80% mortality risk. Other elective indications are to support heart and or lung function during temporary nonfunction, such as extensive bronchoalveolar lavage, operations on the trachea or mediastinum, or coronary artery occlusion during procedures”
(Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases August, 2017, Version 1.4, Seite 4)

1.7.1 ECLS und kardiogener Schock

Die primäre Indikation zur Implantation eines ECLS ist der kardiogene Schock unterschiedlicher Genese. In den letzten zwanzig Jahren hat der Einsatz eines ECLS bei kardiogenem Schock deutlich zugenommen. Die Mortalität bleibt konstant zwischen 40% und 75%, vor allem bei älteren Patienten (Karagiannidis et al. 2016).

Beim kardiogenen Schock handelt es sich um eine kardiale Dysfunktion, aus der eine Minderperfusion des Körpers resultiert. Dieses klinische Syndrom äußert sich in folgenden Hauptsymptomen (Störk S et al. 2005):

- Hypotension (systolischer arterieller Blutdruck <90mmHg oder mittlerer Blutdruck >30mmHg unter dem Ausgangswert)

- bei erhöhtem linksventrikulären Füllungsdruck (pulmonalarterieller Wedgedruck >15 mmHg)
- ein reduzierter Herzindex (<2,2 l/min/m²)
- Oligurie (<30ml/h)
- kühle und blasse Haut
- Somnolenz und Unruhe

Bis zu 80% der kardiogenen Schocks entstehen in Folge eines akuten Myokardinfarktes, mit oder ohne ST-Hebungen. Der Myokardinfarkt führt nicht nur zur Pumpinsuffizienz des linken Ventrikels, sondern kann auch zu einem Rechtsherzinfarkt, ischämischem Ventrikelseptumdefekt bzw. Ventrikelseptumruptur, akuter Mitralinsuffizienz bei Papillarmuskeldysfunktion oder –abriss und Perikardtamponade führen.

Weitere Ursachen für einen kardiogenen Schock sind: akute Myokarditis, Tako-Tsubo-Kardiomyopathie, akute Herzklappenfehler (Endokarditis, Prothesenthrombose), acute-on-chronic Kardiomyopathie und Intoxikationen (z.B. Chemotherapie) (Störk S et al. 2005 und Meuwese CL et al. 2018).

Bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock empfiehlt die S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“ folgendes Vorgehen (Werdan K et al. 2011):

- Rasches Handeln! Diagnostische und therapeutische Maßnahmen sollen unverzüglich und simultan durchgeführt werden.
- Die Diagnose „infarktbedingter kardiogener Schock“ soll anhand der klinischen Symptomatik und der nichtinvasiven hämodynamischen Messungen gestellt werden; invasive Hämodynamikparameter sind dazu nicht erforderlich!
- Basismonitoring: körperliche Untersuchung inklusive Auskultation, EKG-Monitoring der Herzfrequenz und des Herzrhythmus, invasive

- Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Blasenverweilkatheter zur Diuresemessung.
- Ableitungs-EKG
 - Echokardiographie: eine Echokardiographie soll baldmöglichst nach Aufnahme durchgeführt werden, ohne jedoch eine Herzkatheteruntersuchung zu verzögern.
 - Röntgenaufnahme des Thorax
 - Messung der Körperkerntemperatur
 - Bestimmung allgemeiner Laborparameter
 - Bestimmung biochemischer Marker des Myokardschadens: kardiale Troponine T oder I (cTnT, cTnI), CK-MB.
 - Gerinnungsstatus: Standardmäßig sollen bestimmt werden: Thrombozytenzahl, aPTT, Prothrombinzeit, Fibrinogen.
 - Arterielle Blutgasanalysen: Standardmäßig sollen durchgeführt werden: Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches und des Säure-Basen-Haushalts.
 - Eine HZV-Messung soll bei jedem Patienten baldmöglichst und zur Therapiesteuerung im weiteren Verlauf durchgeführt werden.

Das initiale Therapieziel bei kardiogenem Schock stellt die Stabilisierung von Herz-Kreislauf- und Lungenfunktion dar und damit den Erhalt der Mikroperfusion und Gewebeoxygenation. Die medikamentöse Therapie mittels Katecholaminen (z.B. Noradrenalin) und Inotropika (z.B. Dobutamin) soll die Durchführung der Koronarrevaskularisation nicht lange verzögern.

Levosimendan und Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer (Enoximon, Milrinon) können bei Katecholaminrefraktärität in Erwägung gezogen werden. Diuretika sollten symptomatisch bei Zeichen der Flüssigkeitsüberladung eingesetzt werden (S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“ 2011).

Bei einem kardiogenen Schock, der trotz Koronarrevaskularisation und medikamentöser Therapie persistiert, soll eine maschinelle

Kreislaufunterstützung, wie z.B. eine IABP (Intraaortale Ballongegenpulsation) oder eine ECLS in Betracht gezogen werden.

Die IABP führt zu einer Erholung des Koronarperfusionsdrucks durch Steigerung der diastolischen Perfusion der Koronararterien und Senkung der linksventrikulären Nachlast ohne Anstieg des myokardialen Sauerstoffverbrauchs bei gleichzeitiger Erhöhung des HZV (Herzzeitvolumen).

Allerdings ist der Einsatz einer IABP bei einem infarktbedingten kardiogenen Schock nicht mehr empfohlen (Klasse-III-Indikation, kontraindiziert). Die IABP-SHOCK-II-Studie konnte keinen Überlebensvorteil für Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock durch den Einsatz der IABP, weder nach 30 Tagen, noch nach 1 Jahr, zeigen (Thiele et al. 2018).

Die mechanische Kreislaufunterstützung der Wahl ist heutzutage die ECLS. Die ECLS kann die pulmonale und die kardiale Funktion des Patienten teilweise oder auch ganz übernehmen. Laut ELSO Register liegt die Überlebensrate von erwachsenen Patienten mit ECLS mit kardiogenem Schock bei 59% (ECLS Registry Report, International Summary, July 2019). Allerdings gibt es nicht viele Studien, welche diese Daten bestätigen. Eine Metaanalyse von Thiele et al. 2017 hat 4 randomisierte Studien mit insgesamt 148 Patienten zusammengefasst. Hier zeigten sich eine Verbesserung der Hämodynamik, aber auch vermehrte Blutungskomplikationen. Bezüglich der 30-Tages-Mortalität konnte jedoch kein Unterschied beobachtet werden.

Infolgedessen wird der generalisierte Einsatz von ECLS im kardiogenen Schock bei Myokardinfarkt aktuell nicht empfohlen, sollte aber bei therapierefraktärem Schock erwogen werden (Ibanez et al. 2018).

1.7.2 ECLS und fulminante Lungenarterienembolie

„Bei der Lungenembolie handelt es sich um eine partielle oder vollständige Verlegung der Lungenarterien durch eingeschwemmte Blutgerinnsel aus der

peripheren venösen Strombahn“ (DGA, S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie, 2017).

Eine Lungenarterienembolie kann zu hämodynamischer Instabilität führen. Sie wird definiert durch einen systolischen Blutdruck <90mmHg für eine Dauer von mehr als 15 Minuten, die Notwendigkeit einer Vasopressorentherapie oder klare Zeichen eines Schocks. Mögliche Therapieoptionen stellen dar:

- Antikoagulation und Gabe eines Lysemedikamentes zur Auflösung der Thromben
- Interventionelle oder chirurgische Thrombektomie

Eine fulminante Lungenarterienembolie (LAE) führt zu einem Herz-, Kreislauf- und Pulmonalversagen. In Einzelfällen kann der Einsatz einer ECLS als „*bridge to therapy*“ lebensrettend sein. Die ECLS reduziert die Rechtsherzbelastung, ermöglicht eine Erhaltung des Kreislaufs und verbessert den Gasaustausch. Die Datenlage ist allerdings sehr begrenzt. Die Mortalitätsrate nach 4.1 Jahren nach fulminanter LAE unter konventioneller Therapie liegt bei 71,4%, die 30-Tage Mortalität bei 57,1% (Gupta R et al. 2019). Eine aktuelle Studie von 2020 untersuchte 128 Patienten mit fulminanter Lungenarterienembolie, die mit ECLS, teilweise in Kombination mit einer konventionellen Therapie behandelt wurden (O'Malley et al. 2020). In dieser Studie konnte eine 30-Tage Mortalität von 22% und eine Gesamtmortalität von 25,8% ermittelt werden.

Verlaufsentscheidend sind die sofortige Indikationsstellung sowie die zeitnahe Implantation einer ECLS. Der Einsatz einer ECLS wird nur bei Patienten mit massiver Embolie empfohlen, allerdings stellt sich die Prognose bei reanimationspflichtigen Patienten deutlich schlechter dar (Yusuff et al. 2015).

1.7.3 ECLS und kardiopulmonale Reanimation

Die extrakorporale kardiopulmonale Reanimation („*extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*“, eCPR) kann als „Ultima Ratio“- Entscheidung für

hoch selektierte Patienten mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand und potenziell reversibler Ursache erwogen werden (Michels G et al. 2018). Leider fehlen randomisiert-kontrollierte Studien zum Thema eCPR und es gibt keine Prädiktoren, die bei der Indikationsstellung hilfreich sein könnten. Die Selektionskriterien und Abläufe sind klinikspezifisch, ein standardisierter Algorithmus fehlt (Michels G et al. 2018). Laut ELSO Registry Report 2019, liegt die Überlebensrate bei eCPR bei etwa 41%.

Mögliche Entscheidungskriterien bezüglich einer eCPR stellen dar (Michels G et al. 2018):

- Pros:
 - Beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand.
 - Vermutete kardiale Genese, insbesondere defibrillierbarer initialer Herzrhythmus
 - No-flow-Zeit ≤ 5 min.
 - Geringe Low-flow-Zeit ≤ 60 min.
 - Durchgehend effektive Wiederbelebensmaßnahmen (umgehende Reanimation)
 - Vorhandensein einer reversiblen Ursache des Kreislaufstillstands (4Hs und HITS). Hierzu zählen Hypoxie, Hypovolämie, Hypo-/Hyperkaliämie (metabolische Störungen), akzidentelle Hypothermie, Herzbeutelamponade, Intoxikation, Thromboembolie (Myokardinfarkt, Lungenarterienembolie) sowie Spannungspneumothorax.

- Contras (Michels G et al. 2018):
 - Lebensalter >75 Jahre und Gebrechlichkeit („frailty“).
 - Unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand.
 - No-flow-Zeit ≥ 10 min.
 - Klinische Zeichen schwerer irreversibler Hirnschädigung bzw. zu erwartende ungünstige neurologische Prognose.

- Inadäquate Wiederbelebensmaßnahmen (z.B. fehlende, fragliche oder intermittierende Laienreanimation).
- Komorbiditäten mit stark limitierter Lebenserwartung (z.B. onkologische Grunderkrankung mit palliativem Ansatz, terminale Herzinsuffizienz, COPD, fortgeschrittene Demenz).
- Prolongierte CPR von >20min bei Asystolie (Ausnahme: akzidentelle Hypothermie, Intoxikationen, beinahe ertrinken und Verdacht auf Lungenarterienembolie) bzw. von >120min bei persistierendem Kammerflimmern/ventrikuläre Tachykardie.
- Niedriger pH-Wert (<6,8) und hohes Laktat (>20mmol/l).
- Ablehnung durch den Patienten (Patientenverfügung, Vorliegen eines Notfallbogens im Sinne eines „Advance Care Planning“).
- Kontraindikationen zur Vollantikoagulation (z.B. aktive Blutung, schweres Trauma oder Hämatothorax nach CPR).

Eine Forschungsgruppe aus Holland publizierte im Jahr 2016 eine Metaanalyse aus dreizehn Studien zum Thema ECLS und Reanimation. Ziel dieser Gruppe war die Untersuchung von Patienten nach Herz-Kreislauf-Stillstand und dem Vergleich zwischen konventioneller Reanimation und dem Einsatz von eCPR. Diese Metaanalyse zeigte eine 13% verbesserte Überlebenschance nach 30 Tagen und ein besserer neurologischer Outcome bei den eCPR-Patienten im Vergleich zu konventioneller Reanimation (Ouweneel DM et al. 2016).

1.7.4 ECLS und low-cardiac-output-syndrom (LCOS)

Die akute postoperative Herzinsuffizienz, auch genannt „*low-cardiac-output-syndrom*“ (LCOS), wird wie folgt definiert (Lante W and Markewitz A, 2011):

- Mittlerer arterieller Druck <60mmHg
- Urinausscheidung <0,5ml/kgKG/h, länger als eine Stunde anhaltend
- ScvO₂ <60% bei SaO₂ 98%

- Laktatwerte >2,0mmol/l
- Periphere Vasokonstriktion mit kühlen Extremitäten im Sinne einer Zentralisation

Wenn diese Parameter innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Operation auftreten, liegt definitionsgemäß ein LCOS vor.

Das LCOS kann jedoch auch zu einem Weaningsversagen von der Herz-Lungen-Maschine nach kardiochirurgischen Eingriffen führen. In diesen Fällen kann die ECLS als „*bridge to recovery*“ verwendet werden. Die ECLS ermöglicht es dem Herzen, das durch eine lange OP-Zeit und oftmals einer langen Kardioplegiezeit beeinträchtigt ist, sich zu erholen. Nach kompletter Wiederherstellung der Organfunktion kann die ECLS explantiert werden.

LCOS ist eine der schwersten Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen und ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate von ca. 60% verbunden (McGugan PL, 2019). Pozzi M et al. konnte 2019 eine Überlebensrate von 39% nach ECLS Implantation bei LCOS zeigen. Diese Daten stimmen mit früheren Studien überein, die Überlebensraten zwischen 24% und 50% angaben.

1.8 Komplikationen während der ECLS Behandlung

Eine Behandlung mittels ECLS kann folgende Komplikationen hervorrufen:

- Vaskuläre Komplikationen: Die Anlage der Kanülen kann zu Perforationen, Dissektionen und Minderperfusion der Gefäße führen. Eine unzureichende Perfusion der unteren Extremitäten kann Beinischämien und Kompartmentsyndrome verursachen und zu irreversiblen Schädigungen führen. Die Inzidenz von Beinischämien nach ECLS-Anlage ist mit 10% bis 70% sehr heterogen. Diese hochvariable Inzidenz ist auf Studien zurückzuführen, die in sehr unterschiedlichen Populationen durchgeführt wurden (Bonicolini et al. 2019).

- Hämodynamische Komplikationen: die Rückgabe von arteriellem Blut in die Aorta abdominalis, kann zu einer erhöhten linksventrikulären Nachlast führen. Diese hat zur Folge, dass der linksventrikuläre enddiastolische Druck ansteigt, was letztendlich zu einem Lungenödem führen kann. Die Inzidenz an klinisch signifikanten Lungenödemen liegt bei 30% (Meuwese et al. 2018).
- Thromboembolische Komplikationen und Blutungen: Aufgrund der Grunderkrankung der Patienten, der systemischen Antikoagulation und der Heparin-Beschichtung der ECLS Systeme kann es zu thromboembolischen Ereignissen und Blutungen kommen. Ist das Verhältnis zwischen Antikoagulation und Koagulation nicht balanciert, dann kommt es in den meisten Fällen zu unkontrollierten Blutungen (z.B. Lungen-, gastrointestinale- und intrakranielle Blutungen). Die Inzidenz von Blutungen und tromboembolischen Komplikationen liegt nach Angaben der ELSO bei 50% (Meuwese et al. 2018).
- Infektion/Sepsis: Die Kanülierung von großen Gefäßen stellt eine Eintrittspforte für Keime dar. Daher werden die Einstichstellen regelmäßig kontrolliert und steril verbunden. Da ECLS-Patienten regelmäßig auch intubiert sind, sowie weitere invasive Katheter wie transurethralem- und Zentralvenenkatheter und Drainagen implementiert haben, ist das Risiko für eine Bakteriämie erhöht. Laut ELSO Registry Report 2017 hatten 12,8% der Erwachsenen mit ECLS eine diagnostizierte Infektion.
- Neurologische Komplikationen: Sowohl Blutungen als auch thromboembolische Ereignisse können zu neurologischen Komplikationen führen. Zerebrale Ischämien können aber auch durch eine unzureichende Sauerstoffversorgung der oberen Körperhälfte, dem sogenannten Harlekin-Syndrom führen (Meuwese et al. 2018). Der ELSO Registry Report von 2017, berichtet von einer Inzidenz von 2,1% bei intrakraniellen Blutungen und 3,8% bei Hirninfarkten.

- Akute Niereninsuffizienz: Eine Hämofiltration der Patienten ist häufig nötig, da als Folge des SIRS unter ECLS große Mengen Flüssigkeit gegeben werden müssen. Insbesondere zum Volumenentzug bei einem Lungenödem kann das Verfahren eingesetzt werden. Außerdem, führt die Minderperfusion der Nieren und die Hypoxie vor der ECLS Implantation zu einer akuten Niereninsuffizienz. Rund 30% aller Patienten mit ECLS entwickeln eine Niereninsuffizienz, was sich in einer erhöhten Mortalitätsrate (Antonucci E et al. 2016) widerspiegelt.

Andere Komplikationen können technischer Natur sein, obwohl aufgrund der Einfachheit und Zuverlässigkeit der Systeme solche Komplikationen heutzutage selten sind. Am häufigsten treten Gerinnungsprobleme mit Bildung von Thromben und Fibrinablagerungen im Oxygenator auf. Je nach Lokalisation der Tromben, müssen einzelne Komponenten des Systems oder das gesamte System ausgetauscht werden (Klüß C, 2012).

1.9 Kontraindikationen der ECMO/ECLS

Die ECLS kommt bei lebensbedrohlichen Situationen zum Einsatz, sodass Kontraindikationen meist nur als relativ zu betrachten sind. Die Empfehlung der ELSO Guidelines von 2017 nennt als Kontraindikation:

- *“Conditions incompatible with normal life if the patient recovers“*
- *“Preexisting conditions which affect the quality of life (CNS status, end stage malignancy, risk of systemic bleeding with anticoagulation)”*
- *“Age and size of patient”*
- *“Futility: patients who are too sick, have been on conventional therapy too long, or have a fatal diagnosis.”*

Meuwese et al. 2018 betrachtet als absolute Kontraindikation:

- Kürzliche intrakranielle Blutung oder Hirninfarkt.
- Schwere Koagulopathie.
- Polytraumatisierte Patienten mit hohem Blutungsrisiko.
- Irreversible Herzerkrankung, ohne Möglichkeit der Heilung, langfristige mechanische Kreislaufunterstützung (z.B. LVAD) oder Herztransplantation.
- Aortendissektion und schwere Aorteninsuffizienz.

Dem ethischen Aspekt kommt eine zentrale Bedeutung zu. Vor Intervention mittels ECLS-Implantation sollte ärztlich festgestellt werden, ob eine kausale Therapie bzw. Heilung des Patienten möglich sind, was sich allerdings in einer Notfallsituation oft als schwierig erweist. Ebenso von Bedeutung ist es, nach begonnener Therapie mit ECLS-Implantation zu beurteilen, wann diese beendet werden sollte („*bridge to decision*“).

1.10 Beatmung und Sedierung an der ECLS

Die Implantation der ECLS wird in den meisten Fällen notfallmäßig durchgeführt. Die Patienten leiden unter einem akuten kardialen Versagen in Form eines kardiogenen Schocks, einem postoperativen LCOS oder erhalten gar aktiv eine kardiopulmonale Reanimation. Normalerweise wird der kardiogene Schock von anderen Organdysfunktionen begleitet, wie respiratorischer Insuffizienz, Niereninsuffizienz oder hepatischem Organversagen. Das alles führt dazu, dass viele Patienten vor der ECLS Implantation sediert, intubiert und beatmet werden müssen.

Auch die ELSO empfiehlt vor ECLS Implantation die Patienten zu sedieren und maschinell zu beatmen. Durch den negativen intrathorakalen Druck unter Spontanatmung kann es theoretisch zur Luftembolie kommen, weshalb manche

Kliniker die Anlage unter Sedierung und Intubation favorisieren. Die Sedierung der Patienten ermöglicht häufig auch eine bessere und komplikationsarme Gefäßpunktion, da es nicht zu ungewollten Patientenbewegungen kommt.

Solange eine kardiale und pulmonale Instabilität vorliegt, müssen Intubation (und Sedierung) bestehen bleiben. Allerdings kann die tiefe Sedierung zu weiteren Komplikationen führen, wie zum Beispiel (Mohite et al. 2015):

- periphere Vasodilatation mit Hypotonie bei relativer Hypovolämie
- Erhöhter Bedarf an inotroper Medikation
- Immobilisation mit Erhöhung des Thrombose- und Embolierisiko
- Chronische Muskelatrophie und ossäre Demineralisation

Die mechanische Beatmung ist in der Regel bei diesen Patienten lebenswichtig, birgt aber ebenfalls mögliche Gefahren, wie zum Beispiel (Mohite et al. 2015):

- Pneumothorax (Barotrauma)
- Atemwegsverletzungen
- Ventilations-assoziierte Pneumonie
- Zwerchfelldysfunktionen
- Der positive intrathorakale Druck, der bei der invasiven Beatmung entsteht, kann zudem die venöse Vorlast und das Herzzeitvolumen reduzieren, dies wiederum kann das Weaning von der ECLS erschweren.

Im klinischen Alltag sollte eine lungenprotektive Beatmung angestrebt werden, mit einem Atemzugvolumen von 6-8ml/kg/KG, einem $P_{\text{Plat}} < 30\text{mbar}$ und einem adäquaten PEEP (Fichtner F et al. 2019). Bei laufender ECMO sollen die Atemfrequenzen und die F_iO_2 niedrig gehalten werden (Muellenbach et al. 2015) außer bei Vorliegen eines Wasserscheiden-Phänomenes oder pulsatilem Auswurf.

Sobald sich die Lungenfunktion und die kardiale Funktion stabilisiert haben, stellt sich die Frage, ob die Sedierung reduziert und der Patient extubiert werden kann.

1.11 Grundlage der nicht invasiven Beatmung (NIV)

Die nicht invasive Beatmung (NIV) wird von der S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“ definiert als (Schönhofer et al. 2008):

„Die Applikation eines positiven Atemwegsdruckes ohne das Einführen eines Endotrachealtubus. Die nicht invasive Beatmung beinhaltet die Atmungsunterstützung durch Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden, kontinuierlichen, positiven Atemwegsdruckes (CPAP, continuous positive airway pressure) sowie andere Formen, die einen positiven expiratorischen Atemwegsdruck (PEEP, positive end-expiratory pressure) mit einer zusätzlichen, inspiratorischen Druckunterstützung kombinieren“.

Nach Schönhofer et al. 2008, stellen Indikationen zur NIV-Therapie dar:

- Hyperkapnische akute respiratorische Insuffizienz (z.B. COPD, Asthma und akut auf chronisch respiratorische Insuffizienz)
- Akute respiratorische Insuffizienz bei kardialem Lungenödem.
- Hypoxämische akute respiratorische Insuffizienz, die nicht kardial bedingt ist:
 - (Hämato-)onkologischen, Immunsupprimierte Patienten und bei Patienten mit AIDS und Pneumocystis-Pneumonie.
 - Ambulant erworbene Pneumonie
 - Trauma/Verbrennung
 - Lungenfibrose, cystische Fibrose und ARDS
- Schwierige Entwöhnung vom Respirator und Postextubationsphase
- Perioperative und periinterventionelle Anwendung (z.B. Bronchoskopie)
- Akute respiratorische Insuffizienz bei Kindern und Jugendlichen (z.B. Cystische Fibrose, neuromuskuläre Erkrankungen, immunsupprimierte Patienten)
- Palliativmedizin (z.B. Linderung der Dyspnoe)

Kontraindikationen zur NIV-Therapie nach S3-Leitlinie (Schönhofer et al. 2008):

- absolute Kontraindikationen:
 - fehlende Spontanatmung, Schnappatmung
 - fixierte oder funktionelle Verlegung der Atemwege
 - gastrointestinale Blutung oder Ileus (Aspirationsgefahr)
- relative Kontraindikationen:
 - Koma
 - massive Agitation
 - massiver Sekretverhalt trotz Bronchoskopie
 - höhergradige Hypoxämie oder Azidose ($\text{pH} < 7,1$)
 - hämodynamische Instabilität (kardiogener Schock, Myokardinfarkt)
 - anatomische und/oder subjektive Interface-Inkompatibilität (wie z.B. Z.n. Gesichtstrauma, faziale Dismorphie oder OP im Bereich des Gesichtes).
 - Z.n. oberer gastrointestinaler OP

Es gibt eine Vielzahl an Masken, die die NIV-Therapie ermöglichen. Die NIV-Masken müssen individuell an die Gesicht- bzw. Kopfform angepasst werden. Nur so können undichte Stellen verhindert werden.



Abb. 1.2: Beatmungszugänge (Urban M, 2015)

1.11.1 NIV-Therapie bei herzchirurgischen Patienten

Die nicht invasive Beatmung nach Extubation reduziert die Inzidenz von ventilations-assoziierten Pneumonien (VAP), die Dauer des Intensiv- und Krankenhausaufenthaltes, die Mortalität und die Dauer der invasiven Beatmung. Sie führt ebenfalls zu einer Reduktion der Anzahl von Tracheotomien und Re-Intubationen (Burns KE et al. 2014). Die Studie von Burns et al., untersuchte allerdings hauptsächlich COPD Patienten.

Herzchirurgische Patienten haben ein hohes Risiko postoperative pulmonale Komplikationen, wie z.B. Atelektasen, Lungenödeme, Pneumonien und akute respiratorische Insuffizienzen zu entwickeln. Diese Komplikationen führen zu einer Verlängerung des Aufenthaltes im Krankenhaus und zu einer Erhöhung der Mortalität (Chiumello D et al. 2011). Die nicht invasive Beatmung dieser Patienten nach erfolgter Extubation könnte zur Reduktion der pulmonalen Komplikationen führen. Allerdings gibt es zum jetzigen Zeitpunkt noch keinen Konsens bezüglich der prophylaktischen Anwendung der nicht invasiven Beatmung nach kardiochirurgischen Eingriffen (Pieczkoski SM et al. 2017).

Über die nicht invasive Beatmung von Patienten mit aktiver ECLS Unterstützung gibt es im Moment keine Studien.

1.11.2 Extubation an der ECLS

In den letzten Jahren haben mehrere Publikationen bestätigt, dass es möglich ist, Patienten erfolgreich an der ECLS zu extubieren (Mohite PN et al. 2015, Bataillard A et al. 2017 und Ellouze O et al. 2019). Nach der Extubation sollen die Patienten engmaschig überwacht werden, um pulmonale Komplikationen rechtzeitig zu erkennen. Die häufigsten beschriebenen pulmonalen Komplikationen beim wachen Patienten mit ECLS sind:

- Lungenödem (Sommer W et al. 2015, Bataillard et al. 2017)
- Pulmonale Blutungen (Sommer W et al., 2015, Bataillard et al. 2017, Mohite PN et al. 2015)
- Atelektasen (Wang H et al. 2017)
- Respiratorische Insuffizienz bei Rippenfraktur (Bataillard et al. 2017)

Die nicht invasive Beatmung nach Extubation könnte diese Komplikationen verhindern bzw. reduzieren.

1.12 „Awake“ ECMO und ECLS

Wie oben ausgeführt, wird die vv-ECMO bei verschiedenen respiratorischen Erkrankungen, wie ARDS, COPD, schwerer Pneumonie oder als „*bridge to transplant*“-Therapie bei Patienten, die auf eine Lungentransplantation warten, eingesetzt.

In den Anfangsjahren wurde die ECMO als *ultima ratio* Therapie an Patienten, bei denen eine mechanische Ventilation nicht mehr helfen konnte, eingesetzt. Zuletzt hat man sich von dieser Idee zunehmend entfernt. Die vv-ECMO sollte eher früher implantiert werden, um die mechanische Ventilation der Patienten zu vermeiden, da diese zu zusätzlichen pulmonalen Verletzungen führen kann (Langer et al. 2016, Crotti et al. 2017). Durch Spontanatmung des Patienten wird von folgenden Vor- und Nachteilen ausgegangen (Langer et al. 2016):

- Vorteile:
 - Das Zwerchfell, vor allem die dorsalen Zwerchfellareale, wird aktiv bewegt, was zu einem besseren Ventilation-Perfusion-Verhältnis führt. Im Gegensatz dazu ist das Zwerchfell bei analgosedierten/intubierten Patienten gelähmt. Die Bewegung des Zwerchfells ist bei der mechanischen Beatmung passiv, was zu einem

schlechteren Ventilation-Perfusions-Verhältnis führt (Froese et al. 1974).

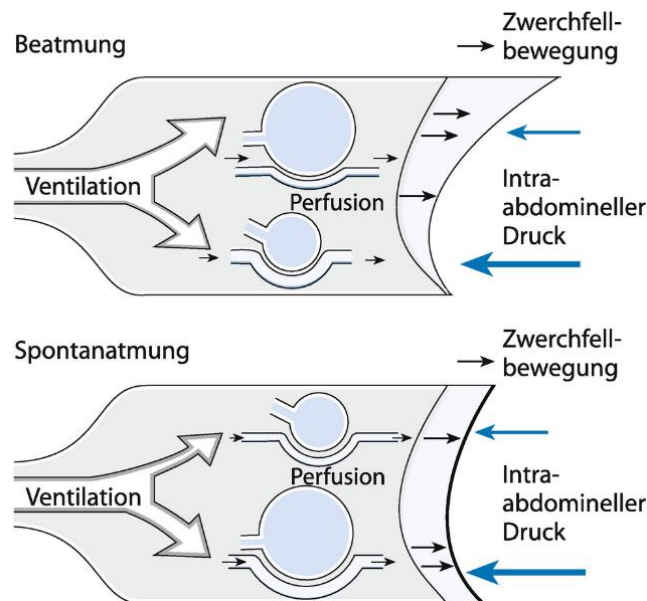


Abb. 1.3: Schematische Darstellung der Zwerchfellexkursionen. Durch aktive Kontraktion bei Spontanatmung und druckpassiv bei Beatmung mit der Verteilung von Atemvolumen, Lungenperfusion und intraabdominellem Druck in Rückenlage (Rossaint R et al. 2019. Die Anästhesiologie. 4.Auflage. S.743)

- Der aktive Muskeltonus gewährleistet eine gute funktionelle Residualkapazität. Hingegen ist die funktionelle Residualkapazität bei analgosedierten/intubierten Patienten reduziert. Dies kann zu Atelektasen führen (Hedenstierna G et al. 1985).
- Die Vermeidung einer endotrachealen Intubation kann die Inzidenz von VAP reduzieren. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die VAP die Mortalität bei Intensivpatienten erhöht (Kalanuria AA et al. 2014).
- Die Patienten haben die Möglichkeit, zu kommunizieren.
- Reduktion der Häufigkeit eines Delirs. Die maschinelle Beatmung und Sedierung erhöht die Wahrscheinlichkeit eines Delirs bei Intensivpatienten (Pan Y et al. 2019).
- Wache Patienten können bei der Physiotherapie auf der Intensivstation aktiv mitarbeiten, demzufolge kann die Inzidenz von

neuromuskulärer Erkrankung bei diesem Patientenkollektiv abnehmen (Schweikert WD et al. 2009).

- Die Nahrungsaufnahme gestaltet sich unproblematischer.
- Bei schwerer COPD ermöglicht es die „awake“ ECMO zudem, einen normalen Lungendehnungsreflex beizubehalten (Crotti S et al. 2018).

- Nachteile:

- Hyperventilation
- Bei angestrenzter Atemarbeit können sich der O₂-Verbrauch und die CO₂-Produktion erhöhen.
- Bei Komplikationen technischer Natur muss der Patient notfallmäßig intubiert und beatmet werden.
- Bei wachen Patienten ist das Risiko der Dislokation einer ECMO Kanüle erhöht.
- Der Aufenthalt auf der Intensivstation kann bei wachen Patienten zu Stresssituationen führen.

Die „awake“ ECMO, d.h. die ECMO beim wachen Patienten, ist mittlerweile ein etabliertes Intensivverfahren und verfügt über viele Vorteile gegenüber der Therapie am mechanisch beatmeten Patienten. Als „*bridge to transplant*“, zeigen „awake“ ECMO Patienten hohe Überlebensraten nach Lungentransplantation in Vergleich zu ECMO und maschineller Beatmung, von 40% auf 50% (Hayanga JWA et al. 2020). Der Einsatz von „awake“ ECMO bei ARDS Patienten gestaltet sich jedoch komplizierter.

Eine Studie publiziert 2017 von Crotti et al. analysierte 48 Patienten mit „awake“ ECMO. Von den 48 Patienten wurde bei 30 ein ARDS diagnostiziert. Es konnte jedoch lediglich bei 27% der Patienten mit ARDS eine Spontanatmung beibehalten werden, die restlichen Patienten mussten zur Anlage der ECMO intubiert werden (Crotti et al. 2017).

Im Gegensatz zur „*awake*“ ECMO gibt es nicht viele Studien die sich mit dem Thema ECLS Therapie bei wachen Patienten beschäftigt haben. Patienten im kardiogenen Schock leiden meistens zusätzlich unter anderen Organdysfunktionen, sodass die Patienten i.d.R. bereits sediert und beatmet sind. Die Sedierung der Patienten hilft, wie oben beschrieben, die Dislokationen der Kanülen zu vermeiden. Allerdings haben die Sedierung und Beatmung der Patienten auch viele negative Aspekte, wie zuvor bereits genannt.

Eine der ersten Studien zum Thema „*awake*“ ECLS wurde 2015 publiziert. Die Arbeitsgruppe von P.N. Mohite aus London untersuchte 59 Patienten, die zwischen 2010 und 2014 mit einem ECLS behandelt wurden. Von diesem Patientenkollektiv waren 41 Patienten intubiert und beatmet an der ECLS, und 18 Patienten waren wach („*awake*“ ECLS Gruppe). Von diesen 18 „*awake*“ ECLS, waren 9 Patienten spontanatmend während der ECLS-Implantation und 9 weitere Patienten wurden an der ECLS extubiert. Die Studie konnte zum ersten Mal zeigen, dass das Konzept einer „*awake*“ ECLS ein sicheres und praktikables Verfahren bei Patienten im kardiogenen Schock ist. Diese Arbeit zeigte ebenfalls eine niedrige Rate an VAP in der „*awake*“ ECLS Gruppe (Mohite PN et al. 2015).

Sommer et al. publizierte 2015 eine retrospektive Studie mit wachen ECLS Patienten. Sie untersuchten 23 Patienten mit schwerem kardialem Versagen. Alle Patienten bekamen eine ECLS zur Stabilisierung des Herz-Kreislaufs-Systems im wachen Zustand implantiert. Sommer et al. konnten viele Vorteile an wachen ECLS Patienten zeigen, wie beispielsweise eine geringere Rate an VAP, weniger Muskelatrophien, die Ermöglichung gemeinsamer Entscheidungen mit dem Patienten bzgl. weiterer Therapiemöglichkeiten und eine bessere neurologische Kontrollmöglichkeit.

Eine zweite retrospektive Studie wurde 2017 von Bataillard publiziert (Bataillard et al. 2017). Das Patientenkollektiv war deutlich größer als in den Studien zuvor. Es wurden 178 erwachsene (>16 Jahre) Patienten mit ECLS eingeschlossen. 136 Patienten wurden nie extubiert (durchgehend beatmet), 41 Patienten wurden während der ECLS Therapie extubiert. Diese zwei Gruppen wurden

untereinander verglichen. Bei den 41 extubierten ECLS Patienten zeigte sich eine niedrige Mortalitätsrate und eine niedrige Inzidenz von VAP.

Kürzlich wurde eine Studie von einer Arbeitsgruppe aus Dijon in Frankreich publiziert, die sich auch mit dem Thema ECLS und Extubation beschäftigt hatte. Sie verglichen 15 Patienten, die an der ECLS extubiert wurden mit 42 Patienten, die nicht an der ECLS extubiert wurden. Diese Studie zeigte eine geringere Rate an VAP bei den extubierten Patienten (Ellouze O et al. 2019). Diese Ergebnisse passen zu denen der zwei vorherigen Studien.

Alle diese Studien, haben extubierten mit nicht extubierten Patienten an der ECLS verglichen. Es bleibt aber unbekannt, ob es einen Unterschied gibt zwischen Patienten, die an der ECLS extubiert werden und Patienten, die erst nach dem Entwöhnen von der ECLS extubiert werden.

1.13 Physiotherapie auf der Intensivstation und ECLS

Die Physiotherapie arbeitet nach den folgenden Prinzipien: Struktur erhalten, Funktion fördern und dadurch Förderung der Aktivität und Partizipation (Gaier MT, 2010). Physiotherapeutische Maßnahmen spielen eine sehr wichtige Rolle im Gesamttherapiekonzept verschiedener Krankheitsbilder. Im Bereich der Intensivstation stehen hauptsächlich die Atemtherapie, manuelle Therapie, Mobilisationstechniken, funktionelle Bewegungsförderungen, Gehfähigkeit, Reflexzonentherapie und Aktivitäten des täglichen Lebens im Mittelpunkt – verbunden mit grundlegender Stabilisation der Haltung. Die Physiotherapie auf der Intensivstation muss individuell angepasst werden, um eine optimale Therapieplanung zu erstellen. Intensivpatienten sind eine große Herausforderung für Physiotherapeuten, da diese Patienten in den meisten Fällen von Überwachungs- und Therapiegeräten abhängig sind, z.B. Beatmung, Dialyse, zentrale Gefäßzugänge, ECMO oder ECLS. Deshalb spielt eine gute

Ausbildung und Erfahrung der Physiotherapeuten eine große Rolle bei der Durchführung der Therapieplanung.

Bettlägerige Patienten entwickeln innerhalb eines kurzen Zeitraumes Muskelatrophien (Brower RG, 2009). Studien an jungen/gesunden Patienten haben gezeigt, dass nach zweiwöchiger Immobilisation ein 5-9%iger Verlust an Muskelmasse in der Quadricepsmuskulatur und ein 20-27%iger Verlust an Muskelkraft entsteht (Suetta C et al. 2009). Dieser Effekt, zeigte sich noch ausgeprägter bei älteren Patienten (Kortebein et al. 2007).

Bei 25–33% der beatmeten Patienten auf der Intensivstation ist bereits nach 4–7 Tagen eine Muskeldysfunktion zu erkennen, bei ARDS-Patienten sind es sogar 60% (Herridge MS et al. 2003). Auch 35–76% der septischen Patienten zeigen einen Verlust der Muskelkraft, der sogar mit einem Anstieg der Letalität in Verbindung gebracht werden kann (Herridge MS et al. 2003).

Die Frühmobilisation von Intensivpatienten hat sich als ein sicheres und praktikables Verfahren etabliert, auch, bzw. besonders bei intubierten Patienten. Es reduziert die Beatmungsdauer und fördert die körperlichen Funktionen. Zwei prospektive Studien von 2008 und 2009 (Morris PE et al. 2008 und Schweikert WD et al. 2009) kamen zu folgenden Ergebnissen: Verkürzte Delir Dauer, besserer funktioneller Outcome bei der Entlassung aus dem Krankenhaus und weniger Tage mit Beatmung bei Patienten, die eine Frühmobilisation erhielten. Eine Metaanalyse von Tipping et al. konnte allerdings keinen Einfluss der Frühmobilisation auf die Mortalität zeigen (Tipping CJ et al. 2017).

Allerdings stellt sich auch die Frage, ob Patienten mit ECLS ebenfalls früh mobilisiert werden können. Die Mobilisation von ECLS Patient verlangt eine gute und koordinierte Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegepersonal und Physiotherapeuten. Wells et al. 2018 untersuchte 254 Patienten, die zwischen 01/2014 und 12/2015 mit einem ECMO/ECLS behandelt wurden. Von diesem Patientenkollektiv erhielten 167 Patienten während der ECMO/ECLS eine physiotherapeutische Behandlung. Wells et al. konnten zeigen, dass die Frühmobilisation bei ECMO/ECLS Patienten trotz femoral implantierter Kanülen

möglich ist (Wells CL et al. 2018). Von den Autoren wurden als physiotherapeutische Maßnahmen beschrieben:

- Therapeutische Übungen: Muskeldehnung, Atemübungen
- Mobilisation im Bett: Drehungen
- Aktivitäten an der Bettkante: Gleichgewicht, Haltung, Atemübungen
- Transfer von der Bettkante auf den Stuhl
- Stehen
- Gehen

Ein Zusammenhang zwischen Frühmobilisation und der Mortalität, der Intensivaufenthaltsdauer, der Beatmungsdauer oder mit pulmonalen Komplikationen ist derzeit noch nicht aufgezeigt worden.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die verschiedenen physiotherapeutische Maßnahmen untersucht, sowohl bei extubierten als auch bei intubierten Patienten an der ECLS.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Es wurden retrospektiv pseudoanonymisierte Daten von allen erwachsenen Patienten (über 18 Jahre), die am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) im Zeitraum von 01. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016 ein ECLS System implantiert bekamen und auf der anästhesiologischen Intensivstation 39 behandelt wurden, analysiert. Alle Daten wurden den klinischen Informationssystemen (SAP, ICCA, RadPortal und Lauris) des UKT entnommen.

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Studienplan der Ethikkommission der medizinischen Fakultät Tübingen zur Beratung und Prüfung vorgelegt. Dieser wurde unter der Projektnummer 182/2017B02 registriert und mit einem positiven Votum beschieden.

2.2 Patientenpopulation

Zur Aufnahme in diese Studie wurden alle Patienten, die im o.g. Studienzeitraum ein extrakorporales Unterstützungssystem (ECMO, ECLS) erhalten hatten, gescreent.

Folgende Parameter wurden erhoben:

- Biometrische Daten: Name, Vorname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht.
- respiratorische Vorerkrankungen: Da wir die Entwöhnung von der Beatmung bei diesem Patientenkollektiv untersuchen wollten, war für uns von großer Bedeutung zu eruieren, welche respiratorischen Vorerkrankungen die Patienten vor Implantation der ECLS hatten. Es wurde nach COPD, OSAS, Nikotinabusus und anderen respiratorischen Vorerkrankungen, wie z.B. ARDS, Lungenarterienembolie oder pulmonale

Auffälligkeiten im Thorax Röntgenbild bzw. in der Computer Tomographie des Thorax gesucht.

- Indikationen für die Implantation eines ECLS Systems: Die primäre Indikation zum Einsatz eines ECLS-Systems ist ein kardiozirkulatorisches Versagen. Als sekundäre Indikationen gelten z.B. ARDS, Polytrauma, Sepsis, Lungenembolie oder akutes Leberversagen. Da die Indikation für die Implantation eines ECLS bei unserem Patientenkollektiv sehr heterogen war, war es von großer Bedeutung eine sinnvolle Kategorisierung vorzunehmen. Aus diesem Grund wurden die Patienten in sechs Gruppen unterteilt:
 - Kardiogener Schock bei Myokardinfarkt (MI)
 - Kardiogener Schock non-MI (z.B. Postpartal, dilatative Kardiomyopathie)
 - Lungenarterienembolie
 - Postoperatives *low-cardiac-output-syndrom* (LCOS)
 - Kardiopulmonale Reanimation (CPR)
 - Akutes Atemnotsyndrom des Erwachsenen (ARDS)
- Implantationsort des ECLS-Systems: Der Einbau der ECLS erfolgte abhängig von der Indikation, auf der anästhesiologischen Intensivstation 39, im Operationssaal, im Herzkatheter, im Schockraum, auf Normalstation, auf der internistischen Intensivstation 93 oder außerhalb des Klinikums. Alle Patienten wurden anschließend zur weiteren Behandlung auf der anästhesiologischen Intensivstation 39 aufgenommen.
- Aufenthalt auf der Intensivstation: Vom Tag der Aufnahme auf der anästhesiologischen Intensivstation 39 bis zur Entlassung oder zum Versterben des Patienten.

- Mortalität: Patienten die lebend die anästhesiologische Intensivstation verließen, wurden als „überlebt“ aufgeführt. Der weitere stationäre Aufenthalt, nach der Verlegung von der Intensivstation, wurde nicht weiter betrachtet.

2.3 Extrakorporale Unterstützungssysteme

Folgende Informationen wurden aus der Dokumentation über die extrakorporalen Unterstützungssysteme erhoben:

- Kanülierungsstrategien: In welche venösen und arteriellen Gefäße wurden die Kanülen eingeführt? z.B. Femoral-, Subclavia- oder Jugulargefäße.
- Dauer der ECLS Behandlung: von dem Tag an der die ECLS implantiert wurde bis zur ECLS-Explantation bzw. Versterbens des Patienten unter ECLS.
- Laborwerte vor/während der Implantation der ECLS: Besonderer Wert wurde auf die Laborparameter Laktat, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, Bilirubin, Horowitz-Index, gelegt.
- Akutes Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit: Die Diagnose Akutes Nierenversagen zum Zeitpunkt des ECLS-Einbaus und weitere Nierenersatzverfahren wurden aus den Arztbrief von der anästhesiologischen Intensivstation erhoben.
- Laborwerte am Tag der ECLS Explantation: Zum Zeitpunkt der ECLS-Explantation wurden verschiedene Laborwerte erhoben, wie z.B. Laktat, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, Bilirubin und der Oxygenierungsindex (Horowitz-Index).

Wichtig war auch zu untersuchen ob eine endgültige Explantation der ECLS möglich war („*bridge to health*“), oder ob die Patienten nach Beendigung der

Unterstützung mittels ECLS-Systems ein anderes kreislaufunterstützendes System (z.B. Heart-Mate, Impella-Pumpe, Umkanülierung auf vva/vav-ECLS) benötigten („*bridge to bridge*“).

2.4 Beatmung

Aus der Beatmung wurden die folgenden Daten erhoben:

- Beatmungszeit: Intubationszeiten und nicht-invasive Beatmung in Stunden.
- Extubation: Wurden die Patienten erfolgreich extubiert, und wenn ja, war die Extubation unter laufender ECLS oder nach ECLS-Explantation.
- Röntgenbefunde vor und nach Extubation: Deutliche Lungenbefunde im Röntgen Thorax wurden erhoben, wie z.B. Pleuraergüsse, Lungenödem, Dystelektasen, Infiltrate, Pneumothorax, Hämorrhagien oder Kardiomegalie. Es wurden die Befunde aus dem letzten Röntgen-Thorax vor Extubation und dem ersten Röntgen-Thorax nach Extubation erhoben.
- Re-Intubation: Viele Patienten wurden aufgrund ihrer Erkrankung mehrfach operiert. Deshalb war es wichtig zu unterscheiden ob die Re-Intubation eine Folge der respiratorischen Insuffizienz nach Extubation war, oder aufgrund einer Re-Operation erfolgte. Demzufolge wurde zwischen drei Gruppen unterschieden:
 - Patienten die nicht re-intubiert werden mussten
 - Patienten die re-intubiert werden mussten
 - Patienten die nur für Re-Operationen intubiert werden mussten. Diese Patienten konnten nach der Operation problemlos kurzfristig extubiert werden.
- NIV-Therapie: Die Standard NIV-Therapie auf der Intensivstation wird auf die SOP der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Station 39 „Nicht-Invasive Ventilation (NIV)“ dargestellt:

- Tracheotomie: ja oder nein. Der Wahl des Tracheotomie Verfahrens wurde nach SOP der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Station 39 „Tracheotomie“ durchgeführt.

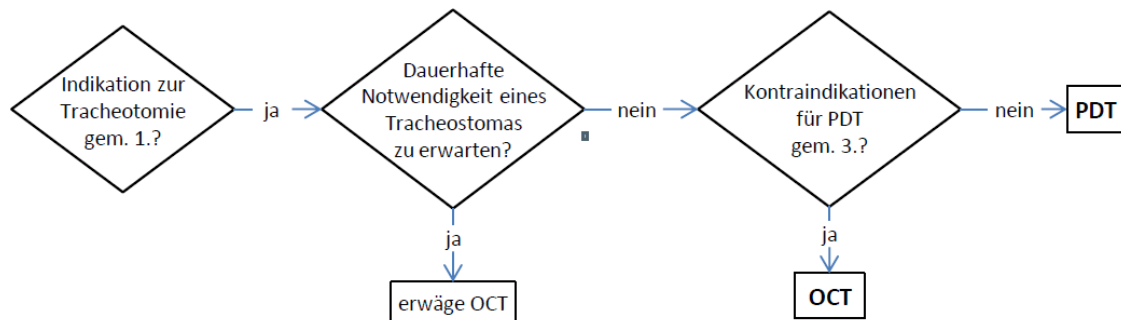


Abb. 2.2: Wahl des Tracheotomieverfahrens (PCT oder OCT). PCT: percutane Dilatationstracheotomie, OCT: Offen-chirurgische Tracheotomie. Bei Kardiochirurgische Patienten wird die OCT durch die Kollegen der Herz-Thorax-Gefäßchirurgie durchgeführt.

2.5 Physiotherapie

Es wurden die physiotherapeutischen Maßnahmen unter ECLS untersucht. Die Daten wurden aus dem klinikinternen PDMS-Programm (ICCA©, Philips...) erhoben. Folgende physiotherapeutischen Maßnahmen wurden aufgezeichnet: Bettkante, Stehen, Sitzen im Rollstuhl und Laufen.

2.6 Pseudoanonymisierung

Es wurde eine fortlaufend nummerierte Patientenliste geführt. Die fortlaufenden Nummern wurden zum Zeitpunkt der Datenerfassung dem Patientennamen, Geburtsdatum und dem OP- Datum zugeordnet.

Nur die verantwortlichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler konnten die pseudoanonymisierten Daten dekodieren. Die hierfür benötigten Unterlagen wurden in einem abgeschlossenen Schrank in Raum A4.091 innerhalb des

Gebäudes der CRONA Kliniken (Hoppe-Seyler-Str. 3, 72076 Tübingen) aufbewahrt.

2.7 Speicherort, -dauer, Zugriffsrechte

Die Speicherung der Daten erfolgte auf einem zentralen Serverlaufwerk im Rechenzentrum des Universitätsklinikums Tübingen. Zugriffsberechtigt auf die Verzeichnisse und die Daten waren die verantwortlichen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler.

Die Speicherung erfolgte über die gesamte Studiendauer und den Auswertzeitraum. Nach Beendigung der Untersuchung werden die Daten 10 Jahre verwahrt und danach gelöscht bzw. vernichtet.

2.8 Statistische Analyse

Die Erhebung der Daten erfolgte in Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, USA). Für die Analyse wurde eine spezielle Statistiksoftware verwendet: SPSS (Version 27, IBM, Armonk, USA)

Die Beschreibung und Darstellung von kategorialen und metrischen Daten erfolgten sowohl in Tabellen als auch in Grafiken. Zur Untersuchung der Normalverteilung der verschiedenen metrischen Variablen, wurden zwei Tests, der Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro Wilk-Test, durchgeführt.

Bei normalverteilten Variablen, sind Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Bei nicht normalverteilten Variablen, sind Medianwerte mit Interquartilsabstand (IQR mit 25%. und 75%. Perzentile) angegeben.

Zur Datendarstellung und Visualisierung wurden Häufigkeitstabellen, Kreisdiagramme, Balkendiagramme, Boxplots und Kreuztabellen verwendet. Um

zu überprüfen, ob ein statistisches Ergebnis signifikant ist, wurden verschiedene statistische Tests durchgeführt:

- *Mann-Whitney-Test*: Zur Prüfung zweier nicht normalverteilten Variablen.
- *t-Test*: Zur Prüfung von zwei normalverteilten Variablen.
- *Chi-Quadrat-Test*: Zur Prüfung der Unabhängigkeit von zwei kategorialen Variablen.

Die Ergebnisse wurden als statistisch signifikant bei einem p-Wert $< 0,05$ angesehen.

3 Ergebnisse

Im Untersuchungszeitraum zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 wurden insgesamt 192 ECLS-Systeme implantiert. Ausgeschlossen wurden 42 Patienten die eine veno-venöse-ECMO hatten (vv-ECMO), 3 Patienten die eine veno-arterio-venöse-ECLS (vav-ECLS) bzw. veno-veno-arterielle-ECLS (vva-ECLS) und 3 Patienten die ein katheterbasiertes Impella® System erhalten hatten. Einbezogen in diese Arbeit wurden somit insgesamt 144 Patienten mit einer veno-arteriellen ECLS (va-ECLS).

Alle Daten wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) oder als Mittelwerte mit Standardabweichung (SD) angegeben.

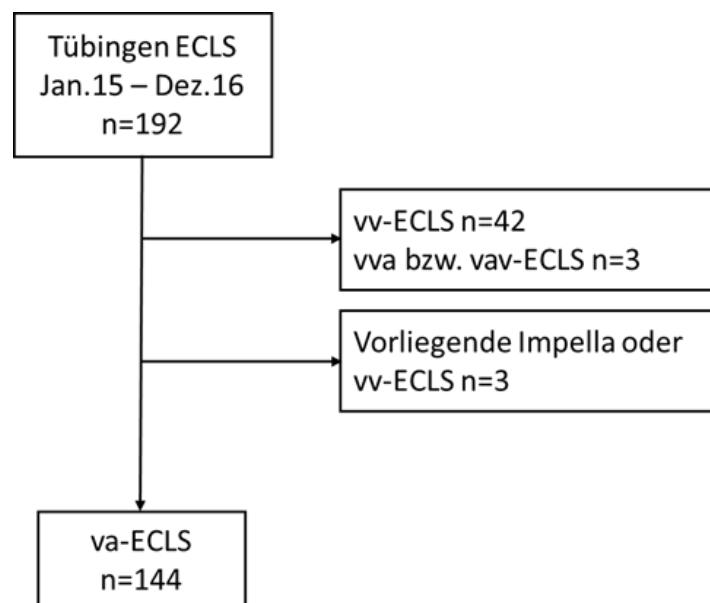


Abb. 3.1: Patientenselektion: Nach Ausschluss von 48 Patienten verblieben 144 va-ECLS-Patienten im Studienkollektiv

3.1 Patientenpopulation

Das Patientenalter lag im Durchschnitt bei 64 Jahren (106 Männern (73,6%) und 38 Frauen (26,4%)). Der mediane BMI lag bei 27,8Kg/m². Von 144 Patienten

hatten 5 (3,5%) COPD, 6 (4,2%) ein OSAS und 20 (13,9%) waren Raucher. Andere respiratorische Vorerkrankungen wie z.B. pulmonale Hypertonie, Asthma bronchiale, Influenza, Pneumonie, ARDS, Z.n. Bronchial-Ca, Z.n. Lungenarterienembolie und Z.n. Tuberkulose, kamen bei einzelnen Patienten vor.

Tabelle 3.1: Biometrische Daten und pulmonale Vorerkrankungen der Patientenpopulation	
Variablen	n=144
Alter (Jahre)	
Median (IQR)	64 (56-73)
Geschlecht	
männlich	106 (73,6%)
weiblich	38 (26,4%)
BMI (Kg/m²)	
Median (IQR)	27,8 (24,8-31,2)
COPD	
Nein	139 (96,5%)
Ja	5 (3,5%)
OSAS	
Nein	138 (95,8%)
Ja	6 (4,2%)
Nikotin	
Nicht Raucher	113 (78,5%)
Ex-Raucher	11 (7,6%)
Raucher	20 (13,9%)
Andere pulmonale Vorerkrankungen	
Keine	130 (90,3%)
Vorhanden	14 (9,7%)

Die Indikationen zur ECLS Implantation waren sehr heterogen. Die primären Indikationen waren ein kardiozirkulatorisches Versagen im Rahmen eines Myokardinfarkts (20,1%), ein postoperatives „*low-cardiac-output-Syndrom*“

(LCOS) (22,2%) oder eine kardiopulmonale Reanimation (36,8%). Die sekundären Indikationen waren eine akute Lungenarterienembolie (2,8%), ein ARDS (1,4%) und der kardiogene Schock ohne Myokardinfarkt, z.B. bei dilatativer Kardiomyopathie und bei postpartalem kardiogenem Schock (15,3%).

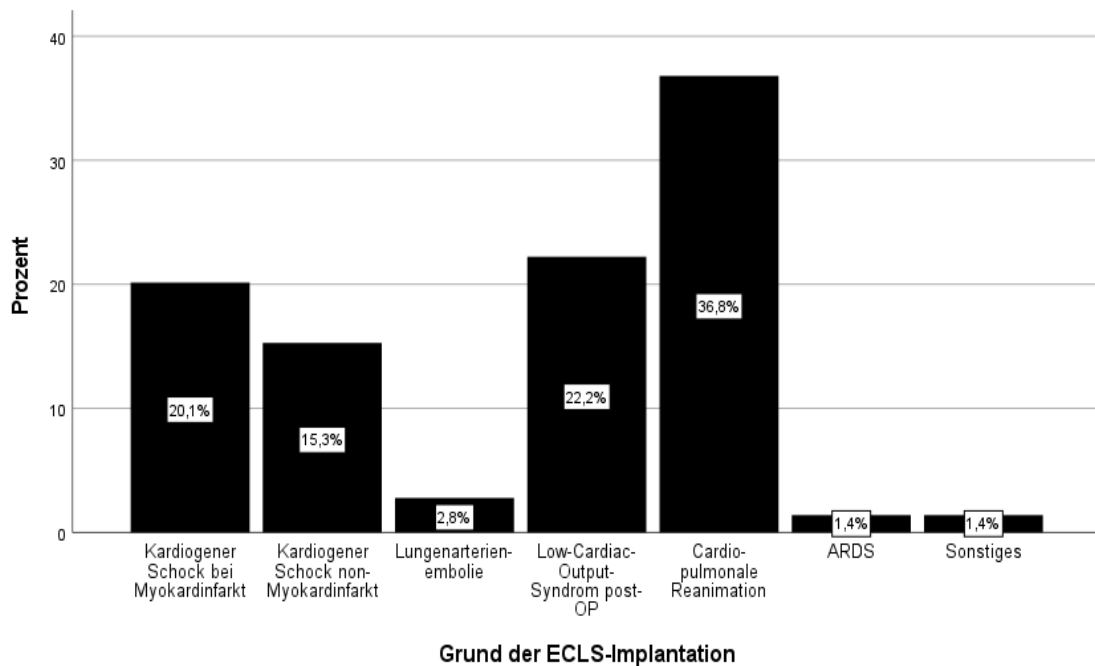


Abb. 3.2: Grund der ECLS-Implantation bei 144 Studienpatienten

Der Einbau des ECLS-Systems erfolgte logistisch abhängig von der Indikation an verschiedenen Orten: der anästhesiologischen Intensivstation (43 Patienten, 29,9%), im Operationssaal (29 Patienten, 20,1%), auf der Intensivstation der medizinischen Klinik, auf einer Normalstation, im Schockraum oder im Herzkatheterlabor (31 Patienten, 21,5%) sowie außerhalb unseres Krankenhauses, z.B. Zuhause oder in anderen Kliniken (41 Patienten, 28,5%).

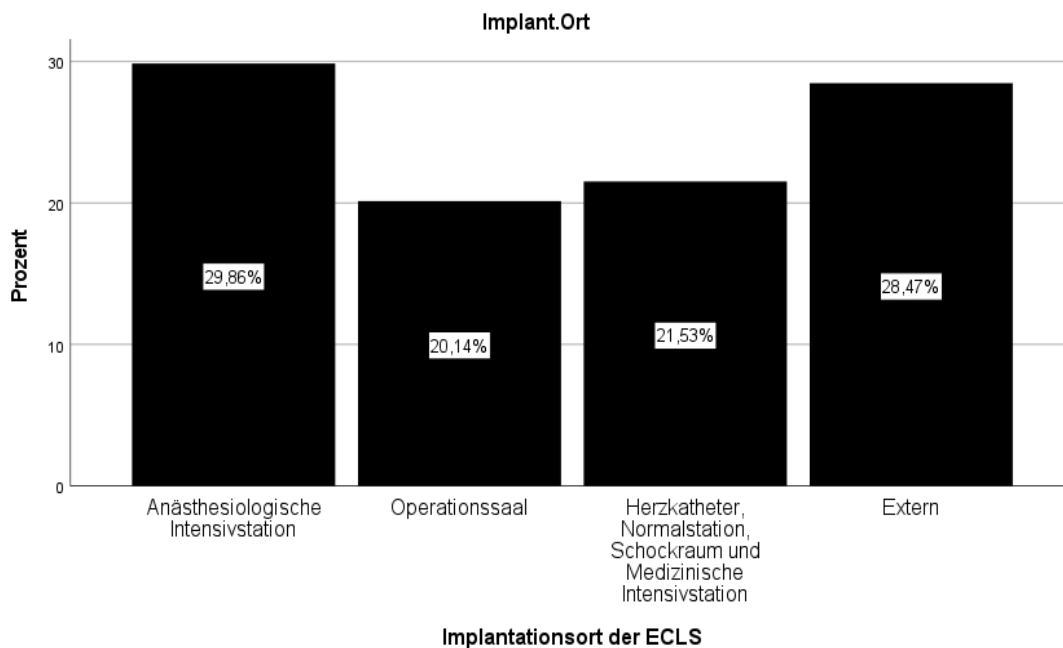


Abb. 3.3: Implantationsort der ECLS nach Verortung des Patienten

Nach Einbau der ECLS wurden alle Patienten zur weiteren Behandlung auf die anästhesiologische Intensivstation des UKT verlegt. Der Aufenthalt auf der Intensivstation entsprach der Zeit vom Tag der Aufnahme auf der anästhesiologischen Intensivstation bis zur Entlassung oder Versterben des Patienten. Im Durchschnitt lag die Verweildauer der Patienten bei 16 Tagen (IQR 6,23-30).

3.2 Daten zur Implantation eines extrakorporalen Unterstützungssystems

Zur Implantation des ECLS-Systems wurden im vorliegenden Patientenkollektiv 3 verschiedene Kanülierungsstrategien verwendet. Bei 138 Patienten (95,8%) erfolgte ausschließlich ein femoraler Zugangsweg (Arteria und Vena femoralis). Bei 5 Patienten (3,5%) wurde der Zugangsweg über die A. subclavia und V. femoralis gewählt, und in einem einzigen Fall (0,7%) wurde direkt die Aorta ascendens und die V. femoralis kanüliert.

Im Durchschnitt hatten die Patienten eine ECLS Unterstützung von 9 Tagen (IQR 3,25-14). Die längste Verweildauer eines ECLS-Systems lag bei 70 Tagen und die kürzeste bei nur wenigen Stunden.

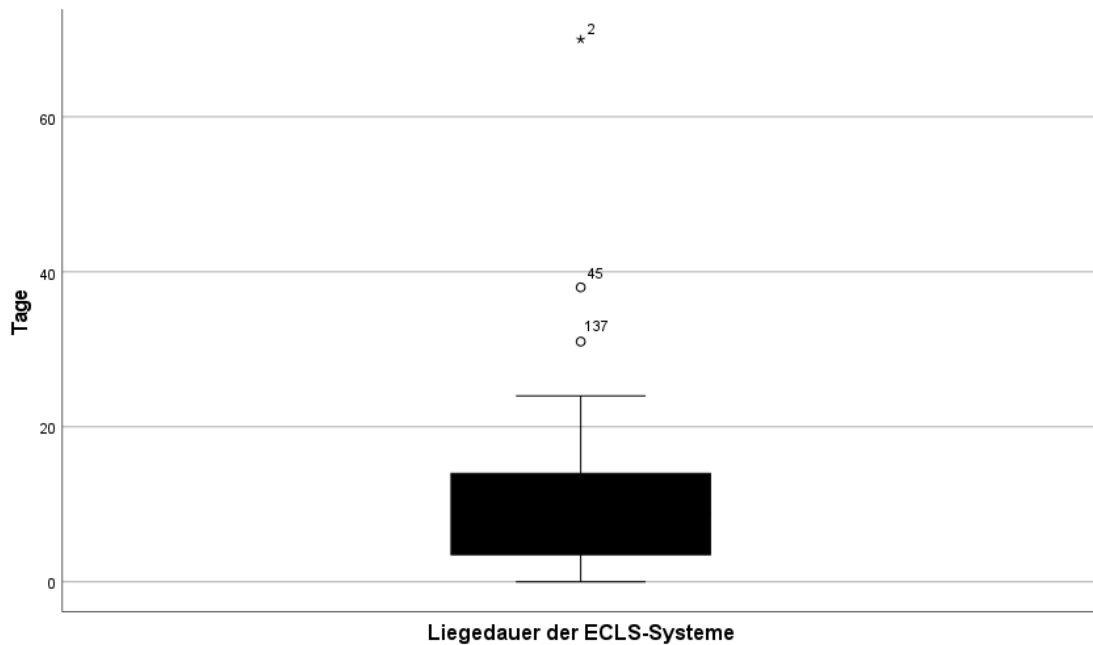


Abb. 3.4: Die Liegedauer der ECLS-Systeme bei allen Studienpatienten lag im Durchschnitt bei 9 Tagen

Es wurde in dieser Arbeit zusätzlich analysiert, ob eine grundsätzliche Explantation der ECLS möglich war („*bridge to health*“), oder ob die Patienten nach Beendigung der Unterstützung mittels ECLS-Systeme ein anderes kreislaufunterstützendes System (z.B. LVAD, Impella-Pumpe, Umkanülierung auf vva/vav-ECLS) benötigten („*bridge to bridge*“).

Bei 60 Patienten (41,7%) konnte die ECLS nicht explantiert werden und die Patienten verstarben. Bei 49 Patienten (34%) war es möglich die ECLS ohne weiteres Unterstützungssystem zu explantieren, bei 10 Patienten (6,9%) wurde das va-ECLS-Verfahren auf ein vva-/vav-ECLS oder vv-ECMO umkanüliert, bei 16 Patienten (11,1%) wurde ein LVAD zur weiteren Unterstützung implantiert und bei 9 Patienten (6,3%) wurde nach Explantation des ECLS-Systems, eine Impella® Pumpe implantiert.

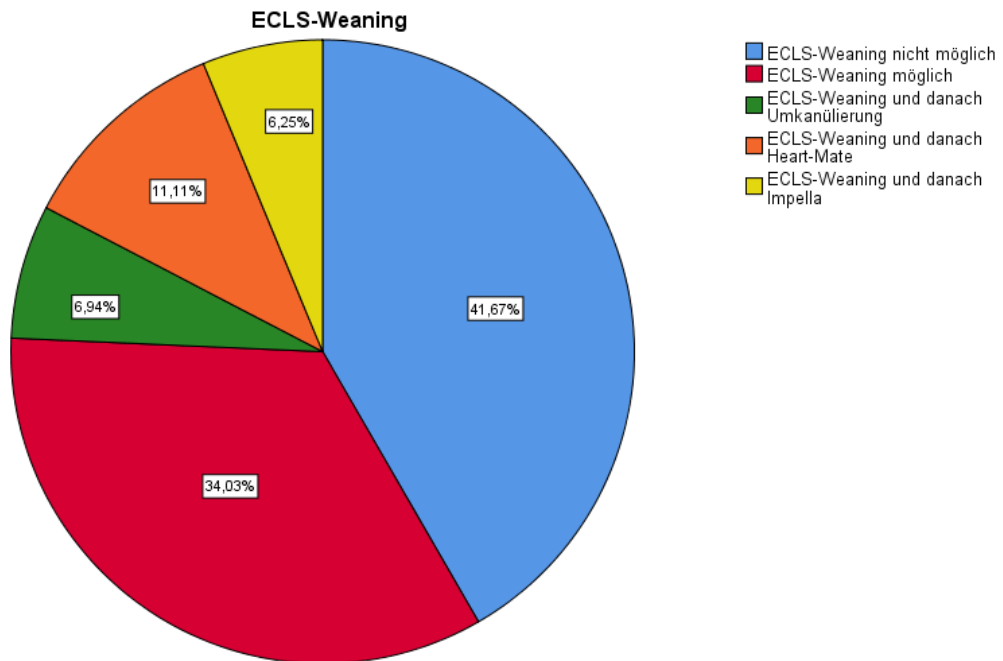


Abb. 3.5: Verlauf des ECLS Weaning bei der Studienpopulation.

3.2.1 Laborparameter

Bei allen Patienten wurde unmittelbar vor, oder nach der ECLS-Implantation, ein Labor abgenommen bzw. eine Blutgasanalyse durchgeführt. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation an einem Überwachungsplatz lagen, z.B. Operationssaal oder Intensivstation, wurden die Laborparameter kurz vor der ECLS Implantation erhoben. Allerdings wurde bei den Patienten, die zum Zeitpunkt der Implantation im Schockraum, auf Normalstation, im Herzkatheter oder Zuhause waren, die Laborparameter, bzw. Blutgasanalyse unmittelbar nach Aufnahme auf der anästhesiologischen Intensivstation erhoben.

Auf die Laborparameter Laktat, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin, Bilirubin sowie den kalkulierten Horowitz-Index wurde besonders Wert gelegt.

Tabelle 3.2: Laborparameter bei ECLS Implantation n=144	
Laktatwert (mmol/l)	
Median (IQR)	7,05 (3-11,97)
Kreatinin (mg/dl)	
Median (IQR)	1,3 (1-1,9)
Hämoglobin (g/dl)	
Median (IQR)	10,18 (8,3-11,77)
Bilirubin (mg/dl)	
Median (IQR)	0,95 (0,5-1,7)
Thrombozyten (x1000/μl)	
Median (IQR)	159 (122,25-238)
Horowitz-Index (mmHg)	
Median (IQR)	294 (136-466)

3.2.2 Akutes Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit

Die Diagnose, akutes Nierenversagen, zum Zeitpunkt des ECLS-Einbaus sowie im weiteren intensivmedizinischen Verlauf, wurde aus Dokumentationen der anästhesiologischen Intensivstation erhoben. Von 144 Patienten wurde bei 55 Patienten (38,2%) unmittelbar nach der ECLS-Implantation ein akutes Nierenversagen (ANV) diagnostiziert. Bei 32 Patienten (22,2%) wurde sofort mit einer CVVHD (kontinuierliche venovenöse Hämodialyse) begonnen.

3.3 Daten zu Beatmung und Extubation

Im Zeitraum der Behandlung auf unserer Intensivstation waren, bis auf 2 Fälle, alle Studienpatienten intubiert. Alle Patienten, die extubiert werden konnten, erhielten nach Extubation umgehend eine intermittierende nicht invasive Beatmung (NIV-Therapie).

Die Beatmungszeit der Patienten in Stunden wurde, nach Kolmogorov-Smirnov-Test und Shapiro-Wilk-Test, als nicht normalverteilt ausgewertet (Medianwert 251,32, IQR 53-451,19).

Von 144 Patienten konnten 76 (52,8%) nicht extubiert werden. 43 Patienten (29,9%) wurden während der laufenden ECLS extubiert und anschließend wurde die NIV-Therapie begonnen.

23 Patienten (16%) wurden nach ECLS *Weaning* extubiert und NIV therapiert, und 2 Patienten wurden, wie oben genannt, nie intubiert.

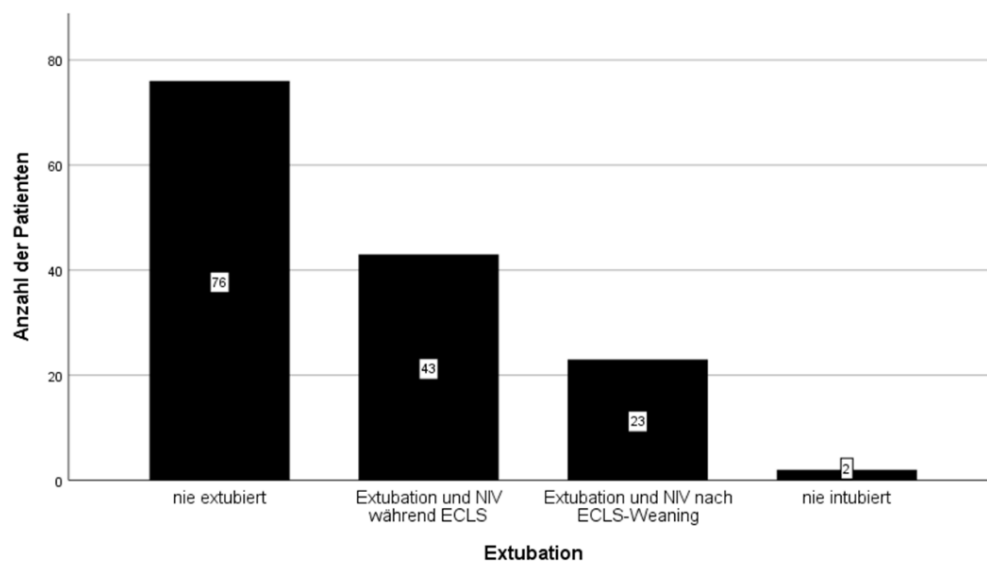


Abb. 3.6: Zeitpunkt der Extubation bei Studienpatienten mit ECLS

Von den 66 Patienten, die extubiert werden konnten, wurden 21 Patienten (31,8%) erfolgreich von der Beatmung entwöhnt. 21 Patienten (31,8%) mussten zur Re-Operationen intubiert werden, konnten aber problemlos wieder extubiert werden, und 24 Patienten (36,4%) mussten bei respiratorischer Insuffizienz re-intubiert werden.

Bei Z.n. Weanigversagen, wurden 20 der Patienten (13,9%) im Verlauf tracheotomiert.

3.4 Maximale Physiotherapie an der ECLS

Bei den meisten Patienten mit ECLS wurde eine frühzeitige Physiotherapie durchgeführt. Die physiotherapeutischen Maßnahmen wurden in 5 Stufen unterteilt: keine Physiotherapie, Mobilisation an die Bettkante, Mobilisation in den Rollstuhl, Stehen und Gehen.

Bei den physiotherapeutischen Maßnahmen wurden 2 Gruppen unterschieden, intubierte und extubierte Patienten.

Von den 144 Patienten konnten 43 Patienten an der ECLS extubiert werden und 2 Patienten wurden nie intubiert. Von diesen 45 Patienten, war bei 11 Patienten (24,4%) eine Mobilisation nicht möglich, stattdessen wurden passive Bewegungen und Mikrolagerungen im Bett durchgeführt. 10 (22,2%) Patienten konnten bis an der Bettkante mobilisiert werden, 4 (8,9%) wurden in den Rollstuhl mobilisiert, 12 Patienten (26,7%) konnten an der ECLS stehen und 8 (17,8%) Patienten konnten während laufender ECLS-Therapie mit Unterstützung gehen.

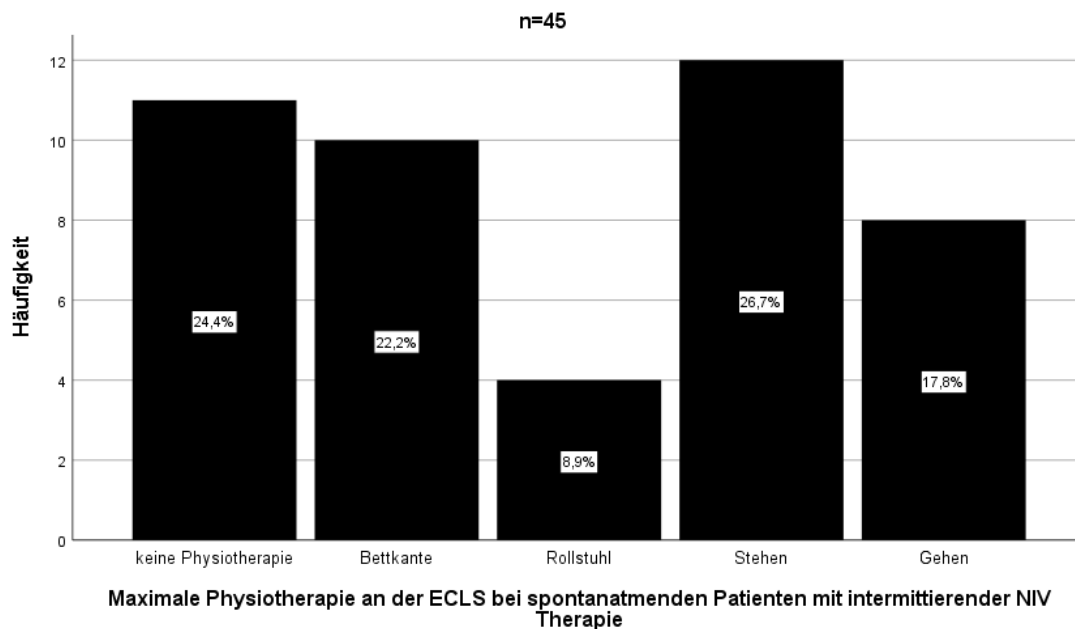


Abb. 3.7: Maximal erreichte Physiotherapie unter laufender ECLS-Therapie bei extubierten, spontanatmenden Patienten mit intermittierender NIV Therapie.

Eine aktivierende Physiotherapie gestaltet sich intubierten Patienten an der ECLS als deutlich anspruchsvoller. Es konnten nur zwei Arten physiotherapeutischer Maßnahmen durchgeführt werden: Mobilisation an die Bettkante und Stehen. Von den 142 Patienten, die intubiert an der ECLS auf unserer Intensivstation behandelt wurden, konnten 18 (12,7%) Patienten an die Bettkante mobilisiert und 2 Patienten (1,4%) in den Stand mobilisiert werden. Bei den restlichen 122 intubierten Patienten konnte keine Physiotherapie an der ECLS durchgeführt werden.

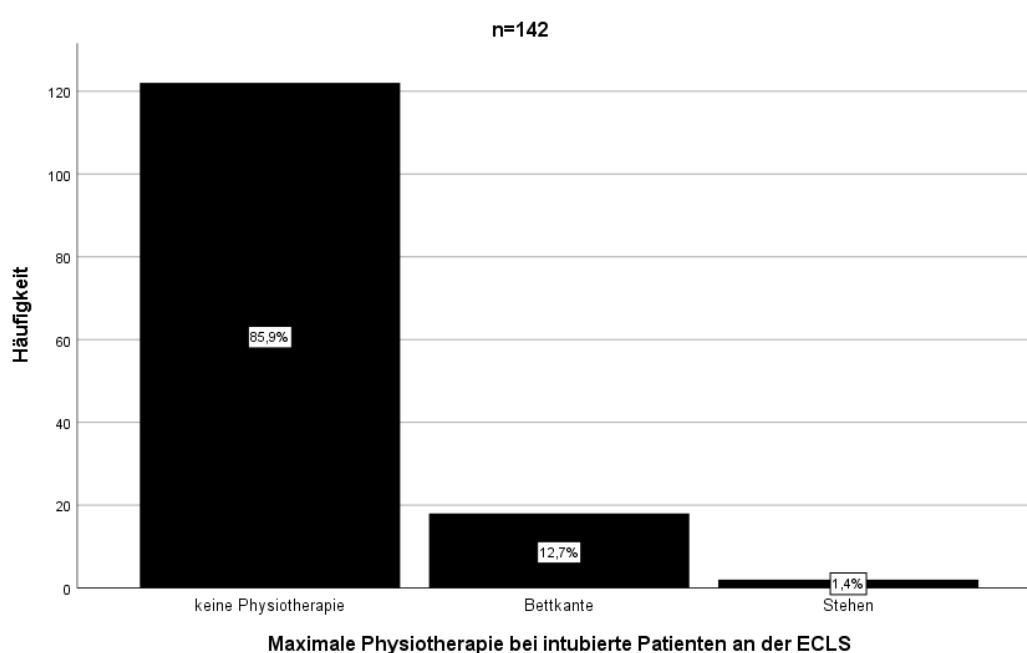


Abb. 3.8: Maximal erreichte Physiotherapie unter laufender ECLS-Therapie bei intubierten Patienten

3.5 Vergleich verschiedener Subgruppen hinsichtlich der Extubation und der Nicht-Invasiven-Beatmung (NIV)

Im Rahmen der Intensivbehandlung, konnten, wie schon oben genannt, 43 Patienten erfolgreich an der ECLS extubiert werden. Nach der Extubation wurde umgehend mit der nicht invasiven (NIV) Beatmung begonnen. Bei 23 Patienten fand die Extubation erst nach ECLS-Explantation statt. Diese zwei Gruppen wurden in dieser Arbeit weiter betrachtet und verglichen.

3.5.1 Biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen

In beiden Gruppen wurden biometrische Parameter wie Alter, Geschlecht und BMI verglichen. Die Patienten, die an der ECLS extubiert werden konnten, hatten im Median ein Alter von 59 (IQR 54-68) Jahren, 74,4% davon waren Männer und 25,6% Frauen. Der BMI betrug 26,23kg/m² (IQR 24,69-28,58). 23 Patienten, die nach ECLS extubiert wurden, hatten im Median ein Alter von 65 Jahren (IQR 51-71), 82,6% davon waren Männer und 17,4% Frauen. Der mittlere BMI betrug 28,78Kg/m² (SD 5,13). Die respiratorischen Vorerkrankungen, die untersucht wurden waren: COPD, OSAS (bitte beim ersten Erwähnen Ausschreiben und dann Abkürzung) und Nikotinkonsum. 2 Patienten hatten eine COPD, 2 Patienten hatten ein OSAS und 8 Patienten waren Raucher. Weder bei den biometrischen Parametern noch bei den respiratorischen Vorerkrankungen ergab sich ein signifikanter Unterscheid zwischen den beiden untersuchten Gruppen.

Tabelle 3.3: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen			
Variablen n= 66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS (n= 43)	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation (n=23)	p-Value
Alter (Jahre)			
Median (IQR)	59 (54-68)	65 (51-72)	0,558 [§]
Geschlecht			
Mann	32 (74,4%)	19 (82,6%)	0,449 [*]
Frau	11 (25,6%)	4 (17,4%)	
BMI (Kg/m2)			
Median (IQR)	26,23 (24,69-28,58)		0,085 ^w
Mittelwert (SD)		28,78 (5,13)	
COPD			
Nein	42 (97,7%)	22 (95,7%)	0,648 [*]
Ja	1 (2,3%)	1 (4,3%)	
OSAS			
Nein	43 (100%)	21 (91,3%)	0,050 [*]
Ja	0 (0%)	2 (8,7%)	
Nikotin			
Nein	33 (76,7%)	19 (82,6%)	0,618 [*]
Ja	5 (11,6%)	3 (13%)	
Ex-Raucher	5 (11,6%)	1 (4,3%)	
Andere Vorerkrankung			
Nein	39 (90,7%)	22 (95,7%)	0,469 [*]
Ja	4 (9,3%)	1 (4,3%)	

*=Chi-Quadrat Test, §=Mann-Whitney Test, ^w=Wilcoxon-W Test, BMI= Body Mass Index, COPD= *Chronic Obstructive Pulmonal Disease*, OSAS= *Obstructives Schlafapnoe Syndrom*

3.5.2 Intensivaufenthalt und ECLS Therapiedauer

Die Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, waren im Median 22 (IQR 14-41) Tage auf der Intensivstation und die ECLS-Behandlung lief über 11 (IQR 8-19) Tage. Die Patienten, die nach ECLS extubiert wurden, lagen im Mittel 35,7

(SD 5,59) Tage auf der Intensivstation und die Patienten hatten 10,48 Tage (SD 5,59) eine ECLS Unterstützung.

Tabelle 3.4: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie - Intensivaufenthalt und ECLS Therapiedauer			
Variablen n= 66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS (n= 43)	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation (n=23)	p-Value
ICU-Tage			
Median (IQR)	22 (14-41)		0,133 ^w
Mittelwert (SD)		35,7 (20,61)	
Tage mit ECLS			
Median (IQR)	11 (8-19)		0,115 ^w
Mittelwert (SD)		10,48 (5,59)	

^w= Wilcoxon-W Test, ICU= *Intensiv Care Unit*

3.5.3 Laborparameter bei ECLS-Implantation

In der folgenden Tabelle werden alle untersuchten Laborparameter (Laktat, Kreatinin, Hämoglobin, Bilirubin, Thrombozyten und Horovitz-Index) zum Zeitpunkt der ECLS Implantation aufgezeigt. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 3.5: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Laborparameter bei ECLS-Implantation			
Variablen n= 66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS (n= 43)	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation (n=23)	p-Value
Laktatwert (mmol/l)			
Median (IQR)	3,9 (1,9-7,1)		0,064 ^w
Mittelwert (SD)		7,08 (3,97)	
Kreatinin (mg/dl)			
Median (IQR)	1,2 (0,9-1,7)	1,3 (1,0-1,9)	0,271 ^{\$}
Hämoglobin (g/dl)			
Median (IQR)	10 (8,4-11,1)		0,068 ^w
Mittelwert (SD)		11,42 (2,76)	
Bilirubin (mg/dl)			
Median (IQR)	1,1 (0,6-1,9)	1,1 (0,4-1,6)	0,646 ^{\$}
Thrombozyten (x1000/µl)			
Median (IQR)	173 (126-253)		0,904 ^{\$}
Mittelwert (SD)		197 (99,85)	
Horovitz-Index (mmHg)			
Median (IQR)	335 (157-468)	296 (131-480)	0,711 ^{\$}

^{\$}=Mann-Whitney Test, ^w=Wilcoxon-W Test

3.5.4 Laborparameter bei ECLS-Explantation

Von den 42 Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, gelang es bei 36 Patienten die ECLS zu explantieren. In der zweiten Gruppe waren alle Patienten in zum Zeitpunkt der ECLS Explantation intubiert und beatmet. In der folgenden Tabelle sind alle Laborparameter zum Zeitpunkt der ECLS Explantation dargestellt. Die Laktatwerte und die Hämoglobinwerte zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 3.6: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Laborparameter bei ECLS-Explantation			
Variablen n= 59	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS (n= 36)	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation (n= 23)	p-Value
Laktatwert (mmol/l)			
Median (IQR)	1,0 (0,6-1,2)	1,1 (0,9-1,6)	0,041[§]
Kreatinin (mg/dl)			
Median (IQR)		1,1 (0,7-1,4)	0,349 ^w
Mittelwert (SD)	0,98 (0,36)		
Hämoglobin (g/dl)			
Mittelwert (SD)	8,6 (0,85)	8,37 (0,61)	0,040^t
Bilirubin (mg/dl)			
Median (IRQ)	1,2 (0,7-2,1)	1,2 (0,9-2,8)	0,803 [§]
Thrombozyten (x1000/μl)			
Median (IQR)	114 (85-185)	86 (77-160)	0,157 [§]
Horowitz-Index (mmHg)			
Median (IQR)	286 (194-373)	276 (161-369)	0,810 [§]

*=Chi-Quadrat Test, ^w=Wilcoxon-W Test, ^t= t-Test

3.5.5 Beatmungszeit

Die Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, wurden im Median 259 (IQR 94,43-429,25) Stunden beatmet. Das sind signifikant weniger Stunden, als die Patienten, die erst nach ECLS Explantation extubiert wurden. Diese wurden im Median 515 (IQR 246,15-711,61) Stunden beatmet ($p=0,003^{\$}$, $\$$ = Mann-Whitney Test).

Bei einem Patienten der ersten Gruppe (Extubation an der ECLS), konnten die Beatmungszeiten nicht eruiert werden.

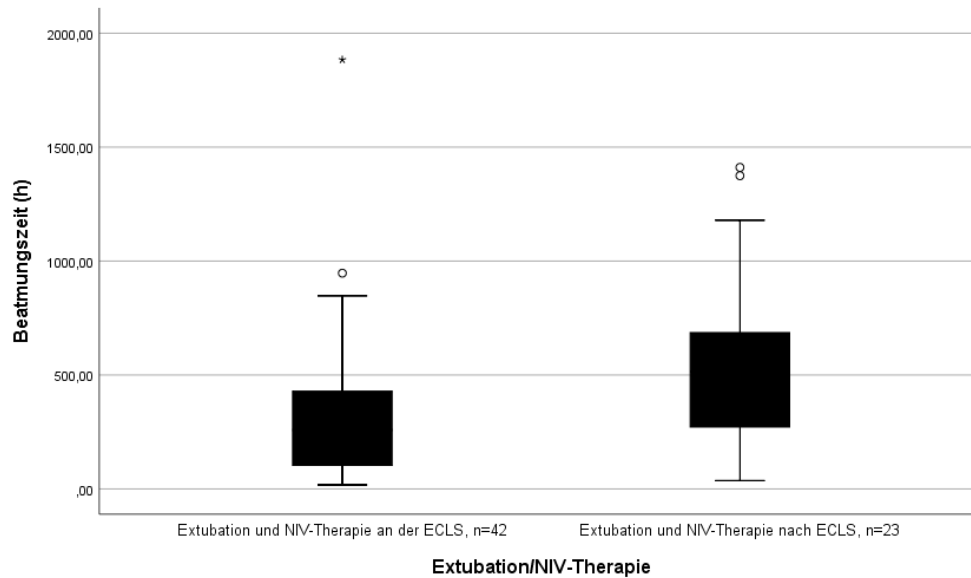


Abb. 3.9: Beatmungszeiten der Studienpatienten unter laufender ECLS-Therapie. Patienten mit frühzeitiger Extubation und intermittierender NIV-Therapie hatten eine signifikant geringere Beatmungsdauer im Vergleich zu Patienten, die erst nach Ablauf der ECLS-Therapie extubiert wurden (259 vs 515 Stunden).

3.5.6 Laborparameter bei der Extubation

Die folgende Tabelle zeigt die auf der Intensivstation erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt der Extubation. Es zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 3.7: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Laborparameter bei Extubation			
Variablen n=66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS n=43	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation n=23	p-Value
Laktatwert (mmol/l)			
Median (IQR)	0,9 (0,6-1,3)	1,1 (0,8-1,3)	0,139 [§]
Kreatinin (mg/dl)			
Median (IQR)	0,9 (0,7-1,2)	1,2 (0,8-1,7)	0,052 [§]
Hämoglobin (g/dl)			
Mittelwert (SD)	8,51 (0,92)	9,02 (0,8)	0,310 ^t
Horowitz-Index (mmHg)			
Median (IQR)	292 (222-384)	270 (225-377)	0,866 [§]

[§]=Mann-Whitney Test, ^t =t-Test

3.5.7 Röntgenbefunde vor der Extubation

Vor der Extubation wurde bei allen Patienten ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Aus den Röntgen-Thorax Befunden, wurden Pleuraergüsse, Stauungszeichen, Dystelektasen, Infiltrate, ein Lungenödem und andere pathologische Befunde (z.B. Hämorrhagien und Kardiomegalie) extrahiert. Es zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 3.8: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Röntgen-Befunde vor Extubation			
Variablen n=66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS n=43	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation n=23	p-Value
Pleuraergüsse			
Nein	25 (58,1%)	14 (60,9%)	0,830*
ja	18 (41,9%)	9 (39,1%)	
Stauungszeichen			
Nein	34 (79,1%)	19 (82,6%)	0,731*
Ja	9 (20,9%)	4 (17,4%)	
Dystelektasen			
Nein	32 (74,4%)	12 (52,2%)	0,068*
Ja	11 (25,6%)	11 (47,8%)	
Infiltrate			
Nein	39 (90,7%)	18 (78,3%)	0,161*
Ja	4 (9,3%)	5 (21,7%)	
Lungenödem			
Nein	39 (90,7%)	23 (100%)	0,131*
Ja	4 (9,3%)	0 (%)	
Sonstige pathologische Befunde			
			0,670*
Nein	40 (93%)	23 (100%)	
Ja	3 (7%)	0 (0%)	

*=Chi-Quadrat Test

3.5.8 Röntgenbefunde nach Extubation

In den ersten 24 Stunden nach der Extubation, wurde erneut ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Aus den Röntgen-Thorax Befunden wurden, analog zum Zeitpunkt vor Extubation die Diagnosen Pleuraergüsse, Stauungszeichen, Dystelektasen, Infiltrate, Lungenödem und andere pathologische Befunde eruiert.

Ein Patient aus der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“, musste rasch nach Extubation re-intubiert werden, sodass kein Röntgen nach Extubation durchgeführt werden konnte.

Es zeigte sich hinsichtlich der Röntgendiagnose „Stauungszeichen“ ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“ wiesen 5 Patienten (11,9%) Stauungszeichen auf. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation“ zeigten 9 Patienten (39,1%) Stauungszeichen.

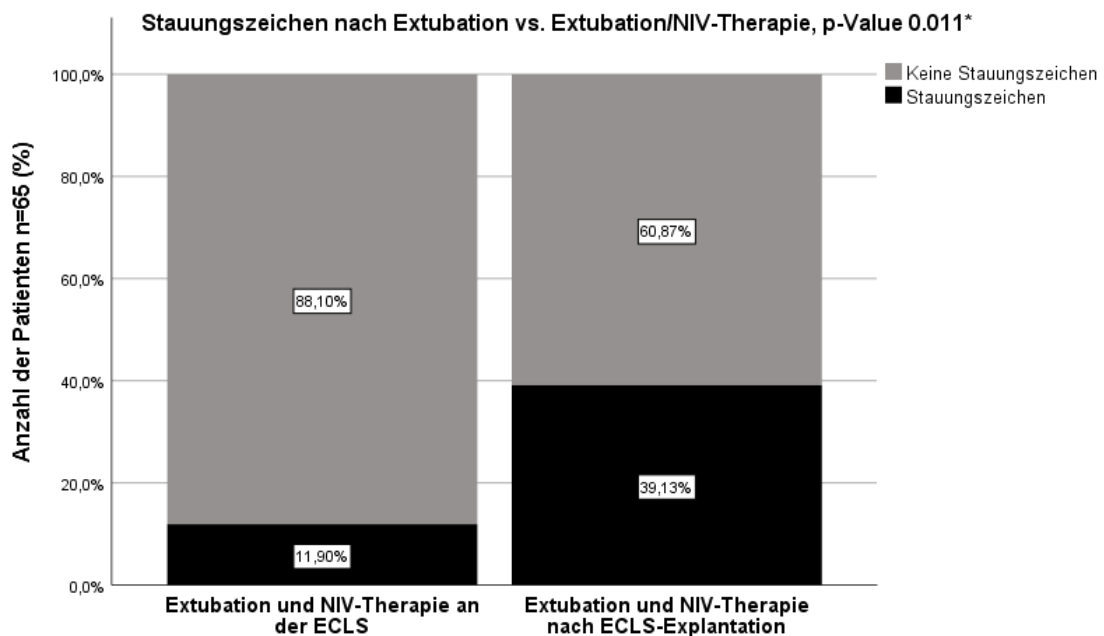


Abb. 3.10: Stauungszeichen nach Extubation. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“ wiesen 5 Patienten (11,9%) Stauungszeichen auf. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation“ zeigten 9 Patienten (39,1%) Stauungszeichen.

Die Analyse der weiteren Röntgenbefunde (Pleuraergüsse, Dystelektasen, Infiltrate und Lungenödem) ergaben keinen signifikanten Unterschied.

Tabelle 3.9: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Röntgen-Befunde nach Extubation			
Variablen n=65	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS n=42	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation n=23	p-Value
Pleuraergüsse			
Nein	20 (47,6%)	16 (69,6%)	0,089*
Ja	22 (52,4%)	7 (30,4%)	
Stauungszeichen			
Nein	37 (88,1%)	14 (60,9%)	0,011*
Ja	5 (11,9%)	9 (39,1%)	
Dystelektasen			
Nein	30 (71,4%)	12 (52,2%)	0,121*
Ja	12 (28,6%)	11 (47,8%)	
Infiltrate			
Nein	36 (85,7%)	19 (82,6%)	0,740*
Ja	6 (14,3%)	4 (17,4%)	
Lungenödem			
Nein	41 (97,6%)	23 (100%)	0,456*
Ja	1 (2,4%)	0 (0%)	
Sonstige pathologische Befunde			
Nein	41 (97,6%)	23 (100%)	0,456*
Ja	1 (2,4%)	0 (0%)	

*=Chi-Quadrat Test

3.5.9 Re-Intubation und Tracheotomie

Nach erfolgreicher Extubation wurden die Patienten, um eine Re-Intubationen zu verhindern, umgehend intermittierend nicht invasiv beatmet. Eine erfolgreiche Extubation erfolgte bei 10 Patienten (23,26%) der Gruppe „Extubation und NIV-

Therapie an der ECLS“, und bei 11 Patienten (47,83%) der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation“. Trotz NIV-Therapie, kam es bei 15 Patienten (34,9%%) der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“, und bei 9 Patienten (39,1%) der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation“, zu einer respiratorischen Insuffizienz. In diesen Fällen erfolgte umgehend eine Re-Intubation.

Patienten unter ECLS bzw. nach ECLS Behandlung mussten sich mehreren Operationen unter Vollnarkose unterziehen. Im Falle einer Re-Operation, wurden die Patienten intubiert und nach der Operation erneut extubiert. Die Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, mussten häufiger re-intubiert werden für Re-Operationen (18 Patienten, 41,9%).

Die Analyse der Daten zur Re-Intubation, ergab einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientenkollektiven.

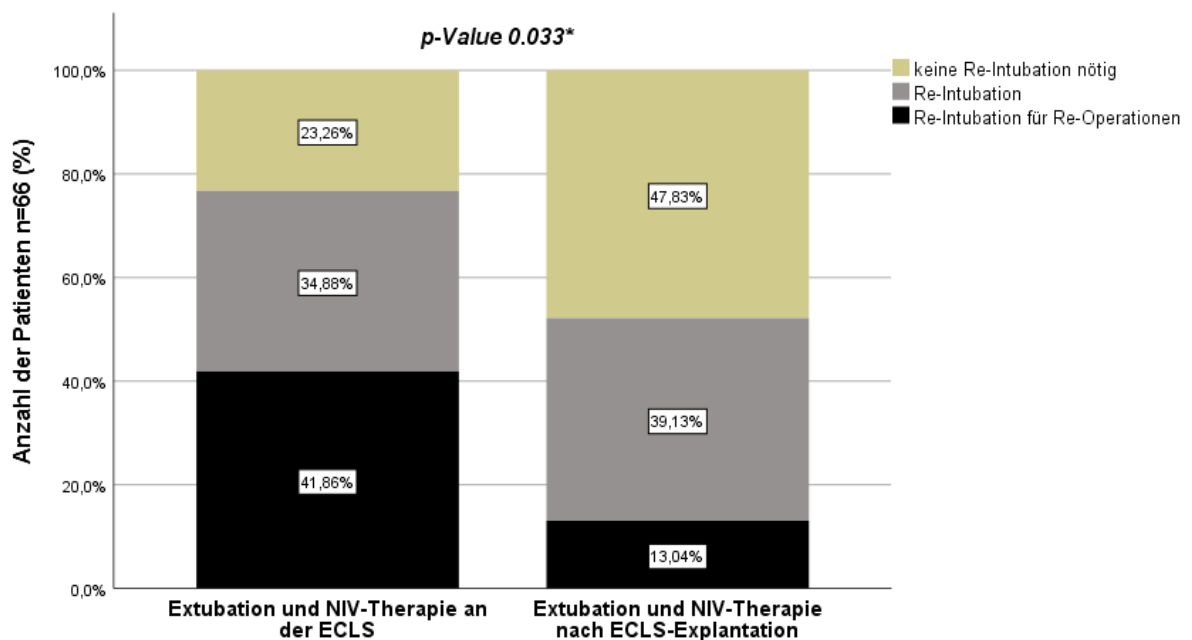


Abb. 3.11: Re-Intubationen. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“ mussten 34,8% aufgrund von respiratorischer Insuffizienz re-intubiert werden. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS“ mussten 39,1%% re-intubiert werden.

Bei prolongiertem Weaning, erfolgte bei 12 Patienten eine Tracheotomie. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Tracheotomierate zwischen beiden untersuchten Gruppen.

Tabelle 3.10: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der Re-Intubation und Tracheotomie			
Variablen n=66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS n=43	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation n=23	p-Value
Re-Intubation			
Nein	10 (23,3%)	11 (47,8%)	
Ja	15 (34,9%)	9 (39,1%)	0,033*
Ja, für Re-Operationen	18 (41,9%)	3 (13%)	
Tracheotomie			
Nein	38 (88,4%)	16 (69,6%)	0,059*
Ja	5 (11,6%)	7 (30,4%)	

*=Chi-Quadrat Test

3.5.10 Pulmonale Komplikationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation

Patienten, die über längere Zeit invasiv beatmet werden müssen, können mit der Zeit pulmonale Komplikationen, wie z.B. Pneumonien, pulmonale Blutungen, Lungenödem und andere pulmonale Komplikationen entwickeln. Zwischen den zwei untersuchten Gruppen, wurde lediglich bei der Rate der pulmonalen Blutungen ein signifikanter Unterschied gefunden. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“ wiesen 3 Patienten (7%) pulmonale Blutungen auf. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation“ zeigten 7 Patienten (30,4%) pulmonale Blutungen.

Tabelle 3.11: Gruppierung nach Extubation und NIV-Therapie – Vergleich der pulmonalen Komplikationen			
Variablen n=66	Extubation und NIV-Therapie an der ECLS n=43	Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation n=23	p-Value
Pneumonien			
Nein	13 (30,2%)	6 (26,1%)	0,723*
Ja	30 (69,8%)	17 (73,9%)	
Blutungen			
Nein	40 (93%)	16 (69,6%)	0,011*
ja	3 (7%)	7 (30,4%)	
Lungenödem			
Nein	36 (83,7%)	20 (87%)	0,727*
ja	7 (16,3%)	3 (13%)	
Andere Komplikationen			
Nein	38 (88,4%)	20 (87%)	0,867*
ja	5 (11,6%)	3 (13%)	

*=Chi-Quadrat Test

Die nächste Grafik zeigt, einzeln dargestellt, den signifikanten Unterschied bei der Rate der pulmonalen Blutungen zwischen beiden Gruppen.

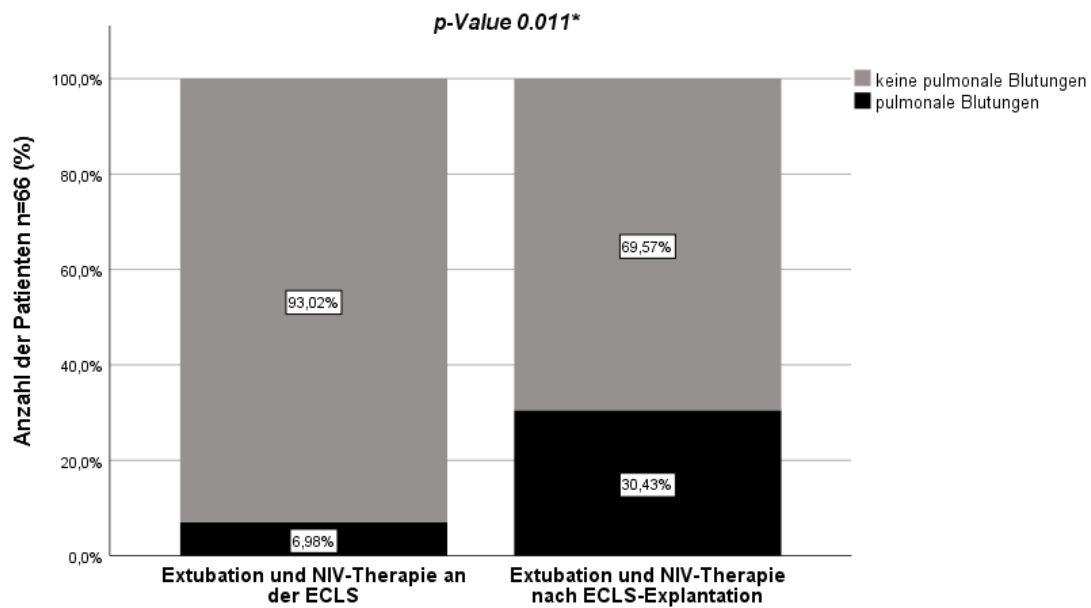


Abb. 3.12: Pulmonale Komplikationen: pulmonale Blutungen. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“ wiesen 3 Patienten (7%) pulmonale Blutungen auf. In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS-Explantation“ zeigten 7 Patienten (30,4%) pulmonale Blutungen.

3.6 Mortalität

Die Sterblichkeit von Patienten, die ein ECLS-System benötigen, bleibt weiterhin hoch. Von den 144 Patienten in unserer Studie verstarben mehr als die Hälfte, nämlich 78 Patienten (54%). Um mögliche Prädiktoren der Mortalität bei diesen Patienten zu finden, wurden die folgenden Parameter untersucht.

3.6.1 Biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen

Die folgende Tabelle zeigt die wichtigsten biometrischen Parameter, wie Alter, Geschlecht und BMI, die pulmonalen Vorerkrankungen unseres Patientenkollektives und die Überlebensraten. Das Alter und der BMI sind die zwei Parameter, die einen statistisch signifikanten Unterschied zeigen. Die Überlebenden waren im Median 61.5 (IQR 54-70) Jahre alt und die Verstorbenen waren 65 (IQR 58-75, p-Value <0,029) Jahre alt.

Der BMI bei den Überlebenden war 27 kg/m² (IQR 24,7-31,05) und die Verstorbenen hatten einen BMI von 28,09 kg/m² (IQR 25,42-31,65, p-Value <0,029)

Tabelle 3.12: Gruppierung nach Mortalität – Vergleich der biometrischen Parameter und der pulmonalen Vorerkrankungen			
Variablen n=144	Überlebende n=66	Verstorbene n=78	p-Value
Alter (Jahre)			
Median (IQR)	61,5 (54-70)	65 (58-75)	0,029[§]
Geschlecht			
Männlich	52 (78,8%)	54 (69,2%)	0,195*
Weiblich	14 (21,2%)	24 (30,8%)	
BMI (Kg/m²)			
Median (IQR)	27,08 (24,7-31,05)	28,09 (25,42-31,65)	0,029[§]
COPD			
Nein	63 (95,5%)	76 (97,4%)	0,518*
Ja	3 (4,5%)	2 (2,6%)	
OSAS			
Nein	64 (97%)	74 (94,9%)	0,530*
Ja	2 (3%)	4 (5,1%)	
Nikotin			
Nein	50 (75,8%)	63 (80,8%)	
Ja	10 (15,2%)	10 (12,8%)	0,744*
Ex-Raucher	6 (9,1%)	5 (6,4%)	
Andere			
Vorerkrankung			
Nein	61 (92,4%)	69 (88,5%)	0,424*
Ja	5 (7,6%)	9 (11,5%)	

[§]=Mann-Whitney Test, *=Chi-Quadrat Test

3.6.2 Intensivaufenthalt und ECLS Therapiedauer

Die Überlebenden waren signifikant länger, im Median 27,5 (IQR 17-44) Tage (p-Value 0,029[§]) auf der Intensivstation und die ECLS Therapie lief mit 11 (IQR 7-15,25) Tagen (p-Value <0,000[§]) ebenfalls signifikant länger als bei den verstorbenen Patienten.

Die Verstorbenen waren im Median 9 (IQR 1-16,25) Tage auf der Intensivstation, und die Behandlung mit ECLS lief 6 (IQR 1-12) Tage.

Tabelle 3.13: Gruppierung nach Mortalität – Vergleich der Aufenthalt auf der Intensivstation und Tage mit ECLS			
Variablen n=144	Überlebende n=66	Verstorbene n=78	p-Value
ICU-Tage			
Median (IQR)	27,50 (17-44)	9 (1-16,25)	0,029^w
Tage mit ECLS			
Median (IQR)	11 (7-15,25)	6 (1-12)	0,000^w

^w=Wilcoxon-W Test

3.6.3 Grund und geographischer Ort der ECLS-Implantation

Die Auswertung der Daten ergab keinen statistisch nachweisbaren Unterschied zwischen dem Grund für die Anlage der ECLS und der Mortalität. Ebenfalls lassen sich keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des geographischen Ortes zur Anlage der ECLS und der Überlebensrate erkennen.

Tabelle 3.14: Gruppierung nach Mortalität und Überleben –ECLS-Implantation und Implantationsort			
Variablen n=144	Überlebende n=66	Verstorbene n=78	p-Value
Grund der ECLS-Implantation			
Kardiog. Schock bei MI	15 (22,7%)	14 (17,9%)	0,102*
Kardiog. Schock non-MI	12 (18,2%)	10 (12,8%)	
LAE	2 (3,0%)	2 (2,6%)	
LCOS post-OP	18 (27,3%)	14 (17,9%)	
CPR	17 (25,8%)	36 (46,2%)	
ARDS	2 (3,0%)	0 (0%)	
Sonstiges	0 (0%)	2 (2,6%)	
Implantationsort			
Anästhesiolog. Intensivstation	16 (24,2%)	27 (34,6%)	0,092*
OP	19 (28,8%)	10 (12,8%)	
Herzkatheter, Normalstation, Schockraum, med. Intensiv	12 (18,2%)	19 (24,4%)	
Extern	19 (28,8%)	22 (28,2%)	

*=Chi-Quadrat Test

3.6.4 Laborparameter bei ECLS-Implantation

Die folgende Tabelle stellt die auf der Intensivstation erhobenen Laborparameter zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation dar. Von allen gemessenen Laborparametern zeigten die Laktatwerte (p-Value <0,000^{\$}) und die Hämoglobinwerte (p-Value <0,020[†]) vor Implantation einen hoch signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Gruppe der Verstorbenen.

Tabelle 3.15: Gruppierung nach Mortalität – Vergleich der Laborwerte bei ECLS-Implantation			
Variablen n=144	Überlebende n=66	Verstorbene n=78	p-Value
Laktatwert (mmol/l)			
Median (IQR)	4,75 (2,15-9,5)	8,4 (5,17-13,95)	0,000[§]
Kreatinin (mg/dl)			
Median (IQR)	1,2 (1-1,8)	1,4 (1,1-2,02)	0,126 [§]
Hämoglobin (g/dl)			
Mittelwert (SD)	10,71 (2,42)	9,73 (2,53)	0,020^t
Bilirubin (mg/dl)			
Median (IQR)	1,05 (0,5-1,8)	0,9 (0,4-1,7)	0,473 [§]
Thrombozyten (x1000/μl)			
Median (IQR)	177 (126,75-248,5)	151 (102-231,75)	0,059 [§]
Horowitz-Index (mmHg)			
Median (IQR)	297 (154-449)	273 (129,25-489,5)	0,609 [§]

[§]=Mann-Whitney Test, ^t=t-Test

3.6.5 Beatmungszeit, Extubation, Re-Intubation und Tracheotomie

Alle erfassten Beatmungsparameter weisen signifikante Unterschiede zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten auf. In der folgenden Tabelle werden alle Daten dargestellt:

Tabelle 3.16: Gruppierung nach Mortalität – Vergleich der Beatmungszeit, Extubation, Re-Intubation und Tracheotomie			
Variablen n=144	Überlebende n=66	Verstorbene n=78	p-Value
Beatmungszeit (h)			
Media (IQR)	326,5 (166,25-527,5)	154,5 (27,29-385,25)	0,001[§]
Extubation			
Nie extubiert	7 (10,6%)	69 (88,5%)	0,000*
Ja, und NIV während ECLS	38 (57,6%)	5 (6,4%)	
Ja, nach ECLS-Explantation	19 (28,8%)	4 (5,1%)	
Nie intubiert	2 (3,0%)	0 (0%)	
Re-Intubation nötig			
nein	28 (42,4%)	70 (89,7%)	0,000*
Ja	17 (25,8%)	8 (10,3%)	
Nur für Re-Operationen	21 (31,8%)	0 (0%)	
Tracheotomie			
Nein	51 (77,3%)	72 (93,5%)	0,005*
ja	15 (22,7%)	5 (6,5%)	

[§]=Mann-Whitney Test, *=Chi-Quadrat Test

3.6.6 Pulmonale Komplikationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation

Pulmonale Komplikationen während eines intensivmedizinischen Aufenthaltes können die Prognose und der Outcome eines Patienten deutlich verschlechtern und führen oft zu einem verlängerten Aufenthalt auf der Intensivstation. Die folgende Tabelle zeigt die verschiedenen pulmonalen Komplikationen in den beiden Gruppen auf.

Tabelle 3.17: Gruppierung nach Mortalität – Vergleich der pulmonalen Komplikationen			
Variablen n=144	Überlebende n=66	Verstorbene n=78	p-Value
Pneumonien			
Nein	20 (30,3%)	46 (59%)	0,001*
Ja	46 (69,7%)	32 (41%)	
Blutungen			
Nein	56 (84,8%)	67 (85,9%)	0,859*
ja	10 (15,2%)	11 (14,1%)	
Lungenödem			
Nein	55 (83,3%)	67 (85,9%)	0,670*
ja	11 (16,7%)	11 (14,1%)	
Andere Komplikationen			
Nein	57 (86,4%)	70 (89,7%)	0,531*
ja	9 (13,6%)	8 (10,3%)	

*=Chi-Quadrat Test

Die folgende Abbildung zeigt einen Überblick über die Überlebensrate bei Patienten mit und ohne Pneumonie.

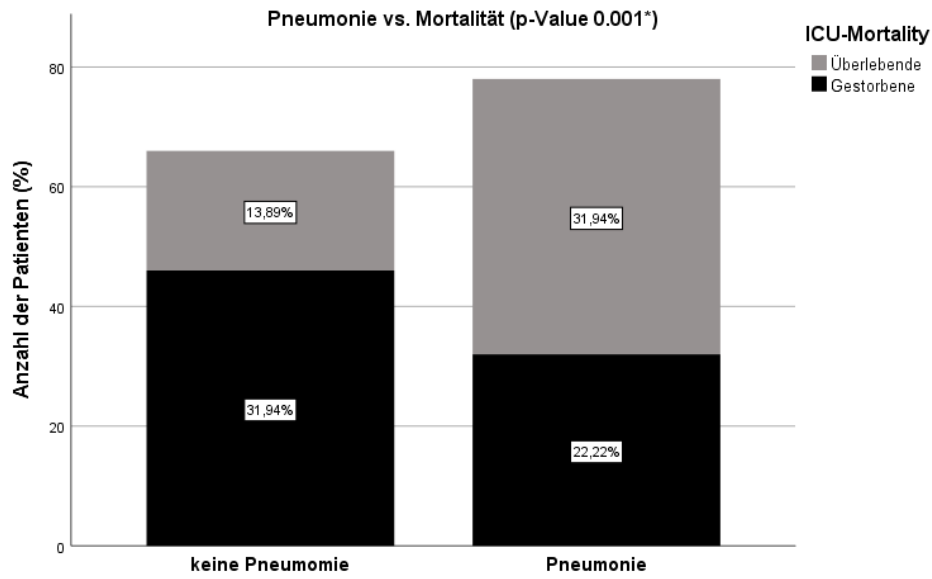


Abb. 3.13: Pneumonie vs. Mortalität. Das Patientenkollektiv ohne diagnostizierte Pneumonie zeigte eine Mortalität von 31,94%. Das Patientenkollektiv mit diagnostizierter Pneumonie wies eine Mortalität von 22,22% auf.

4 Diskussion

Der „*extracorporeal life support*“ (ECLS) ist ein etabliertes intensivmedizinisches Verfahren zur Therapie von Patienten mit schwerem Lungen- und/oder Herz-Kreislaufversagen, wie z.B. bei kardiogenem Schock, postoperativem „*low-cardiac-output-Syndrom*“ (LCOS), fulminantem Myokardinfarkt oder im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation. Die Implantation der ECLS wird in den meisten Fällen notfallmäßig durchgeführt und die Patienten sind in der Regel intubiert/beatmet und analgosediert.

Sobald sich die Kreislauf- und Organfunktionen der Patienten stabilisieren, können einige dieser Patienten von der Sedierung und der künstlichen Beatmung entwöhnt und in der Folge extubiert werden.

Die nicht invasive Beatmung nach Extubation scheint bei den meisten Patientenkollektiven von klinischem Vorteil zu sein. Bisher gibt es jedoch keine Studien, die die Extubation und konsekutive NIV-Therapie an Patienten mit ECLS systematisch untersucht haben. Prädiktoren der erfolgreichen Extubation unter ECLS-Therapie sind deshalb aktuell nicht bekannt. Ziel der vorliegenden Arbeit war es die Outcomes von Patienten an der ECLS mit und ohne Extubation zu untersuchen, sowie mögliche Prädiktoren für eine erfolgreiche Extubation unter ECLS-Therapie zu definieren.

4.1 Patientenpopulation

Das Patientenkollektiv dieser Studie ist vergleichbar mit anderen Studien, die sich mit dem Thema ECLS und Extubation beschäftigt haben. Mohite PN et al. 2015, untersuchten 59 Patienten, Bataillard A et al. 2017, 196 Patienten und Ellouze O et al. 2019, 57 Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurden 192 Patienten (über 18 Jahre) untersucht, die zwischen Januar 2015 und Dezember 2016 mit einer ECLS behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden 42 Patienten mit vv-ECMO, 3 Patienten mit vva- bzw. vav-ECLS und 3 Patienten mit bereits implantiertem Impella-System. In unsere Studie wurden letztendlich 144

erwachsene Patienten eingeschlossen, die initial mit einer va-ECLS behandelt wurden.

Das Alter der Patienten betrug im Durchschnitt 64 Jahre (IQR 56-73), wobei deutlich mehr Männer (73,6%) als Frauen (26,4) eine ECLS implantiert bekommen haben. Diese Geschlechterverteilung spiegelt auch die Verteilung der ischämischen Herzkrankheiten in der Bevölkerung wieder. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und ab 60 Jahren steigt die Wahrscheinlichkeit unter einer koronaren Herzerkrankung zu leiden (Bundesärztekammer (BÄK) et al. 2019).

Der durchschnittliche BMI der Patienten lag bei 27.8kg/m². Das zeigt, dass dieses Patientenkollektiv an Adipositas leidet. Da Adipositas mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist, war dies auch beim untersuchten Kollektiv zu erwarten (Eckel N et al. 2018).

Da sich diese Arbeit mit der Extubation und NIV-Therapie beschäftigt, spielen pulmonale Vorerkrankungen der untersuchten Patienten möglicherweise eine wichtige Rolle. Allerdings ergaben unsere Untersuchungen, dass die wenigsten Patienten pulmonal vorerkrankt waren. In der Literatur findet man keine Studie, die pulmonale Vorerkrankungen und va-ECLS zusammenfasst.

Die Indikation zur ECLS Implantation ist laut ELSO das akute Herz-/Kreislauf Versagen, welche verschiedenen Ursachen haben kann. In den meisten Fällen handelt es sich um ein akutes Koronarsyndrom. In unserer Studie ist die Hauptindikation für eine ECLS Implantation die kardiopulmonale Reanimation.

Es hat sich gezeigt, dass die eCPR eine bessere 30-Tage-Überlebenswahrscheinlichkeit und ein besserer neurologischer Outcome im Vergleich zu Patienten die "konventionell" reanimiert wurden, aufweist (Ouweneel DM et al. 2016). Das Universitätsklinikum Tübingen ist ein Haus der Maximalversorgung mit einem 24h Bereitschaftsdienst für die Notfallimplantation einer ECLS. Dies ermöglicht, im Falle einer Reanimation, schnell zu reagieren und zu entscheiden, ob eine ECLS sinnvoll ist. Das könnte einer der Gründe sein,

warum die CPR der häufigste Grund für eine ECLS Implantation bei unseren Patienten war. Dieses Ergebnis stimmt mit früheren Studien überein.

Sowohl bei Bataillard et al. 2017 als auch bei Ellouze et al. 2019, ist die CPR der Hauptgrund zur ECLS Implantation, gefolgt vom kardiogenen Schock und dem LCOS.

Die respiratorische Insuffizienz als Indikation für eine ECLS ist nicht nur in unserer Studie sehr gering, sondern auch bei den anderen Autoren (z.B. Bataillard et al, 2017, 3% pulmonal Versagen). Das liegt daran, dass das pulmonale Versagen initial mit einer veno-venösen ECMO behandelt wird, und nur im Fall einer Kombination aus pulmonalem und kardialem Versagen eine ECLS Implantation in Frage kommt.

Die Implantation der ECLS erfolgte bei unseren Patienten an verschiedenen geographischen Orten. Die meisten ECLS wurden auf der anästhesiologischen Intensivstation implantiert (29.86%). Am zweithäufigsten außerhalb unseres Klinikums, d.h. in anderen Kliniken oder im Rahmen einer Reanimation als Notarzt (28.47%). Die eCPR bei prähospitalen Herz-Kreislauf-Stillstand, ist ein Bestandteil der europäischen und amerikanischen Leitlinien *des „Advance Life Support“* (ALS). Studien zeigen eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 15% nach eCPR „*out-of-hospital*“ (Singer B et al. 2018). Der Nachteil der eCPR „*out-of-hospital*“, ist die Zeit die man bis zu Implantation benötigt. Die „*in-hospital*“ eCPR kann man deutlich schneller durchführen. Eine Studie aus Taiwan, untersuchte das Outcome bei 172 Patienten nach „*in-hospital*“ CPR. 113 Patienten wurden konventionell reanimiert und 59 Patienten bekamen nach 10 Minuten Reanimation eine ECLS. Diese Studie zeigte eine bessere Überlebensrate direkt nach der Reanimation und eine bessere 1-Jahr-Überlebensrate bei den Patienten mit eCPR im Vergleich zu den Patienten die konventionell reanimiert wurden (Yih-Sharng Chen et al. 2008).

Eine Studie von 2018 untersuchte 131 eCPR, 45 „*in-hospital*“ und 86 „*out-of-hospital*“ Patienten. Beide Gruppen zeigten die gleiche Überlebensrate und ein identischer neurologischer Outcome (Pozzi M et al. 2019).

4.2 Daten zur ECLS

Die ECLS kann sowohl zentral als auch peripher angeschlossen werden. In den meisten Fällen werden die Vene femorales und die Arterie femoralis kanüliert. Bei 95.7% unserer Patienten wurde dieser Zugangsweg bevorzugt.

Die Behandlungsdauer einer ECLS ist sehr heterogen. Die meisten Patienten, die eine ECLS benötigen, sind in einem sehr kritischen Zustand und oft kann leider auch eine ECLS-Behandlung diesen Zustand nicht verbessern. Die meisten Studien schließen die Patienten innerhalb der ersten 24h von ihren Patientenkollektiven aus. In unserer Studie starben 9 Patienten innerhalb der ersten 24h. Im Gegensatz dazu gab es 3 Patienten mit einer sehr langen ECLS-Liegezeit von 31, 38 und 70 Tagen. Eine derart lange Liegedauer stellt aber eher eine Ausnahme dar. Im Durchschnitt benötigen die Patienten für durchschnittlich 9 Tage (IQR 3.25-14) eine kardiale Unterstützung mittels ECLS. Andere Studien zeigen ähnliche Behandlungsdauern, wie z.B. 99 ± 95 h (Bataillard et al. 2017), $11,9 \pm 12,9$ Tage (Sommer et al. 2015), 96h (Peris et al. 2010). Diese Behandlungsdauer scheint die notwendige Zeit zu sein, um beurteilen zu können, ob sich das Herz erholen kann. Im Falle einer Erholung kann die ECLS im Verlauf explantiert werden. Es stellt sich dann im klinischen Alltag oft die Frage, ob die ECLS primär explantiert werden kann, oder ob der Patient ein anderes kreislaufunterstützendes System zur Überbrückung bis zur vollständigen kardialen Erholung benötigt. Bei 34% unserer Patienten konnte die ECLS problemlos primär explantiert werden. 24.3% der Patienten benötigten weiterhin ein kreislaufunterstützendes Verfahren und 41.7% verstarben unter ECLS-Therapie. Die Mortalitätsrate stimmt mit vorherigen Studien überein, wie z.B. zwischen 40% und 75% bei Karagiannidis et al. 2016, 62% bei Bataillard et al. 2017, 44% bei ELSO Registry Report July 2020.

Wenn eine ECLS implantiert werden muss, befindet sich der Körper im pathophysiologisch im Schockzustand, welcher zu einer Minderperfusion der Organe und zu einer gestörten Mikrozirkulation führt.

Da der Laktatwert sich als Marker für Gewebehypoxie bewährt hat, und sich als Biomarker für die Prognose bei Sepsis, Trauma und in Rahmen einer eCPR (Jouffroy R et al. 2019) bewiesen hat, ist zu erwarten, dass der Laktatwert zu Beginn der ECLSanguera¹ erhöht ist. Die Laktatwerte bei unserem Patientenkollektiv lagen durchschnittlich bei 7,05 mmol/l (IQR 3-11,97). Diese Werte stimmen mit den Laktatwerten aus vorherigen Studien überein. Hohe Laktatwerte haben sich in den letzten Jahren als ein guter Prädiktor bezüglich der Mortalität an der ECLS (sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern) und bei LCOS nach herzchirurgischen Eingriffen erwiesen (Jouffroy et al. 2019 und Yang L et al. 2019). Allerdings gibt es keine Studien, die einen Zusammenhang zwischen Laktatwerten und einer erfolgreichen Extubation (mit oder ohne ECLS) untersucht haben.

Die Kreatininwerte waren bei allen Patienten zu Beginn der ECLS Therapie noch im Normbereich (1,3mg/dl). Allerdings wurde unmittelbar nach ECLS Implantation bei 38.2% der Patienten ein akutes Nierenversagen (ANV) diagnostiziert und bei 22.2% wurde mit einer CVVHD begonnen. Die initiale Minderperfusion der Nieren durch den kardiogenen Schock, die oft nicht pulsatile Perfusion der Organe unter ECLS und der erhöhte Volumenbedarf der Patienten erklären die Häufigkeit eines akuten Nierenversagens in dieser Phase. Park et al. 2014 berichtete von einer Dialysepflichtigkeit bei 61,3% der Patienten nach ECLS Implantation bei postoperativen LCOS. Wengenmayer et al. 2019 untersuchte 205 Patienten mit ECLS, davon entwickelten 26% ein ANV. Mohite et al. 2015 berichtete von 22% von ANV bei wachen Patienten mit ECLS und 66% bei intubierten Patienten mit ECLS.

Die zu Beginn der ECLS Therapie gemessene Hb-Werte in unserem Patientenkollektiv waren eher niedrig, 10,18g/dl (IQR 8,3-11,7). Diese initiale Anämie lässt sich möglicherweise wie folgt erklären: Häufig sind die Patienten während der ECLS Implantation sehr volumenbedürftig, und die Volumengabe kann zur Verdünnungsanämie führen. Des Weiteren kann es bei der Kanülenanlage zu erheblichen Blutverlusten kommen.

4.3 Daten zu Beatmung und Extubation

Bei Patienten mit einem akuten kardiogenen Schock ischämischer Genese, einem LCOS oder während einer kardiopulmonalen Reanimation, ist die Inzidenz von anderen Organdysfunktionen, wie der respiratorischen Insuffizienz, Nierenversagen oder Leberversagen, sehr häufig. Die häufig auftretende respiratorische Insuffizienz führt dazu, dass die Patienten zur ECLS Implantation sediert, intubiert und beatmet werden müssen.

In unserer Studie wurden, bis auf zwei Patienten, alle Patienten vor ECLS-Implantation intubiert und beatmet. Die Beatmungsdauer im Laufe der weiteren Therapie war sehr heterogen und nicht normalverteilt (256,3 Stunden, IQR 53-455). Das liegt daran, dass die Dauer der Behandlung ebenfalls sehr heterogen war. Diese Daten sind vergleichbar mit vorherigen Studien. In der Studie von Bataillard et al. 2017 wurden die Patienten 151 ± 207 Stunden beatmet. Ellouze et al. 2019 zeigte, Beatmungsdauer von $5 \pm 4,2$ Tage ($120 \pm 100,8$ h) bei Patienten die während der ECLS extubiert wurden, und Beatmungsdauer von $12 \pm 15,9$ Tagen ($288 \pm 381,6$ h) bei Patienten die an der ECLS nicht extubiert wurden.

Nach erfolgreicher Stabilisierung des Kreislaufs und der Herzfunktion wird generell die Extubation der Patienten angestrebt. Die Extubation von Patienten an der ECLS gilt seit Jahren als sicheres Verfahren. Mehrere Autoren haben über erfolgreiche Extubationen an der ECLS berichtet, wie Mohite et al. 2015 oder Bataillard et al. 2017. Die Extubation der Patienten an der ECLS, ist nicht nur sicher, sondern auch mit einer niedrigeren Rate an Ventilator-assoziierten Pneumonien (VAP) assoziiert (Bataillard et al. 2017).

Von 144 Patienten konnten in unserem Kollektiv 52,8% nie extubiert werden und verstarben. 29,9% wurden während laufender ECLS-Therapie extubiert und anschließend mittels NIV therapiert. Allerdings müssen sich viele Patienten mit ECLS einem sekundär chirurgischen Eingriff unterziehen (z.B. LVAD Implantation oder Gefäßoperationen).

In unserer Studie wurden 31,8% zu Re-Eingriffen intubiert, und anschließend problemlos wieder extubiert. Keiner unserer Patienten erlitt Komplikationen bei der Re-Intubation. Zu guter Letzt mussten 24 Patienten (34,9%) aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz an der ECLS, trotz NIV-Therapie, re-intubiert werden.

4.4 Maximale Physiotherapie an der ECLS

Bettlägerige Patienten entwickeln innerhalb kürzester Zeit Muskelatrophien (Brower RG, 2009). ECLS Patienten liegen häufig für mehrere Tage bis Wochen auf einer Intensivstation, so dass viele der Patienten ein hohes Risiko haben, unter den Folgen der Immobilisation wie z.B. Muskeldystrophien, Osteoporose und Bildung von Dekubiti, zu leiden. Eine Physiotherapie während laufender ECLS, kann ein Weg sein, den Verlauf und das Outcome positiv zu beeinflussen.

Die Frühmobilisation von Intensivpatienten, sowohl bei wachen als auch bei intubierten Patienten, reduziert die Beatmungsdauer und fördert die körperlichen Funktionen (Morris PE et al. 2008, Schweikert WD et al. 2009). Ein Einfluss auf die Mortalität konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Tipping et al. 2017).

Allerdings stellt sich auch die Frage, ob Patienten mit ECLS früher mobilisiert werden können. Die Mobilisation von ECLS Patienten verlangt eine gute und koordinierte Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Pflegepersonal und Physiotherapeuten. Wells et al. 2018, untersuchte 254 ECLS Patienten zwischen 2014 und 2015. Bei 167 Patienten konnte eine Frühmobilisation durchgeführt werden. Es wurde gezeigt, dass eine Physiotherapie bei Patienten mit ECLS durchaus möglich ist. Allerdings ist das bisher die einzige Studie, die zu diesem Thema bis jetzt publiziert wurde.

Einer der Ziele dieser Arbeit war es deshalb zu untersuchen, ob eine Frühmobilisation bei unseren ECLS Patienten möglich war.

Die physiotherapeutischen Maßnahmen wurden in 5 Stufen unterteilt: keine Physiotherapie, Mobilisation bis an die Bettkante, Mobilisation in den Rollstuhl, Stehen und Gehen.

Unsere Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe war an der ECLS intubiert, die andere an der ECLS extubiert.

Von den 144 Patienten konnten 43 an der ECLS extubiert werden, zusätzlich wurden 2 Patienten nie intubiert. Bei 11 dieser 45 Patienten (24,4%) war eine Physiotherapie nicht möglich, zehn Patienten (22,2%) konnten bis an die Bettkante mobilisiert werden, vier (8,9%) wurden in einen Rollstuhl mobilisiert, zwölf (26,7%) konnten während der ECLS stehen und acht (17,8%) konnten mit ECLS gehen. Diese Ergebnisse zeigen, dass eine Mobilisation an der ECLS, durchaus möglich ist. Außerdem kam es bei keinem Patienten während der Mobilisation zu Komplikationen, wie akzidentelle Dislokationen von Kanülen oder gravierenden Kreislaufproblemen.

Physiotherapeutische Maßnahmen bei intubierten Patienten mit ECLS, sind sehr anspruchsvoll. An unserer Klinik führt ein interdisziplinäres Team aus Fachärzten, Pflegepersonal, Physiotherapeuten und Kardiotechnikern, eine individuelle, strukturierte und koordinierte Mobilisation durch. Von den 142 Patienten, die intubiert an der ECLS behandelt wurden, konnten nur 18 (12,7%) an die Bettkante und 2 (1,4%) in den Stand mobilisiert werden. Bei den restlichen 122 Patienten (85,9%) konnte keine Frühmobilisation durchgeführt werden. Wir vermuten, dass die hämodynamische Instabilität und die Sedierung der Patienten, um eine gute Tubustoleranz zu erreichen, die Mobilisation bei diesem Patientenkollektiv unmöglich machte.

4.5 Vergleich verschiedener Subgruppen hinsichtlich der Extubation und der nicht-invasiven Beatmung

Die Extubation von Patienten an der ECLS gilt heutzutage als sicher. So berichteten Sommer et al. 2014, eine retrospektive Studie mit 23 wachen ECLS

Patienten. Mohite et al. 2015, publizierten eine Studie, in der von 9 erfolgreichen Extubationen an der ECLS berichtet wurde. Bataillard et al. 2017, konnte in seiner retrospektiven Studie zeigen, dass es niedrige VAPs bei extubierten Patienten an der ECLS als bei intubierten Patienten an der ECLS gab. Zuletzt wurde von Ellouze et al. 2019 eine Studie publiziert, die 15 extubierte Patienten an der ECLS mit 42 Patienten, die nie extubiert wurden, verglich.

Alle diese Studien zeigen, dass die „*awake-ECLS*“ ein sicheres Verfahren ist. Eine geringere Inzidenz von VAPs könnte möglicherweise das Outcome weiter verbessern. Allerdings haben diese Studien Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, mit Patienten die nie extubiert wurden verglichen. Dementsprechend ist die Mortalität der nie extubierten Patienten höher.

Es bleibt aber noch unklar, ob es einen Unterschied gib, zwischen Patienten die an der ECLS extubiert werden und Patienten, die nach ECLS-Explantation extubiert werden.

Die vorliegende Arbeit untersucht explizit Patienten, die nach der Extubation nicht invasiv beatmet wurden. NIV-Therapie nach Extubation reduziert die Inzidenz von VAPs, die Dauer des Intensivaufenthalts und des Krankenhausaufenthalts, Mortalität und Dauer der invasiven Beatmung. Sie reduziert ebenfalls die Rate an Tracheotomien und Re-Intubationen (Burns KE et al. 2014).

Nach herzchirurgischen Eingriffen besteht für die Patienten ein hohes Risiko postoperative pulmonale Komplikationen, wie z.B. Atelektasen, Lungenödeme, Pneumonien und eine akute respiratorische Insuffizienz, zu entwickeln.

Diese Komplikationen führen zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und zu einer Erhöhung der Mortalität (Chiumello D et al. 2011). Die nicht invasive Beatmung dieser Patienten nach erfolgter Extubation könnte zur Reduktion der pulmonalen Komplikationen führen. Allerdings gibt es heutzutage noch keinen Konsens bezüglich der prophylaktischen Anwendung der nicht invasiven Beatmung nach kardiochirurgischen Eingriffen (Pieczkoski SM et al. 2017).

Alle unsere Patienten wurden nach Extubation mit intermittierender NIV-Therapie behandelt. Sowohl die 43 Patienten die an der ECLS extubiert wurden, als auch die 23 Patienten die nach der ECLS extubiert wurden. Damit könnten wir zeigen, dass NIV-Therapie bei ECLS Patienten durchaus möglich ist. Allerdings mussten 34,9% der Patienten die an der ECLS extubiert wurden, trotz NIV-Therapie re-intubiert werden. In den meisten Fällen fand die Re-Intubation in der ersten 24h nach der Extubation statt. Die muskuläre Erschöpfung der Patienten nach tagelangem Liegen auf der Intensivstation und zum Teil beginnenden pulmonalen Komplikationen nach Extubation, wie z.B. Lungenödem, könnten einer der Gründe für die Re-Intubationen sein.

In dieser Arbeit wurden diese zwei Gruppen, Extubation und NIV-Therapie an der ECLS (Gruppe 1) und Extubation und NIV-Therapie nach ECLS (Gruppe 2) systematisch untersucht, mit dem Ziel, mögliche Prädiktoren für das Outcome zu finden.

Das Patientenkollektiv dieser Subgruppen unterscheidet sich im Vergleich zu älteren veröffentlichten Studien. Die Gruppe 1 (43 Patienten) hatte durchaus mehr Patienten als in anderen Studien (15, 41 und 18 Patienten). Im Gegensatz dazu, hatte die Gruppe 2 (23 Patienten) deutlich weniger Patienten als in anderen Studien (42, 136 und 41 Patienten). Der Grund dafür ist, dass in anderen Studien nicht nur die Patienten, die erst nach ECLS Explantation extubiert worden sind einbezogen wurden, sondern auch die Patienten die nie extubiert wurden. Das erhöht dementsprechend die Anzahl an Patienten.

Die Dauer der ECLS Behandlung und der Aufenthalt auf der Intensivstation, zeigte sich in den verschiedenen Studien sehr variabel. In der Studie von Mohite et al. 2015, wurden die wachen Patienten $12,7 \pm 5,2$ Tage mit ECLS behandelt, und die nicht extubierten Patienten $7,3 \pm 4,2$ Tage. Der Aufenthalt auf der Intensivstation lag bei den wachen Patienten bei 22 Tagen, und bei den intubierten bei 18 Tagen. In der Studie von Batallaird et al. 2017, lag die ECLS Behandlung bei den extubierten Patienten bei 145 ± 84 Stunden ($6,04 \pm 3,5$ Tage) und 86 ± 95 Stunden ($3,58 \pm 3,95$ Tage) bei den nicht extubierten Patienten. Die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation wurde in dieser Studie

nicht untersucht. Eine Studie von Ellouze et al. 2019, berichtete von einer ECLS Behandlungsdauer von $7 \pm 3,1$ Tagen bei wachen Patienten und von $6 \pm 3,1$ Tage bei nicht extubierten Patienten. Der Aufenthalt auf der Intensivstation lag in dieser Studie bei $16 \pm 14,5$ Tage bei den wachen Patienten und bei $14 \pm 16,4$ Tage bei den nicht extubierten Patienten.

Alle diese Studien zeigen eine längere Behandlungsdauer und einen längeren Intensivaufenthalt bei „*awake-ECLS*“ im Vergleich zu den nicht extubierten Patienten. Das kann mehrere Gründe haben. So ist bei den Patienten, die nicht extubiert werden, die Mortalitätsrate höher. Viele dieser Patienten sterben innerhalb den ersten Tage nach ECLS Implantation.

In unserer Studie hatten die extubierten Patienten an der ECLS eine Behandlungsdauer von 11 Tagen (IQR 8-19) und einen ICU-Aufenthalt von 22 Tagen (IQR 14-41), und bei den extubierten Patienten nach ECLS-Explantation lag die ECLS Behandlungsdauer bei 10,48 Tagen (SD 5,59) und der ICU-Aufenthalt bei 35,7 Tagen (SD 20,61). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

4.5.1 Laborparameter

Im Moment der ECLS Implantation befindet sich der Körper in einem Schockzustand. Der Blutdruckabfall führt zu einer Ausschüttung von Katecholaminen mit resultierender Tachykardie und Vasokonstriktion der peripheren Gefäße.

Das Gleichgewicht zwischen O_2 -Verbrauch und O_2 -Angebot wird zerstört, und im Rahmen des anaeroben Stoffwechsels kommt es zu einer Laktatazidose. Hohe Laktatwerte zu diesem Zeitpunkt sind deswegen nicht überraschend. Bei beiden von uns untersuchten Gruppen war der Laktatspiegel bei ECLS Implantation erhöht. Bei den Patienten die an der ECLS extubiert und NIV therapiert wurden,

lag der Laktatwert bei 3,9mmol/l (IQR 1,9-7,1) und bei den Patienten, die erst nach ECLS Explantation extubiert wurden, lag das Laktat in der Aufnahme-BGA bei 7,08mmol/l (SD 3,97). Die Laktatwerte bei Mohite et al. 2015, stimmen weitestgehend mit unseren Ergebnissen überein. Es ist bekannt, dass sowohl hohe Serumlaktatwerte als auch zu hohe Blutzucker-Werte mit einer Reduktion der Überlebenswahrscheinlichkeit von Intensivpatienten assoziiert sind (Rhodes et al. 2015). Dies lässt die Überlegung zu, dass der Laktatspiegel bei ECLS Patienten, ebenfalls ein guter Prädiktor bezüglich Überlebenswahrscheinlichkeit und Extubation sein könnte.

4.5.2 ECLS und Beatmung

In den meisten Fällen, wird ein kardiogener Schock von anderen Organdysfunktionen, wie z.B. der respiratorischen Insuffizienz begleitet. Viele Patienten müssen deshalb vor der ECLS Implantation sediert, intubiert und beatmet werden. Patienten, die mechanisch reanimiert werden, werden unmittelbar notfallmäßig endotracheal intubiert. Die maschinelle Beatmung, die für diese Patienten lebenswichtig ist, bringt auch mögliche Komplikation mit sich. Neben Atemwegverletzungen und Hautreizungen durch die Verklebung des Tubus, kann die maschinelle Beatmung zu folgenden Komplikationen führen: Schädigung der Lunge durch Druck, VAP, Steigerung des Drucks im Brustkorb, Verminderung des venösen Rückstroms zum Herzen, Steigerung des Gefäßwiderstandes in der Lunge, Verminderung der Pumpleistung des Herzens und Steigerung des Hirndrucks. Diese Komplikationen gelten generell für alle intubierten Patienten, nicht nur bei Patienten mit ECLS. Allerdings kann die Beatmung unter ECLS die venöse Vorlast und das Herzzeitvolumen reduzieren und das wiederum kann das Weaning von der ECLS erschweren. Diese Kenntnisse über die Beatmung haben zur Folge, dass die Patienten so kurz wie möglich, aber so lang wie nötig beatmet werden sollten.

In unserer Studie wurden die Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, im Durchschnitt 259 Stunden beatmet. Andere Studien berichten über 120±100.4

Stunden (Ellouze et al. 2019) und 89 ± 103 Stunden (Bataillard et al. 2017) bei Patienten die ebenfalls an der ECLS extubiert wurden. Die Patienten die erst nach ECLS Explantation extubiert worden sind, wurden im Durchschnitt 515 Stunden beatmet. Die vorherigen Studien, berichteten bei den nicht extubierten Patienten über 288 ± 381.6 Stunden (Ellouze et al. 2019) und 141 ± 176 Stunden (Bataillard et al. 2017) Beatmungszeit.

Unsere Daten und die von Ellouze et al. 2019 und die von Bataillard et al. 2017, zeigten signifikant kürzere Beatmungszeiten bei den Patienten, die an der ECLS extubiert wurden im Vergleich zu den Patienten, die erst nach ECLS Explantation extubiert wurden.

Die Beatmungszeiten der Patienten in unserer Studie, sind in beiden Gruppen höher als in den vorherigen Studien. Da unsere Patienten längere ICU-Aufenthalte und eine längere ECLS-Behandlungsdauer hatten als die Patienten in den vorherigen Studien, war das aber zu erwarten.

In den ersten 24h nach Extubation, wurde ein Röntgen-Thorax durchgeführt, um den Verlauf der Lunge nach Extubation zu beurteilen. Interessanterweise konnten deutliche Unterschiede bei den Stauungszeichen, zwischen beiden Gruppen erkannt werden. 11,9% der Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, entwickelten nach Extubation Stauungszeichen und 39,13% der Patienten entwickelten Stauungszeichen, die erst nach ECLS Explantation extubiert wurden (p-Value 0,011). Die pulmonale Stauung oder Lungenödeme treten i.d.R. aufgrund einer Linksherzinsuffizienz auf. Es kommt zu einem Rückstau von Blut im linken Vorhof bis in die pulmonalen Venen, welches letztendlich zu einem Austreten von Plasma aus den pulmonalen Gefäßen in die Alveolen führen kann. Leider liegen uns keine hämodynamischen oder echokardiographischen Daten für unsere Patienten vor, um dies zu bestätigen.

Lungenödeme werden als eine der häufigsten pulmonalen Komplikationen beim wachen Patienten an der ECLS (Sommer W et al. 2015, Bataillard et al. 2017) beschrieben. Allerdings konnten wir in dieser Studie zeigen, dass extubierte Patienten an der ECLS weniger Stauungszeichen im Röntgen Thorax

entwickelten, als die extubierten Patienten ohne ECLS. Dank der ECLS, bleibt der linke Vorhof entlastet und die Stauungszeichen kommen seltener vor als bei den Patienten ohne ECLS.

Die Spontanatmung ist in vielerlei Hinsicht von Vorteil, da das Zwerchfell aktiv bewegt wird, was zu einem besseren Ventilation-Perfusion-Verhältnis führt. Der aktive Muskeltonus gewährleistet eine gute funktionelle Residualkapazität und die Patienten können bei den physiotherapeutischen Maßnahmen mitarbeiten. Die Atemtherapie bei den Intensivpatienten ist sehr wichtig. Es verbessert die Atemmuskelfunktion, fördert die Bewegung, verbessert die Durchblutung und reduziert dadurch die Inzidenz von Dekubiti.

4.5.3 Re-Intubation und Tracheotomie

Die Re-Intubationen bei respiratorischer Insuffizienz, zeigten sich in beiden Gruppen gleich hoch. 34,9% der Patienten die an der ECLS extubiert wurden, benötigten im Verlauf eine Re-Intubation und 39,1% der Patienten nach Extubation und NIV-Therapie nach Beendigung der ECLS-Therapie. Bis jetzt gibt es keine Studien mit der wir unsere Daten vergleichen können.

In der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS“ konnte fast die Hälfte (47,8%) der Patienten erfolgreich extubiert werden. In Gegensatz dazu, konnten nur 23,3% der Patienten von der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“, problemlos extubiert werden. Diesen Unterschied kann man allerdings gut erklären. Die Patienten an der ECLS, müssen sich mehreren Operationen in Vollnarkose unterziehen, so dass diese Patienten häufig re-intubiert werden mussten, allerdings nicht aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz. Interessant ist jedoch, dass die Patienten, die wegen eines Re-Eingriffes intubiert werden mussten, allesamt problemlos wieder extubiert werden konnten.

Bei Langzeitbeatmung und schwierigem Weaning, stellt sich die Indikation für eine Tracheotomie. Eine Besonderheit bei der Tracheotomie unter ECLS, ist die mögliche Akutblutung, da die Patienten vollheparinisiert sind. In unserer Studie,

wurden 11,6% der Patienten, die an der ECLS extubiert wurden, tracheotomiert und 30,4% der Patienten, die erst nach ECLS Explantation extubiert wurden, mussten tracheotomiert werden. In der zweiten Gruppe waren die Tracheotomien fast dreifach häufiger als in der ersten Gruppe.

4.5.4 Pulmonale Komplikationen während des Aufenthalts auf der Intensivstation

Zu den häufigsten Komplikationen bei Patienten nach einer Woche Intensivaufenthalt zählen pulmonale Komplikationen, insbesondere nach thorakoabdominellen und gastrointestinalen Eingriffen (Hofer S et al. 2006). Die wichtigsten postoperativen pulmonalen Komplikationen sind Lungenödeme, Atelektasen, Pneumonien, Hypoventilation und Aspiration. Im Rahmen einer ECLS-Behandlung spielen die pulmonalen Blutungen auch eine sehr wichtige Rolle. Aufgrund der Grunderkrankung unserer Patienten, kann es trotz oder gerade wegen Antikoagulation und Heparin-Beschichtung der ECLS Systeme zu thromboembolischen Ereignissen und Blutungen kommen. Ist das Verhältnis zwischen Antikoagulation und Koagulation nicht ausbalanciert, dann kommt es in den meisten Fällen zu unkontrollierten Blutungen.

In unserer Studie, wurden bei 7% der Patienten der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie an der ECLS“ pulmonale Blutungen festgestellt und bei der Gruppe „Extubation und NIV-Therapie nach ECLS“ bei 30,4% der Patienten. Vorherige Studien haben über Blutungen an der ECLS berichtet, allerdings nicht speziell über pulmonale Blutungen.

Hinsichtlich des Auftretens von Pneumonien, zeigte sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten die an der ECLS extubiert wurden und die Patienten die nach der Beendigung der ECLS extubiert wurden.

Allerdings wurde von anderen Autoren über niedrigere Pneumonieraten bei extubierten Patienten an der ECLS berichtet (Bataillard et al. 2017, Ellouze et al.

2019). Diese Autoren verglichen allerdings die extubierten Patienten an der ECLS mit Patienten, die nie extubiert wurden.

4.6 Mortalität

Die Mortalität bei ECLS Patienten ist heutzutage immer noch sehr hoch. Laut ELSO Register 2019 liegt die Überlebensrate bei Erwachsenen nach ECLS-Behandlung aufgrund eines kardialen Ereignisses bei 43% (Mortalität 57%). Die Überlebensrate bei Erwachsenen nach ECLS-Behandlung aufgrund einer Reanimation (eCPR) liegt bei 29% (Mortalität 71%). Bataillard et al. 2017, berichtete über eine Mortalität von 62%. Pozzi M et al. 2019, untersuchte Patienten an der ECLS nach kardiochirurgischen Eingriffen über einen längeren Zeitraum, nämlich 2007 bis 2017, und konnte eine „*survival to hospital discharge*“ von 38,9% feststellen.

Die Mortalitätsrate bei unseren Patienten stimmt mit den Daten der ELSO überein (Mortalität bei unseren Patienten 54%, Mortalität laut ELSO 57%). Die Daten von Bataillard et al. stammen von Patienten, die in den Jahren 2008 bis 2011 behandelt wurden. Da sich die ECLS Therapie von Jahr zu Jahr verbessert, sind diese Ergebnisse möglicherweise nicht mehr mit den heutigen Therapien und den hierfür modernen ECLS Systemen vergleichbar.

Die Suche nach Prädiktoren für die Mortalität bei diesem Patientenkollektiv, gestaltete sich aufgrund der Komplexität der Krankheitsbilder und des Krankheitsverlaufes schwierig. Eines der Ziele unserer Studie war es deshalb, Parameter zu identifizieren, die mit dem Outcome assoziiert sind. Unabhängig von dem Zeitpunkt der Extubation, konnten wir statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen finden.

4.6.1 Mortalität, biometrische Parameter und pulmonale Vorerkrankungen

Als Erstes wurden die biometrischen Parameter und die pulmonalen Vorerkrankungen verglichen. Das Alter und der BMI zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich der Mortalität. Verstorbene Patienten waren im Schnitt älter und hatten einen höheren BMI. Bezüglich des Alters sind sich die meisten Studien einig. De Waha S et al. 2017, untersuchte Patienten mit einem kardiogenen Schock, die mittels ECLS behandelt wurden, und wies höhere Mortalitätsraten bei Patienten über 60 Jahren nach. Lorruso et al. 2017, konnte diese Ergebnisse bestätigen. Sie zeigten eine höhere „*in-hospital mortality*“ bei Patienten über 70 Jahren, die bei einem kardiogenen Schock eine ECLS Therapie benötigten.

Alle anderen untersuchten Parameter (Geschlecht, COPD, OSAS, Nikotinkonsum und andere pulmonale Vorerkrankungen) scheinen nicht mit der Mortalität verknüpft zu sein. Das Geschlecht wird häufig als ein Prädiktor angesehen, da eine ECLS Therapie eher bei Männern als bei Frauen zum Einsatz kommt. In unserer Studie waren 73,6% Männer und 26,4% Frauen. Allerdings konnten wir bezüglich der Mortalität keine Unterschiede zwischen Männern und Frauen nachweisen.

4.6.2 Mortalität und ICU-Aufenthalt und ECLS Therapiedauer

Der Aufenthalt auf der ICU lag bei den Überlebenden bei durchschnittlich 27,5 Tagen (IQR 17-44) und bei den Verstorbenen bei 9 Tagen (IQR 1-16,25, p-Value 0.029). Das kann man sich folgendermaßen erklären. Die Überlebenden brauchten länger um sich zu erholen, und mussten dementsprechend die Intensivbehandlung länger in Anspruch nehmen. Die Verstorbenen litten früher an Komplikationen und starben dementsprechend schneller.

Die Überlebenden wurden für 11 Tage (IQR 7-15,25) mit einer ECLS unterstützt, und die Verstorbenen wurden 6 Tage (IQR 1-12) auf diese Art versorgt.

Eine mögliche Erklärung, ist die Frühsterblichkeit der Patienten an der ECLS. Die Patienten, die eine ECLS Unterstützung brauchen sind schwer krank, mehrere Organsysteme sind betroffen. Wenn die ersten Tage der ECLS Therapie überlebt werden und es zu einer Stabilisierung kommt, benötigen Patienten mit ECLS Unterstützung noch eine lange Zeit bis die Intensivtherapie beendet ist.

4.6.3 Mortalität und eCPR

Die Durchführung einer eCPR ist immer noch sehr umstritten, und es gibt noch keinen standardisierten Algorithmus, der eine Indikationsstellung festlegt (Michels G et al. 2018). Allerdings stimmen die meisten Autoren mit den folgenden Entscheidungskriterien überein: beobachteter Kreislaufstillstand, vermutete kardiale Genese, insbesondere defibrillierbarer initialer Herzrhythmus und durchgehend hochwertige Wiederbelebungsmaßnahmen. Als Kontraindikationen gelten unter anderem, unbeobachteter Herzkreislaufstillstand, über 20min Reanimation mit Asystolie, schwere Komorbiditäten und Kontraindikationen zur Vollantikoagulation (Michels G et al. 2018).

Die Asystolie als Kontraindikation für eCPR wurde auch bei anderen Autoren beschrieben. Eine Studie von Pozzi M et al. 2015, untersuchte zwischen den Jahren 2010 und 2014, 68 Patienten nach „*out-of-hospital*“ eCPR. Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, 1. defibrillierbarer Herzrhythmus und 2. nicht defibrillierbarer Herzrhythmus. In dieser Studie, überlebten 30% der Patienten aus der Gruppe „defibrillierbarer Herzrhythmus“ jedoch keiner der Patienten mit „nicht defibrillierbarem Herzrhythmus“.

Eine Studie von Ouweneel DM et al. 2016, konnte eine um 13% verbesserte Überlebenschance nach 30 Tagen und ein besseres neurologisches Outcome bei den eCPR Patienten im Vergleich zur konventionellen Reanimation feststellen.

In unserer Studie, überlebten von insgesamt 53 Patienten nach eCPR, 17 Patienten (entspricht 32%). Diese Ergebnisse stimmen überein mit den Daten des ELSO Registry Report 2019 (eCPR „*Survived to DC or Transfer*“ 29%).

Nach eCPR war der zweite Mortalitätsgrund der kardiogene Schock bei Myokardinfarkt (17,9%) und der LCOS postoperativ (17,9%). Der kardiogene Schock ist die häufigste Todesursache bei STEMI (Ouweneel DM et al. 2016) und der LCOS ist eine der häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen, mit einer Inzidenz von 16%, 14,7% und 13,5% (Bianco AC et al. 2005, Sá MP et al. 2012 und Ding W et al. 2015). Die Mortalität bei LCOS nach herzchirurgischen Eingriffen zeigt sich bei Bianco und Sá ähnlich, mit 54,2% und 52,8%. Ding W et al. 2015 zeigte eine Mortalität von 25,4%. In unserer Studie, bekamen 32 Patienten eine ECLS nach LCOS und davon verstarben 14 Patienten (43,75%).

In unserer Studie zeigte sich als häufigste ECLS Indikation die Reanimation, aufgrund dessen war es auch zu erwarten, dass die Reanimation ebenso der häufigste Mortalitätsgrund sein würde.

4.6.4 Mortalität und Laborparameter bei ECLS-Implantation

Zu Beginn der ECLS Therapie, befinden sich die Patienten unter einem schweren kardiogenen Schock. Die Minderung der Organperfusion, aufgrund der reduzierten Herzpumpfunktion kann zu einem Multiorganversagen führen. Erhöhte Laktatwerte im Blut sind ein Zeichen für Minderperfusion, Hypoxie, Vasokonstriktion und für einen anaeroben Metabolismus.

Laktatwerte dienen mittlerweile sowohl als diagnostisches Kriterium als auch als prognostischer Biomarker bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. bei Sepsis (Arnold RC et al. 2009), Trauma (Régnier MA et al. 2012) und ECLS Therapie (Jouffrouy R et al. 2014 und 2019).

Jouffroy et al. 2014 untersuchte 15 Patienten zwischen 2011 und 2013. Die Patienten litten unter einem Herzkreislaufstillstand und wurden mit einer ECLS behandelt. Das Ziel dieser Studie war, die Laktatwerte und die Base Excess (BE) alle 3 Stunden nach ECLS Implantation zu messen, um eine mögliche Verbindung zwischen diesen Parametern, dem Multiorganversagen und der Mortalität zu finden. Diese Studie konnte bei Patienten mit $BE < -10 \text{ mmol/l}$ und Laktatwerten $> 12 \text{ mmol/l}$ nach 3 Stunden ECLS Implantation eine Mortalität von 100% aufzeigen. Diese Parameter konnten bei der Entscheidung, ob die ECLS Therapie weiter sinnvoll ist oder ob die Therapie beendet werden soll, helfen. Diese Studie hatte allerdings nur 15 Patienten. Derselbe Autor, publizierte 2019 eine ähnliche Studie (Jouffroy et al. 2019), mit 66 Patienten. Wie in der Studie aus dem Jahr 2014, konnte Jouffroy et al. zeigen, dass hohe Laktatwerte und niedrigere Laktat Clearance nach 3 Stunden ECLS, bei Patienten, die mit einem ECLS nach Herzkreislaufstillstand behandelt wurden, mit einer höheren Mortalitätsrate verknüpft ist.

In unserer Studie wurden auch die Laktatwerte zu Beginn der ECLS-Therapie gemessen. Wir konnten zeigen, dass höhere Laktatwerte zu Beginn der Behandlung mit ECLS mit einer höheren Mortalität verknüpft sind. Die Laktatwerte bei den Verstorbenen lag bei 8.4 mmol/l (IQR 5,17-13,95) und bei den Überlebenden bei 4.74 mmol/l (IQR 2.15-9.5, $p\text{-Value} < 0,000$). Diese Ergebnisse stimmen überein mit vorausgehenden Studien. Autoren wie Jouffroy R et al. 2019, Demondion P et al. 2014 und Wengenmayer et al. 2019 berichten von höheren Laktatwerten als Prädiktor für Mortalität bei ECLS Patienten.

Während einem Schock ist es lebenswichtig, die Hypoxie der Organe, aufgrund der Minderperfusion, zu verhindern.

Ziel der Therapie ist, die Organe mit genügend Sauerstoff zu versorgen, und dafür sind folgenden Maßnahmen nötig: Zielwerte des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) $50\text{-}60 \text{ mmHg}$, Sauerstoffangebot erhöhen (über die ECLS oder der Beatmung) und die Hämoglobinwerte im Normbereich anstreben. Sowohl J et al. publizierte 2018 eine Studie mit dem Ziel, eine Bewertung der Beziehung zwischen Hämatokrit und Krankenhausmortalität bei ECLS Patienten

vorzunehmen. Da eine Vielzahl von Faktoren die Therapie beeinflusste, konnte keine eindeutige Beziehung zwischen Hämatokrit und Mortalität gefunden werden. Die Indikation zur Transfusion sollte von Fall zu Fall wiederholt, neu bewertet und angepasst werden. In unserer Studie konnten wir signifikante Unterschiede zwischen den Hämoglobinwerten zu Beginn der ECLS und der Mortalität feststellen. Bei den Verstorbenen konnten wir niedrigere Hb-Werte messen als bei den Überlebenden. Der Einfluss niedriger Hämoglobinwerte auf das Outcome nach ECLS Therapie sollte deshalb weiter untersucht werden.

4.6.5 Mortalität und Beatmung

Wir konnten in dieser Studie zeigen, dass die Überlebenden nach ECLS, einen längeren Aufenthalt auf der ICU und längere ECLS Behandlungstage benötigten als die Verstorbenen. Deswegen ist es zu erwarten, dass die Beatmungszeiten bei den Überlebenden ebenfalls größer sind als bei den Gestorbenen.

Von den 43 Patienten die an der ECLS extubiert wurden, starben 5 Patienten (11,6%) und von den 23 Patienten die nach ECLS Explantation extubiert wurden, starben 4 Patienten (17,3%). Es muss in Folgestudien geklärt werden ob diese Therapie (Extubation) das Outcome verbessern kann oder nicht.

5 Zusammenfassung

Unsere Studie konnte innerhalb des Studienzeitraumes von zwei Jahren, eine große Patientenkohorte von 144 Patienten zusammenstellen. Ziel war es Patienten, die eine ECLS Therapie benötigten, dahingehend zu untersuchen, ob eine frühzeitige Extubation mit NIV-Therapie und Frühmobilisation an der ECLS einen Outcome Vorteil gegenüber intubierten und beatmeten Patienten an der ECLS bringt.

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist heutzutage ein etabliertes intensivmedizinisches Verfahren zur Therapie von Patienten mit schweren Lungen- und/oder Herz-Kreislaufversagen, allerdings ist die Mortalitätsrate dieses Patientenkollektivs noch sehr hoch. Viele Patienten überleben die ersten 24 Stunden nicht. Nach Stabilisierung der Kreislauf- und Organfunktionen, können diese Patienten von der Beatmung entwöhnt werden und noch während der ECLS Therapie extubiert werden. In der Literatur finden sich einige Studien die die „awake-ECLS“ als ein sicheres und durchaus vorteilhaftes Verfahren beschreiben. Wir konnten in dieser Studie diese Aussagen bestätigen. Von 144 Patienten, konnten in unserer Studie 29,9% an der ECLS extubiert werden. Nach Extubation wurde bei allen Patienten mit einer NIV-Therapie begonnen. Die NIV-Therapie an der ECLS gestaltet sich problemlos, allerdings wurde dadurch der Aufenthalt auf der Intensivstation nicht verkürzt.

Die Spontanatmung ist in vielerlei Hinsicht von Vorteil, da das Zwerchfell sich aktiv bewegt. Der aktive Muskeltonus führt zu einer besseren funktionellen Residualkapazität und zu einem besseren Ventilation-Perfusion-Verhältnis. Physiotherapeutische Maßnahmen können bei wachen Patienten besser durchgeführt werden. Von unseren 43 „awake-ECLS“ Patienten, wurde nur bei 24,4% keine Physiotherapie durchgeführt. Alle anderen konnten auf die eine oder andere Weise (Bettkante, Rollstuhl, stehen oder gehen) mobilisiert werden.

Trotz NIV-Therapie und Physiotherapie mussten 34,9% der „awake-ECLS“ Patienten bei respiratorischer Insuffizienz re-intubiert. Diese Prozentzahlen sind

aber immer noch niedriger als bei den Patienten die erst nach ECLS Explantation extubiert wurden.

Ein zweiter wichtiger Aspekt unserer Arbeit war, mögliche Zusammenhänge zwischen der Patientenpopulation und der Mortalität an der ECLS zu untersuchen. Die Gesamtüberlebensrate betrug 46%. Die Überlebenden waren statistisch signifikant jünger und hatten einen niedrigeren BMI.

Der Laktatwert ist ein bekannter Prädiktor für Mortalität bei vielen Krankheitsbildern, z.B. Sepsis, Trauma und ECLS. In unserer Studie, wiesen zu Beginn der ECLS Therapie, die Überlebenden niedrigere Laktatwerte auf, als die Verstorbenen.

Die bisherige Fachliteratur, unsere Daten und zukünftige Studien haben als Ziel, die Entwicklung der ECLS Therapie besser zu verstehen. Diese Daten helfen die Indikationen der ECLS enger zu fassen, die Extubation bei bestimmten Patienten zu forcieren und die Therapie rechtzeitig zu beenden, damit unnötige lebensverlängernde Maßnahmen vermieden werden können. Die Anwendung der ECLS Therapie bleibt in vielerlei Hinsicht noch nicht vollumfassend untersucht, wird aber zunehmend besser verstanden.

6 Studienbeschränkungen

Diese retrospektive Studie beschreibt nur die Erfahrungen in unserem Zentrum. Da die Patienten nicht zufällig einer Behandlungsgruppe zugeordnet wurden, können wir nur über die Machbarkeit dieser Technik berichten und weitere Forschungen auf diesem Gebiet fördern.

Des Weiteren berichten wir über ein reales Patientenkollektiv, das kardiogene Schocks erlitten hat. Der schwere kardiogene Schock führte letztendlich zur Entscheidung, eine va-ECLS zu implantieren. Aufgrund der Heterogenität der Grunderkrankung der Patienten, kann diese Arbeit keinen abschließenden Überblick über das Thema Extubation und NIV-Therapie an der ECLS und ihrer möglichen Vorteile bieten. Die Bewertung von einzelnen Subgruppen (z.B. eCPR oder LCOS nach Operationen) könnte aber von Vorteil sein.

Zuletzt konnten wir keine 30-Tage-Mortalität erheben, da viele Patienten nach ECLS Explantation in andere Krankenhäuser bzw. in Rehabilitationszentren verlegt wurden.

7 Literatur

1. Antonucci E, Lamanna I, Fagnoul D, Vincent JL, De Backer D, Silvio Taccone F. The Impact of Renal Failure and Renal Replacement Therapy on Outcome During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy. *Artif Organs*. 2016 Aug; 40(8):746-54.
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20; 307(23):2526-33.
3. Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, Schorr C, Pope J, Casner E, Parrillo JE, Dellinger RP, Trzeciak S. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis. *Shock*. 2009 Jul;32(1):35-9.
4. AWMF, Angemeldetes Leitlinienvorhaben. Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. Registernummer 011 – 02.1
5. Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *Asaio J*. 2005; 51(5): 487–489.
6. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*. 1976; 22:80-93
7. Bartlett RH, Andrews AF, Toomasian JM, Haiduc NJ, Gazzaniga AB. Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: forty-five cases. *Surgery*. 1982; 92(2):425-33.
8. Bataillard A, Hebrard A, Gaide-Chevronnay L, Martin C, Durand M, Albaladejo P, Payen JF. Extubation in patients undergoing extracorporeal life support. *Int J Artif Organs*. 2017 Nov 24; 40(12):696-700.
9. Bianco AC, Timerman A, Paes AT, Gun C, Ramos RF, Freire RB, Vela CN, Fagundes Junior AA, Martins LC, Piegas LS. Prospective risk analysis in patients submitted to myocardial revascularization surgery. *Arq Bras Cardiol*. 2005 Oct; 85(4):254-61.
10. Bonicolini E, Martucci G, Simons J, Raffa GM, Spina C, Coco VL, Arcadipane A, Pilato M, Lorusso R. Limb ischemia in peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a narrative review of incidence, prevention, monitoring, and treatment. *Crit Care*. 2019 Jul 30; 23(1):266.

11. Brower RG. Consequences of bed rest. *Crit Care Med.* 2009 Oct; 37(10 Suppl):S422-8.
12. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK – Langfas-sung, 5. Auflage. Version 1. 2019.
13. Burns KE, Meade MO, Premji A, Adhikari NK. Noninvasive ventilation as a weaning strategy for mechanical ventilation in adults with respiratory failure: a Cochrane systematic review. *CMAJ.* 2014 Feb 18; 186(3): E112-22.
14. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, Chen WJ, Huang SC, Chi NH, Wang CH, Chen LC, Tsai PR, Wang SS, Hwang JJ, Lin FY. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet.* 2008 Aug 16; 372(9638):554-61.
15. Chiumello D, Chevillard G, Gregoretti C. Non-invasive ventilation in postoperative patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011 Jun; 37(6):918-29.
16. Crotti S, Bottino N and Spinelli E. Spontaneous breathing during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018; 10:661-669.
17. Crotti S, Bottino N, Ruggeri GM, Spinelli E, Tubiolo D, Lissoni A, Protti A, Gattinoni L. Spontaneous Breathing during Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Failure. *Anesthesiology.* 2017 Apr; 126(4):678-687.
18. Crow S, Fischer AC, Schears RM: Extracorporeal life support: utilization, cost, controversy, and ethics of trying to save lives. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009; 13(3):183-91.
19. de Asua I und Rosenberg A. On the right side of the heart: Medical and mechanical support of the failing right ventricle. *J Intensive Care Soc.* 2017 May;18(2):113-120.
20. de Waha S, Graf T, Desch S, Fuernau G, Eitel I, Pöss J, Jobs A, Stiermaier T, Ledwoch J, Wiedau A, Lurz P, Schuler G, Thiele H. Outcome of elderly undergoing extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock. *Clin Res Cardiol.* 2017 May;106(5):379-385.
21. Dembinski R und Rossaint R. Ventilatorassoziierte Pneumonie. *Anaesthesist.* 2008; 57: 825–842.

22. Demondion P, Fournel L, Golmard JL, Niculescu M, Pavie A, Leprince P. Predictors of 30-day mortality and outcome in cases of myocardial infarction with cardiogenic shock treated by extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014 Jan; 45(1):47-54.
23. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK). S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“. Registernummer 019 – 013, Stand: 28.02.2019.
24. Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. <http://www.dgfk.de>
25. DGA, Deutschen Gesellschaft für Angiologie – Gesellschaft für Gefäßmedizin e. V. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie – Pocket-Version – 2017.
26. DGAI, Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin. S3-Leitlinie „Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz“. 1. Auflage, Langversion, Stand 04.12.2017.
27. Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J.* 2015; 56(2):144-9.
28. Eckel N, Li Y, Kuxhaus O, Stefan N, Hu FB, Schulze MB. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep; 6(9):714-724.
29. ECLS Registry Report International Summary. January, 2017. <https://www.else.org/Portals/0/Files/Reports/2017/International%20Summary%20January%202017.pdf>
30. ECLS Registry Report International Summary. July, 2020. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
31. Ellouze O, Lamirel J, Perrot J, Missaoui A, Daily T, Aho S, Petrosyan A, Guinot PG, Bouchot O, Bouhemad B. Extubation of patients undergoing extracorporeal life support. A retrospective study. *Perfusion.* 2019 Jan;34(1):50-57.
32. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Extracorporeal Life Support Organization, Version 1.4 August 2017 Ann Arbor, MI, USA
33. ELSO Registry Data Definiton 2/1/2018. <https://www.else.org/Portals/0/Files/PDF/ELSO%20Database%20Definitons%202018-2-1.pdf>

34. Fichtner F, Moerer O, Weber-Carstens S, Nothacker M, Kaisers U, Laudi S; Guideline group. Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations for Choosing Modes and Setting Parameters of Mechanical Ventilation. *Respiration*. 2019; 98(4):357-372.
35. Froese AB, Bryan AC. Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man. *Anesthesiology*. 1974 Sep; 41(3):242-55.
36. Gaier MT. Was ist Physiotherapie in der Intensivmedizin? *Intensivmed*. 2010. DOI 10.1007/s00390-009-0126-0
37. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, Charpie JR, Hirsch JC. Vasoactive-inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(2):234–238.
38. Geldner G und Alscher MD. Handbuch extrakorporale Organunterstützung. Elsevier GmbH, Deutschland. 1. Auflage 2019.
39. Gupta R, Ammari Z, Dasa O, Ruzieh M, Burlen JJ, Shunnar KM, Nguyen HT, Xie Y, Brewster P, Chen T, Aronow HD, Cooper CJ. Long-term mortality after massive, submassive, and low-risk pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2019 Dec 17:1358863X19886374.
40. Hajjar LA, Teboul JL. Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock: State of the Art. *Crit Care*. 2019 Mar 9; 23 (1):76.
41. Hayanga JWA, Chan EG, Musgrove K, Leung A, Shigemura N, Hayanga HK. Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Perioperative Care of the Lung Transplant Patient. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2020 Jan 2:1089253219896123.
42. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1985 Mar; 62(3):247-54.
43. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D and Slutsky AS. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003 Feb 20; 348(8):683-93.
44. Ittrich H, Bockhorn M, Klose H and Simon M. The diagnosis and treatment of hemoptysis. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114: 371–81.

45. Jouffroy R, Lamhaut L, Guyard A, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagrón C, Bourgoïn W, Orsini JP, An K, Jouven X, Spaulding C, Carli P. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients treated by extra corporeal life support after out hospital cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Resuscitation*. 2014 Dec;85(12):1764-8.
46. Jouffroy R, Saade A, Philippe P, Carli P, Vivien B. Prognostic Value of Blood Lactate and Lactate Clearance in Refractory Cardiac Arrest Treated by Extracorporeal Life Support. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2019 Feb; 47(1):48-54.
47. Kalanuria AA, Ziai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2014 Mar 18; 18(2):208.
48. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016. 42(5):889-896.
49. Klapdor B and Ewig S. Ventilator-assoziierte Pneumonie. *Dtsch med Wochenschr*. 2014; 139(06): 251-254.
50. Klüß C. Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) und Extrakorporales Life Support System (ECLS). *Arbeitsgemeinschaft für Intensivpflege*. 2012; Nr. 4:26-30.
51. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R and Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007 Apr 25; 297(16):1772-4.
52. Langer T, Santini A, Bottino N, Crotti S, Batchinsky AI, Pesenti A, Gattinoni L. "Awake" extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): pathophysiology, technical considerations, and clinical pioneering. *Crit Care*. 2016 Jun 30;20(1):150. doi: 10.1186/s13054-016-1329-y. Review.
53. Lante W and Markewitz A. Therapie des low-cardiac-output-Syndroms nach herzchirurgischen Operationen. *Z Herz- Thorax- Gefäßschir*. 2011. 25:159-168.
54. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Mendiratta P, Prodhon P, Rycus P, MacLaren G, Brogan TV, Chen YS, Maessen J, Hou X, Thiagarajan RR. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jul;104(1):62-69.
55. Lotz C, Müllenbach RM. Extracorporeal membrane oxygenation. *Anästhesiologie Intensivmedizin* 2018; 59:316-325.

56. McGugan PL. The Role of Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postcardiotomy Cardiogenic Shock. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2019 Sep; 31(3):419-436.
57. Meuwese CL, Ramjankhan FZ, Braithwaite SA, deJonge N, deJong M, Buijsrogge MP, Janssen JGD, Klöpping C, Kirkels JH, Donker DW. Extracorporeal life support in cardiogenic shock: indications and management in current practice. *Neth Heart J.* 2018, 26:58–66
58. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, Dohmen C, Böttiger BW, Bauersachs J, Markewitz A, Bauer A, Gräsner JT, Pfister R, Ghanem A, Busch HJ, Kreimeier U, Beckmann A, Fischer M, Kill C, Janssens U, Kluge S, Born F, Hoffmeister HM, Preusch M, Boeken U, Riessen R and Thiele H. Empfehlungen zur extra-korporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR) Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI und GRC. *Kardiologe.* 2018, 12: 332.
59. Mohite PN, Kaul S, Sabashnikov A, Rashid N, Fatullayev J, Zych B, Popov AF, Maunz O, Patil NP, Garcia-Saez D, DeRobertis F, Bahrami T, Amrani M, Banner NR, Simon AR. Extracorporeal life support in patients with refractory cardiogenic shock: keep them awake. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015 Jun; 20(6):755-60.
60. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, Ross A, Anderson L, Baker S, Sanchez M, Penley L, Howard A, Dixon L, Leach S, Small R, Hite RD and Haponik E. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2008 Aug; 36(8):2238-43.
61. Muellenbach RM, Belohlavek J, Lorusso R, Lotz C, Müller T. Monitoring of oxygen supply and demand during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2015 Sep; 41(9):1733.
62. O'Malley TJ, Choi JH, Maynes EJ, Wood CT, D'Antonio ND, Mellado M, West FM, Galanis T, Gonsalves CF, Marhefka GD, Awsare BK, Merli GJ, Tchantchaleishvili V. Outcomes of extracorporeal life support for the treatment of acute massive pulmonary embolism: A systematic review. *Resuscitation.* 2020 Jan 1; 146:132-137.
63. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, Ware JH, Lillehei CW, Parad RB and Epstein MF. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study. *Pediatrics.* 1989 Dec; 84(6):957-63.
64. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol BAJM and Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and

- cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2016 42(12):1922–1934.
65. Pan Y, Yan J, Jiang Z, Luo J, Zhang J, Yang K. Incidence, risk factors, and cumulative risk of delirium among ICU patients: A case-control study. *Int J Nurs Sci.* 2019 Jun 2; 6(3):247-251.
66. Park SJ, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Outcomes of extracorporeal life support for low cardiac output syndrome after major cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jan; 147(1):283-9.
67. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Oct 17; 374 (9698):1351-63.
68. Pieczkoski SM, Margarites AGF, Sbruzzi G. Noninvasive Ventilation During Immediate Postoperative Period in Cardiac Surgery Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017 Jul-Aug; 32(4):301-311.
69. Pozzi M, Alvau F, Armoiry X, Grinberg D, Hugon-Vallet E, Koffel C, Portran P, Scollo G, Fellahi JL, Obadia JF. Outcomes after extracorporeal life support for postcardiotomy cardiogenic shock. *J Card Surg.* 2019 Feb; 34(2):74-81.
70. Pozzi M, Armoiry X, Achana F, Koffel C, Pavlakovic I, Lavigne F, Fellahi JL, Obadia JF. Extracorporeal Life Support for Refractory Cardiac Arrest: A 10-Year Comparative Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2019 Mar; 107(3):809-816.
71. Pozzi M, Koffel C, Armoiry X, Pavlakovic I, Neidecker J, Prieur C, Bonnefoy E, Robin J, Obadia JF. Extracorporeal life support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: Should we still fight for? A single-centre, 5-year experience. *Int J Cardiol.* 2016 Feb 1; 204:70-6.
72. Rashkind WJ, Freeman A, Klein D, Tort RW. Evaluation of a disposable plastic, low volume, pumpless oxygenator as a lung substitute. *The journal of pediatrics.* 1965:94-102.
73. Régnier MA1, Raux M, Le Manach Y, Asencio Y, Gaillard J, Devilliers C, Langeron O, Riou B. Prognostic significance of blood lactate and lactate clearance in trauma patients. *Anesthesiology.* 2012 Dec; 117(6):1276-88.
74. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, Divatia J, Du B, Evans L, Ferrer R, Girardis M, Koulenti D, Machado F, Simpson SQ, Tan CC, Wittebole X, Levy M. The Surviving Sepsis

- Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015 Sep; 41(9):1620-1628.
75. Rossaint R, Werner C, Zwißler B. Die Anästhesiologie. 4.Auflage. Springer. 2019.
 76. Sá MP, Nogueira JR, Ferraz PE, Figueiredo OJ, Cavalcante WC, Cavalcante TC, Silva HT, Santos CA, Lima RO, Vasconcelos FP, Lima Rde C. Risk factors for low cardiac output syndrome after coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012 Apr-Jun; 27(2):217-23.
 77. Sameed M, Meng Z, Marciniak ET. EOLIA trial: the future of extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome therapy?. *Breathe.* 2019; 15: 244–246.
 78. Scharffenberg M, Laux G, Gama de Abreu M. Lungenphysiologie und Beatmung in Allgemeinanästhesie. In: Rossaint R., Werner C., Zwißler B. (eds) Die Anästhesiologie. 2019 Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg.
 79. Schönhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Nicht invasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz. S3-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2008; 62: 449–479.
 80. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 May 30; 373(9678):1874-82.
 81. Shekar K, Gregory SD and Fraser JF. Mechanical circulatory support in the new era: an overview. *Critical Care.* 2016; 20:66.
 82. Singer B, Reynolds JC, Lockey DJ, O'Brien B. Pre-hospital extra-corporeal cardiopulmonary resuscitation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2018 Mar 27; 26(1):21.
 83. Sommer W, Marsch G, Kaufeld T, Röntgen P, Beutel G, Tongers J, Warnecke G, Tudorache I, Schieffer B, Haverich A and Kühn C. Cardiac awake extracorporeal life support-bridge to decision? *Artif Organs.* 2015 May; 39(5):400-8.
 84. Störk S, Angermann CE and Ertl G. Akute Herzinsuffizienz und kardiogener Schock. *Internist* 2005; 46:285–297.
 85. Suetta C, Hvid LG, Justesen L, Christensen U, Neergaard K, Simonsen L, Ortenblad N, Magnusson SP, Kjaer M and Aagaard P. Effects of aging on

- human skeletal muscle after immobilization and retraining. *J Appl Physiol*. 2009 Oct; 107(4):1172-80.
86. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, Henriques JPS, Seyfarth M, Desch S, Eitel I, Pöss J, Fuernau G and de Waha S. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2017; 38(47):3523-3531.
 87. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N et al. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. *Circulation*. 2018; 139:00–00.
 88. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T and Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017 Feb; 43(2):171-183.
 89. Tobin MJ. Advances in mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344:1986-1996.
 90. Urban M. Nichtinvasive Beatmung – ein Update. *Pneumologie*. UIM 10/2015.
 91. Wang H, Jia M, Mao B, Hou X. Atelectasis after airway extubation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Perfusion*. 2017 Sep; 32(6):511-513.
 92. Wells CL, Forrester J, Vogel J, Rector R, Tabatabai A, Herr D. Safety and Feasibility of Early Physical Therapy for Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenator: University of Maryland Medical Center Experience. *Crit Care Med*. 2018 Jan; 46(1):53-59.
 93. Wengenmayer T, Duerschmied D, Graf E, Chiabudini M, Benk C, Mühlischlegel S, Philipp A, Lubnow M, Bode C, Staudacher DL. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2019 Jun; 8(4):350-359.
 94. Werdan K, Ruß M, Buerke M, Engelman L, Ferrari M, Friedrich I, Geppert A, Graf J, Hindricks G, Janssens U, Pieske BM, Prondzinsky R, Reith S, Trappe HJ, Zehender M, Zerkowski HR, Zeymer U, Adams HA, Briegel J, Delle-Karth G, Schöndube FA, Schwaab B, Bode C, Christoph A, Erbel R, Fuhrmann JT, Strasser R, Figulla HR, Gorge G, Schmitt D, Schuler G, Silber RE, Tebbe U and Zwißler B. Deutsch-österreichische S3-Leitlinie „Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie“. *Kardiologe*. 2011; 5:166–224.

95. Yang L, Fan Y, Lin R, He W. Blood Lactate as a Reliable Marker for Mortality of Pediatric Refractory Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pediatr Cardiol.* 2019 Mar; 40(3):602-609.
96. Yusuff HO, Zochios V and Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion.* 2015 Nov; 30(8):611-6.
97. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC 2nd, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG Jr. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure. A Randomized Prospective Study. *JAMA.* 1979; 242(20):2193-2196.

8 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit wurde in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin unter Betreuung von PD Dr.med. Martina Nowak-Machen, Direktorin des Instituts für Anästhesie und Intensivmedizin im Klinikum Ingolstadt, durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Harry Magunia, Oberarzt in der Anästhesie und Intensivmedizin in Universitätsklinikum Tübingen.

Die Erhebung der retrospektiven pseudonymisierten Daten wurden von mir und mit Unterstützung von Dr. Harry Magunia durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig, nach Beratung von dem Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie, durch Dipl. Math., M.Sc. Inka Rösel.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

9 Veröffentlichungen

Extubation and Noninvasive Ventilation of Patients Supported by Extracorporeal Life Support for Cardiogenic Shock: A Single-Center Retrospective Observational Cohort Study. Magunia H, Guerrero AM, Keller M, Jacoby J, Schlensak C, Haeberle H, Koeppen M, Nowak-Machen M, Rosenberger P. J Intensive Care Med. 2021 Jul;36(7):783-792.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Als erstes würde ich mich gerne bei Dr. Harry Magunia bedanken. Er gab mir die Möglichkeit dieses Thema für meine Doktorarbeit zu übernehmen, half mir bei der Planung, Durchführung und Umsetzung der Arbeit. Vielen Dank dafür.

Außerdem möchte ich mich bei Prof. Peter Rosenberger und bei PD Dr. Martina Nowak-Machen als habilitierte Betreuerin dieser Arbeit herzlich bedanken. Ohne sie wäre diese Promotionsarbeit nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank geht an meinem Mann, Boris Greiner. Er hat mich immer unterstützt, an mich geglaubt und hat mich auf meinem Weg mit Anregungen, Rat und Liebe begleitet. Vielen Dank für Alles!

Und zuletzt möchte ich mich gerne bei meinen Eltern Elena und Juan Miguel bedanken:

„Muchas gracias por haber creído en mi, por acompañarme en este largo camino. Sin vosotros este trabajo no hubiese sido posible. Os quiero mucho“.

