

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Christian Hagl

ERGEBNISSE NACH EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT (ECLS)-THERAPIE IM
THERAPIEREFRAKTÄREN KARDIOGENEN SCHOCK

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

vorgelegt von
Maja Hanuna
aus Klagenfurt
Österreich
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Sven Peterß

Mitberichterstatter: PD Dr. Florian Weiß

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 22.6.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis	6
2	Tabellenverzeichnis	6
3	Abkürzungsverzeichnis	7
4	Einleitung	9
4.1	<i>Kardiogener Schock</i>	<i>9</i>
	Pathophysiologie.....	9
	Ischämische und nicht-ischämische Ätiologien	11
	Klinische Merkmale und diagnostische Verfahren	12
	Ursachenspezifische therapeutische Maßnahmen.....	13
	Hämodynamische Stabilisierung.....	14
4.2	<i>Mechanische Kreislaufunterstützung mittels ECLS.....</i>	<i>15</i>
	Prognostische Scores	17
	Aufbau und Funktionsweise der ECLS.....	17
	Implantationsstrategien.....	18
	Komplikationen.....	20
	Monitoring und Patientenmanagement	22
	Entwöhnung.....	24
	Kardiopulmonale Reanimation mittels ECLS (eCPR)	26
	Mobile ECLS	27
4.3	<i>Alternative kurzzeitige Unterstützungssysteme</i>	<i>29</i>
4.4	<i>Bedeutung der Lebensqualität nach der ECLS-Therapie.....</i>	<i>29</i>
5	Fragestellung	30
6	Material und Methoden	30
6.1	<i>Studiendesign und Population.....</i>	<i>30</i>
6.2	<i>Datenerfassung</i>	<i>33</i>
6.3	<i>Studienkollektiv</i>	<i>33</i>
	Fragebogen	35
	6-Minuten-Gehtest	35
	Transthorakale Echokardiographie	36
	Montreal Cognitive Assessment	36

Beck-Depressions-Inventar II	37
Short Form-36 Gesundheitsfragebogen	37
6.4 <i>Statistische Auswertung</i>	38
7 Ergebnisse	39
7.1 <i>Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs</i>	39
7.2 <i>Gruppenvergleich in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität</i>	43
7.3 <i>Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität</i>	47
Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität	47
Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren in Bezug auf die längerfristige Mortalität	48
7.4 <i>Berechnung von Schwellenwerten</i>	50
7.1 <i>Überlebenszeitanalyse</i>	51
7.2 <i>Nachsorgeuntersuchung</i>	55
Patientenfragebogen für die Nachsorgeuntersuchung nach stattgehabter ECLS-Therapie	55
Morbiditäten	55
Kardiale Untersuchung	56
Laborchemische Untersuchungen	57
Behinderungsgrad und Belastbarkeit	57
Neuropsychiatrische Evaluation	58
7.3 <i>Lebensqualitätsanalyse</i>	59
8 Diskussion	61
8.1 <i>Überlebenszeitanalyse</i>	61
8.2 <i>Identifikation von prädiktiven Faktoren</i>	62
Demographische Parameter und Komorbiditäten.....	62
Ätiologie.....	65
Leberparameter und Blutgasanalyse	66
Rahmenbedingungen der Implantation.....	67
Komplikationen.....	68
Therapiedauer.....	70
30-Tages-Status: Organfunktionen und funktioneller Status	70
8.3 <i>Längerfristiger Verlauf</i>	72
Organfunktionen und körperliche Belastbarkeit	72
Funktioneller Status und neuropsychiatrischer Outcome	73
Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	74

8.4	<i>Limitationen</i>	76
9	Zusammenfassung und Ausblick	76
10	Literaturverzeichnis	78
11	Anhang	89
12	Danksagung	105
13	Affidavit	106
14	Publikationen	107
14.1	<i>Artikel in Fachzeitschriften</i>	107
14.2	<i>Kongressbeiträge</i>	108

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen im infarktbedingten kardiogenen Schock.....	10
Abbildung 2: ECLS-Anlage in zentraler und peripherer Konfiguration.....	18
Abbildung 3: Harlequin-Syndrom	22
Abbildung 4: ECLS-Weaning-Protokoll der Ludwig-Maximilians-Universität	25
Abbildung 5: Schlüsselkomponenten der Sorin LifeBox™	28
Abbildung 6: Studiendesign	31
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Nachsorgeuntersuchung im prospektiven Studienteil	32
Abbildung 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation.....	39
Abbildung 9: Häufigkeit der Komplikationen und Morbiditäten während der ECLS-Therapie	41
Abbildung 10: Schematische Darstellung der VAD-Implantationen	42
Abbildung 11: ROC-Kurve des Alters zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation	50
Abbildung 12: ROC-Kurve der linksventrikulären Ejektionsfraktion 30 Tage nach ECLS-Implantation.....	51
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs mit 95 % Konfidenzintervall.....	52
Abbildung 14: Gruppenvergleich von Patienten mit einem Alter >60 und <60 Jahren	53
Abbildung 15: Gruppenvergleich von Patienten mit einer mRS >3 und <3.....	53
Abbildung 16: Gruppenvergleich von Patienten mit einer LVEF >35 % und <35 %.....	54
Abbildung 17: Medikamentöse Therapie.....	56
Abbildung 18: Bildgebende Darstellung der Lebensqualitätsanalyse.....	60

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Intermacs Score in Relation mit der NYHA-Klassifikation	34
Tabelle 2: Erhebung der Lungen-, Nieren- und Leberfunktion am 30. Tag nach ECLS-Implantation.....	34
Tabelle 3: Gruppenvergleich hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (1).....	44
Tabelle 4: Gruppenvergleich hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (2).....	45
Tabelle 5: Gruppenvergleich hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (3).....	46
Tabelle 6: Multivariable binär logistische Regression in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität	48
Tabelle 7: Multivariable Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf die längerfristige Mortalität	49
Tabelle 8: Todesursachen nach einer primären Überlebenszeit von >30 Tagen nach ECLS-Implantation	54
Tabelle 9: Transthorakale Echokardiographie.....	56
Tabelle 10: Erhebung der Endorganfunktion mit Hilfe laborchemischer Analysen	57
Tabelle 11: National Institutes of Health Stroke-Skala.....	58
Tabelle 12: Beck-Depressions-Inventar-II	58
Tabelle 13: Analyse der Lebensqualität mit Hilfe des Short Form-36 Gesundheitsfragebogens	59

3 Abkürzungsverzeichnis

ACS: Akutes Koronarsyndrom

ACT: Activated clotting time

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit

AUC: Area under the curve

BDI II: Beck-Depressions-Inventar-II

BGA: Blutgasanalyse

BIVAD: Biventrikuläres Herzunterstützungssystem

CI: Konfidenzintervall

CPR: Kardiopulmonale Reanimation

D30: Tag 30 nach erfolgter ECLS-Implantation

ECLS: Extracorporeal Life Support

eCPR: Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

EK: Erythrozytenkonzentrat

EKG: Elektrokardiogramm

ELSO: Extracorporeal Life Support Organization

FFP: Gefrorenes Frischplasma

FiO₂: Inspiratorische Sauerstofffraktion

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase

GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase

HF: Herzfrequenz

HI: Herzindex

HR: Hazard-Ratio

HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

HTx: Herztransplantation

HZV: Herzzeitvolumen

IABP: Intraaortale Ballonpumpe

ICD: Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator

IL-6: Interleukin-6

KHK: Koronare Herzerkrankung

LVAD: Linksventrikuläres Herzunterstützungssystem

LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAP: Arterieller Mitteldruck
MoCa: Montreal Cognitive Assessment
mRS: Modifizierte Rankin-Skala
NIHSS: National Institutes of Health Stroke-Skala
NYHA: New York Heart Association-Klassifikation
OR: Odds-Ratio
 $p_a\text{CO}_2$: Kohlendioxidpartialdruck
 $p_a\text{O}_2$: Sauerstoffpartialdruck
pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI: Perkutane Koronarintervention
PCWP: Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck
QoL: Lebensqualität
ROC: Receiver-operating characteristic curve
 SaO_2 : Periphere arterielle Sauerstoffsättigung
SAPS: Simplified Acute Physiology Score
 ScvO_2 : Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SE: Standardfehler
SF-36: Short Form-36 Gesundheitsfragebogen
SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score
SVR: Systemisch vaskulärer Widerstand
TK: Thrombozytenkonzentrat
TTE: Transthorakale Echokardiographie
VA-ECMO: Veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung
VAD: Ventrikuläres Herzunterstützungssystem
VV-ECMO: Veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung
6MWT: 6-Minuten-Gehtest

4 Einleitung

4.1 Kardiogener Schock

Der kardiogene Schock ist als inadäquate Perfusion und konsekutive Oxygenierungseinschränkung der lebenswichtigen Organe als Folge eines kardialen Pumpversagens mit signifikant verringertem Herzzeitvolumen (HZV) definiert [1]. Ursächlich ist in 48–80 % der Fälle eine ischämiebedingte Dysfunktion des Myokards, weshalb sich ein Großteil der Studien auf diese Entität beziehen [2-4]. Die Inzidenzrate des rein infarktbedingten kardiogenen Schocks beträgt 4–15 % und jährlich sind 60.000–70.000 Menschen in Europa betroffen [5]. Kontinuierliche Weiterentwicklungen von konservativen und interventionellen Therapiemaßnahmen, wie dem Einsatz von mechanischen Unterstützungssystemen, reduzierten die Krankenhausmortalität deutlich. So berichten Osman et al. von einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit in den USA von 49 % im Jahr 2004 auf 37 % im Jahr 2018 [6]. Die konventionelle Therapie des kardiogenen Schocks besteht vorwiegend aus intensivmedizinischen Maßnahmen supportiver Natur. Ist die Stabilisierung des Patienten unter diesen Bedingungen nicht möglich, wird der kardiogene Schock als therapierefraktär gewertet. In diesen Fällen stellen mechanische Unterstützungssysteme einen zusätzlichen Behandlungsansatz dar [7, 8].

Pathophysiologie

Die primäre kardiale Dysfunktion löst im Rahmen des Schockgeschehens eine komplexe Kaskade an Reaktionen aus (s. Abbildung 1), die unbehandelt im irreversiblen Multiorganversagen mündet [3].

Das initial verringerte HZV führt zum Blutdruckabfall und einer Minderperfusion sowie damit verbundener Hypoxie der Endorgane auf zellulärer Ebene. Um der Blutdrucksenkung entgegenzusteuern, kommt es zur Aktivierung von kompensatorischen Mechanismen mit Ausschüttung intrinsischer Katecholamine und der Vasokonstriktion. Es folgt die Erhöhung des systemischen vaskulären Widerstandes (SVR) und Zentralisierung der Blutversorgung auf die lebenswichtigen Organe. Dies erhöht jedoch auch die Nachlast und erweist sich im Falle des kardiogenen Schocks aufgrund der zusätzlichen Reduktion des HZV als kontraproduktiv, da die Koronarperfusion streng vom kardialen Auswurf abhängig ist. Es folgt eine Zunahme der Myokardischämie mit Aggravation der kardialen Dysfunktion und Progression der häufig bereits eingeschränkten Endorganperfusion. [1, 3, 7]

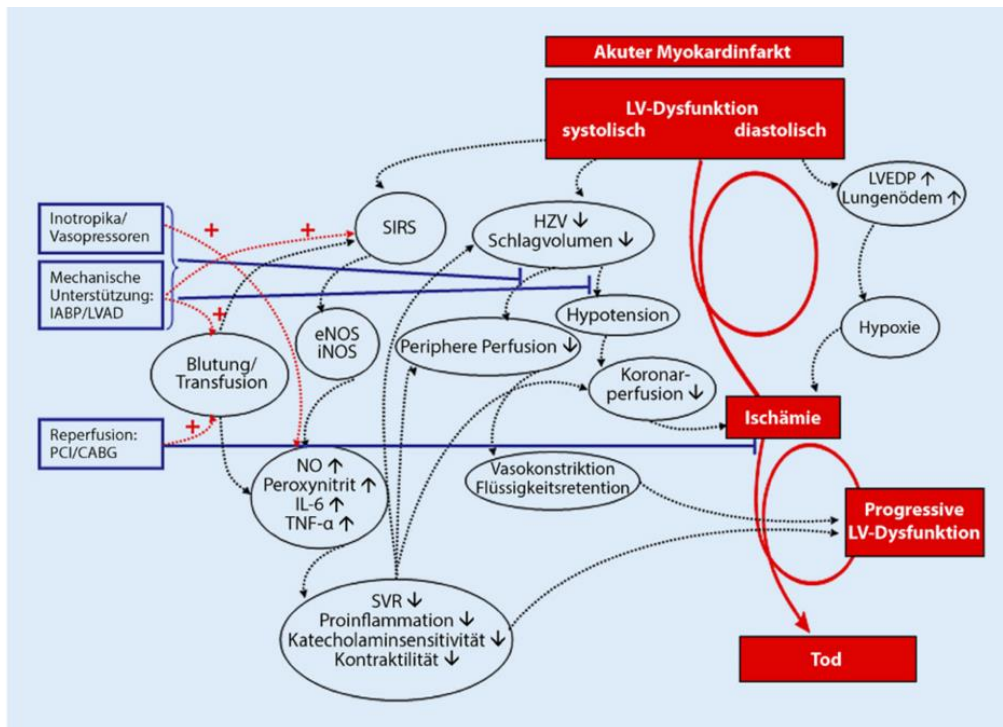


Abbildung 1: Pathophysiologische Mechanismen im infarktbedingten kardiogenen Schock

HZV: Herzzeitvolumen, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, IABP: intraaortale Ballonpumpe, LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem, eNOS: endotheliale NO-Synthase, iNOS: induzierbare NO-Synthase, NO: Stickstoffmonoxid, PCI: perkutane Koronarintervention, CABG: koronare Bypassoperation, IL-6: Interleukin-6, TNF- α : Tumornekrosefaktor- α , SVR: systemisch vaskulärer Widerstand, LV: linker Ventrikel (Mit freundlicher Genehmigung aus [3])

Auf kardialer Ebene resultiert die unzureichende linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) in einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck, Rückstau des Blutes, Lungenödem und damit assoziierter Einschränkung des Gasaustausches. Aufgrund der Hypotonie kommt es neben einer Vasokonstriktion auch zur Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und dadurch zur Natrium- und Wasserretention. Auch dieser Mechanismus hat im kardiogenen Schock negative Auswirkungen und trägt zur Progredienz des Lungenödems bei. Auf zellulärem Niveau resultiert die Hypoxie in der Entstehung von Sauerstoffradikalen, in Störungen des Elektrolythaushaltes (erhöhtes intrazelluläres Kalzium, erhöhtes extrazelluläres Kalium) sowie einer Schädigung der Zellmembran. Schließlich führt dies zur Nekrose des Myokards und der Endorgane. Der Sauerstoffmangel verursacht ein Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS), das über eine Vielzahl von Entzündungsmediatoren (u.a. Interleukin-6:IL-6,

Tumornekrosefaktor- α :TNF- α) mit einer erhöhten Gefäßpermeabilität und paradoxer Vasodilatation einhergeht. Letztendlich findet der Abbau von Glukose zunehmend über den anaeroben Metabolismus statt, welcher im Verlauf zur manifesten Laktatazidose führt und als klinischer Marker der zellulären Ischämie verwendet wird. [1, 3, 7]

Ischämische und nicht-ischämische Ätiologien

Die zugrundeliegende Pathologie des kardiogenen Schocks kann vielfältig sein. Dabei werden grundsätzlich ischämische von nicht-ischämischen Ursachen unterschieden. Im Rahmen der ischämischen Ätiologie besteht gemäß dem Registerarm der multizentrischen SHOCK-Studie bei zwei Drittel der Patienten eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit Beteiligung aller drei Kranzarterien [9]. Zu den häufigsten nicht-ischämischen Ursachen zählen die chronische Herzinsuffizienz und die valvulär-bedingte Dysfunktion des Myokards [10]. Weitere nicht-ischämische Kausalitäten beinhalten akute Ereignisse, die mit oder ohne Vorliegen einer kardialen Vorerkrankung ursächlich sein können [1, 7]:

- Lungenarterienembolie
- Myokarditiden
- Akute Klappenvitien (Endokarditis, Sehnenfadenabriss, Papillarmuskelabriss)
- Akute Dekompensation im Rahmen von Kardiomyopathien unterschiedlicher Genese
- Medikamentös und toxisch bedingter kardiogener Schock (Beta- und Kalzium-Blocker)
- Aortendissektion
- Perikardtamponade als Folge einer traumatischen oder iatrogenen Ruptur der Aorta, der Koronargefäße bzw. des Myokards sowie auf dem Boden von neoplastischen oder inflammatorischen Prozessen
- Obstruktion des Einflusstraktes (Mitralklappenstenose, Vorhofmyxom, Pneumothorax)
- Sepsis
- Bradykarde und tachykarde Arrhythmien
- Hormonelle Entgleisungen
- Hypothermie
- Postkardiotomie-Syndrom

Klinische Merkmale und diagnostische Verfahren

Die Diagnosestellung erfolgt zunächst durch die klinische Evaluation und hängt vom Ausmaß der verminderten Organperfusion sowie der kompensatorischen Mechanismen ab.

Klinische Merkmale des kardiogenen Schocks beinhalten [11-13]:

- Hypotonie (systolischer Blutdruck <90 mmHg für mehr als 30 Minuten ohne Besserung nach Volumensubstitution)
- Bedarf an Katecholaminen, um einen systolischen Blutdruck >90 mmHg zu gewährleisten
- Anzeichen der inadäquaten Organperfusion und kompensatorischer Mechanismen
 - Vigilanzminderung bzw. Agitation
 - Minderdurchblutung der Akren
 - Marmorierung der Haut
 - Tachypnoe
 - Tachykardie
 - Kaltschweißigkeit
 - Oligurie (Urinausscheidung $<0,5$ mL/kg/h)
 - Laktat >2 mmol/L

Hämodynamische Kriterien des kardiogenen Schocks beinhalten [5, 11]:

- Herzindex (HI) $<2,2$ l/min/m²
- Pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP) $>15-18$ mmHg
- Zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO₂) <65 %

Nachdem der kardiogene Schock in den meisten Fällen auf ein akutes Koronarsyndrom (ACS) zurückzuführen ist, ist ein 12-Kanal Elektrokardiogramm (EKG) häufig wegweisend. Die Identifikation von ischämietypischen Veränderungen ermöglicht die sofortige Einleitung einer Koronarangiographie. Diese ist nicht nur in diagnostischer Hinsicht hilfreich, sondern ermöglicht eine simultane Ursachenbehebung mittels Koronarintervention [11]. Die Röntgenaufnahme des Thorax zeigt die Herzgröße, das Vorhandensein von Pleuraergüssen und das Ausmaß der pulmonalvenösen Stauung sowie eines Lungenödems. Die weitere kardiale Diagnostik erfolgt mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie (TTE), einer leicht zugänglichen und kostengünstigen Methode für die erste orientierende Einschätzung der Herzfunktion sowie Identifikation von Pathologien des Herzens. Eine CT-

Angiographie ermöglicht die Darstellung des Gefäßsystems und ist bei V.a. eine Lungenarterienembolie oder Aortendissektion entscheidend [7].

Laborchemische Untersuchungen und Blutgasanalysen (BGA) können auf eine mögliche Schädigung der Organsysteme hinweisen. Charakteristisch sind erhöhte Leberwerte (GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Bilirubin), derangierte Gerinnungswerte als Zeichen der Leberinsuffizienz, erhöhte Nierenretentionsparameter (Kreatinin, Harnstoff) und erhöhte Entzündungsparameter als Folge eines SIRS bzw. Infektes (C-reaktive Protein, Procalcitonin, IL-6, Leukozytose). Erhöhte Myokardparameter (CK: Creatinkinase, CK-MB: Creatinkinase Isoenzym MB, Myoglobin, Troponin) weisen auf eine myokardiale Schädigung z.B. im Rahmen eines Myokardinfarktes, aber auch einer Myokarditis hin. Die natriuretischen Peptide pro-BNP und NT-proBNP sind zusätzliche Parameter für eine kardiale Dekompensation und können als orientierende Gradmesser für die Schwere der Herzinsuffizienz – akut wie chronisch – angesehen werden. Deutlich erhöhte D-Dimere würden mit einer Lungenarterienembolie oder Aortendissektion einhergehen. Die BGA ermöglicht eine umgehende Einschätzung des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushaltes. Eine schwere Hyperkaliämie kann auf einen bereits bestehenden Zellzerfall hindeuten. Eine initial hohe Laktat-Konzentration und ein niedriger pH-Wert korrelieren mit dem Schweregrad der Hypoxie und haben einen relevanten prognostischen Wert [14-16]. Das Ungleichgewicht zwischen dem Sauerstoffverbrauch und dem Sauerstoffangebot spiegelt sich nicht nur in einem erhöhten Laktatwert, sondern auch in einer verminderten ScvO₂ wider. [7, 17, 18]

Ursachenspezifische therapeutische Maßnahmen

Die Kausaltherapie beinhaltet zum einen die Verminderung der Herzarbeit und zum anderen die Vermeidung eines Multiorgan dysfunktionssyndroms. Aufgrund der häufig komplexen Therapiekonzepte ist die Behandlung in einer spezialisierten Einrichtung mit etablierten Abläufen und erfahrener Fachpersonal vorteilhaft, da dies auch mit einer höheren Überlebensrate verbunden ist [19, 20]. Im Falle des infarktbedingten kardiogenen Schocks ist eine primäre Revaskularisierung durch eine notfallmäßige perkutane Koronarintervention (PCI) die Therapie der Wahl und wird u.a. durch die Ergebnisse der SHOCK-Studie gestützt [21]. Eine operative Myokardrevaskularisierung wird üblicherweise bei Auftreten von mechanischen Komplikationen (z.B. infarktbedingte Ventrikelseptumruptur oder Mitralklappeninsuffizienz), Vorhandensein einer für die PCI ungeeigneten Koronaranatomie oder stark ausgeprägten KHK durchgeführt, ist aber im kardiogenen

Schock, vor allem bei Vorhandensein eines ST-Hebungsinfarktes, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert [22-24]. Bei nicht-ischämiebedingten Ursachen kann u.U. eine operative oder interventionelle Sanierung des kausalen Klappenitiums, eine Lysetherapie bei einer Lungenarterienembolie, eine zentrale chirurgische Versorgung bei einer Aortendissektion und Perikardiozentese im Falle eines Perikardergusses in Erwägung gezogen werden. Eine chronisch verlaufende Kardiomyopathie wird primär mit supportiven Maßnahmen behandelt.

Hämodynamische Stabilisierung

Unabhängig von der Ätiologie wird eine Reduktion des myokardialen Sauerstoffverbrauches und somit Erholung der kardialen Funktion angestrebt. Primär gilt es, einen stabilen arteriellen Mitteldruck (MAP) von 65-75 mmHg und eine Herzfrequenz (HF) von maximal 110/min zu gewährleisten. Im Falle der Hypotonie ist Noradrenalin als Vasopressor und Dobutamin als inotrope Substanz einzusetzen [11]. Ivabradin, ein selektiver Sinusknoteninhibitor ohne negativ inotrope Wirkung, bietet sich für die Frequenzkontrolle als valide Alternative zum Beta-Blocker an [25]. Wird mit den genannten Maßnahmen kein ausreichendes HZV erreicht, kann bei mäßigem Vasopressorenbedarf ein Phosphodiesterasehemmer oder ein Kalzium-Sensitizer hinzugezogen werden [11]. Letzterer ist mit einer Verbesserung der Hämodynamik und kardialen Pumpfunktion assoziiert, ein signifikant positiver Einfluss auf die Mortalität konnte dennoch bisher nicht nachgewiesen werden [26]. Bei einem MAP >75mmHg ist von einer, für das bereits eingeschränkte Myokard, erhöhten Nachlast auszugehen. Eine Reduktion kann mit Verabreichung einer blutdrucksenkenden Medikation (z.B. Nitrate) erreicht werden. Die Festlegung der Volumenbilanz ist spezifisch auf das klinische Bild abzustimmen. Eine initiale Volumentherapie mittels 500mL an Kristalloiden ist in Abwesenheit eines Lungenödems zur Erhöhung der Vorlast möglich [17]. Die weitere Volumentherapie sollte lediglich mit engmaschiger Kontrolle der Hämodynamik erfolgen. Folgende hämodynamische Parameter spiegeln ein erfolgreiches Therapiekonzept wider [11]:

- $HI > 2,5 \text{ l/m}^2$
- $HF < 110/\text{min}$
- $MAP > 65 \text{ mmHg}$
- $SVR 800-1000 \text{ dyn} \times \text{s} \times \text{cm}^{-5}$
- $ScvO_2 > 65 \%$

Neben der hämodynamischen Stabilisierung sind das Monitoring und ggf. Unterstützung der Endorganfunktionen ein wichtiger Bestandteil der Therapiemaßnahmen. So sollte eine periphere arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) von $>90\%$ angestrebt werden [17]. Ist dies mit einer nicht-invasiven Beatmungsstrategie nicht zu erreichen bzw. zeigt der Patient Erschöpfungsanzeichen im Sinne eines pathologischen Atemmusters oder einer erhöhten Atemfrequenz ($>25/\text{min}$), ist eine Intubation indiziert [5, 11]. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (Urinausscheidung $<0,5\text{ mL/kg/h}$), persistierender Hyperkaliämie ($>6\text{ mmol/L}$) oder trotz Pufferung nicht beherrschbarer metabolischen Entgleisung, sollte mit einem kontinuierlichen Nierenersatzverfahren begonnen werden [27].

Sind die aufgeführten Kriterien trotz maximaler konservativer Therapie nicht erreichbar, sollte im Rahmen des therapierefraktären kardiogenen Schocks bei ausgewählten Patienten die Verwendung eines temporären mechanischen Unterstützungssystems in Erwägung gezogen werden [3, 7, 12].

4.2 Mechanische Kreislaufunterstützung mittels ECLS

Die mechanische Kreislaufunterstützung ermöglicht einen temporären extrakorporalen Ersatz der Herz-Lungenfunktion und ist für die Behandlung des therapierefraktären Schocks unterschiedlicher Kausalität und im Rahmen der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR) zugelassen [28, 29]. Per definitionem (Extracorporeal Life Support Organization - ELSO), handelt es sich beim sogenannten Extracorporeal Life Support System (ECLS) um ein mechanisches System, welches temporär (Tage bis Wochen) die Herz- und Lungenfunktion partiell unterstützt oder ggf. komplett ersetzt, bis sich die Organe erholen oder die Implantation eines dauerhaften Herzunterstützungssystems bzw. Transplantation durchgeführt werden kann [30].

Von der ECLS (alternativ auch veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung: VA-ECMO genannt) muss die veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) abgegrenzt werden. Diese wirkt im venösen System und ermöglicht somit lediglich eine Unterstützung bzw. den Ersatz der Lungenfunktion.

Erste mit der ECLS assoziierte Publikationen:

- 1989 präsentierten Rogers et al. aus Pittsburgh, Pennsylvania, den Einsatz der ECLS mit einem Überleben von 70% als valide Option bei pädiatrischen Patienten im Postkardiotomie-Schock [31].

- 1990 berichteten Reedy et al. aus St. Louis, Missouri, über einen möglichen Vorteil im Rahmen des therapierefraktären kardiogenen Schocks bzw. Reanimation und äußerten erste Empfehlungen zur Patientenauswahl. In diesem Patientenkollektiv konnte eine Überlebensrate von 24 % erzielt werden [32].
- 1994 beschrieben Kurose et al. aus Kumamoto, Japan, den Einsatz der ECLS bei 8 Patienten zur Überbrückung der kardialen Dysfunktion nach erlittenem Myokardinfarkt und zeitnaher Reperfusion. Die Überlebensrate betrug 38 % [33].

Diese ersten erfolgreichen Berichte führten in Kombination mit technischen Fortschritten und der Abnahme der Systemgröße zu einer exponentiellen Zunahme der Implantationen [34]. Im Jahr 2017 veröffentlichte die ELSO zunächst die „General Guidelines for all ECLS Cases“ und 4 Jahre später wurden erstmalig spezifische Leitlinien, u.a. „ELSO Interim Guidelines for Venoaerial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients“ und „Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults - Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization“, publiziert [28-30]. Die ECLS wird dabei als „bridge to recovery“, „bridge to decision“ und als „bridge to transplantation or VAD“ (engl. „ventricular assist device“, ventrikuläres Herzunterstützungssystem) eingesetzt. Die Indikation sollte durch ein interdisziplinäres Team mit Berücksichtigung des Patientenwunsches, Komorbiditäten und Prognose gestellt werden. Angesichts des komplexen Verfahrens bezüglich der Patientenauswahl, intensivmedizinischer Betreuung, Entwöhnung, Behebung von Komplikationen, Systemwartung und Auswahl der weiteren Therapieoptionen sollte die ECLS-Therapie erfahrenen Zentren vorbehalten sein.

Folgende Pathologien sind als Kontraindikation für eine ECLS-Therapie zu werten [29]:

- Nicht wiederherstellbare Herzfunktion ohne Aussicht auf eine Herztransplantation (HTX) oder Implantation eines VAD
- Fortgeschrittene chronische Erkrankungen der lebenswichtigen Organe
- Hochgradige Aortenklappeninsuffizienz
- Schwere Erkrankung der Gefäße (ausgeprägte Kalzifikationen, Stenosen oder Verschlüsse der Aorta sowie der peripheren Gefäße)
- Akute Typ A sowie B Aortendissektion mit umfangreicher Betroffenheit der supraaortalen Äste und der Femoralgefäße

- Schwere neurologische Schäden
- Schwere immunologische Erkrankung mit Blutgerinnungsstörungen
- Leberzirrhose (Child-Pugh B und C)

Die Dauer der ECLS-Therapie sollte – wenn möglich – auf einige Tage beschränkt werden, da eine längere Dauer mit einer steigenden Inzidenz von Komplikationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Die durchschnittliche Behandlungsdauer betrug laut einer Analyse des ELSO-Registers aus dem Jahr 2017 vier Tage und in 75 % der Fälle weniger als 7 Tage [35]. Eine maximale Therapiedauer wurde bisher nicht definiert.

Prognostische Scores

Anfangs wurden etablierte intensivmedizinische Scores (SOFA, SAPS und APACHE II) für eine Prognoseabschätzung als aussagekräftig identifiziert [10, 36, 37]. Später folgten ECLS-spezifische Scores. Der SAVE-Score ist inzwischen einer der gebräuchlichsten zur Einschätzung der Krankenhausletalität und teilt die Patienten auf der Grundlage von Alter, Gewicht, Ätiologie, Organfunktion, Hämodynamik, Beatmungsparameter und Bikarbonat in 5 Risikoklassen ein [10]. Chen et al. haben die Validität dieses Scores bestätigt, identifizierten zudem den Laktatwert als unabhängigen Risikofaktor und erstellten mit dieser Ergänzung den modified-SAVE-Score [16]. Muller et al. konnten mit der Etablierung des ENCOURAGE Mortality Risk Scores vergleichbare Resultate erzielen und das weibliche Geschlecht als zusätzlichen negativen Prädiktor ermitteln [15]. Zwar ist der pH-Wert in keinem dieser Scores enthalten, dennoch zeigte sich dieser bezüglich der Mortalität als ebenfalls relevanter Parameter [14].

Aufbau und Funktionsweise der ECLS

Die ECLS ist im weitesten Sinne eine modifizierte Version der Herz-Lungen-Maschine und beinhaltet eine zentrifugale Blutpumpe, einen Oxygenator, eine Gasblende und einen Wärmetauscher (s. Abbildung 2) [38]. Das venöse Blut wird durch den passiven Sog des Pumpenkopfes drainiert und in den Oxygenator befördert. Dort finden die Oxygenierung und Decarboxylierung mit Hilfe eines semipermeablen Membran-Oxygenators statt. Der Gasaustausch beruht auf dem Prinzip der Diffusion. Die unterschiedlichen Partialdrücke bewirken die Entstehung von relevanten Druckgradienten und ermöglichen die Diffusion des Gases auf die Seite des niedrigeren Partialdruckes [39, 40]. Anschließend wird das nun

sauerstoffreiche Blut durch den Wärmetauscher geführt und die Temperatur des Blutes auf den gewünschten Wert adjustiert. Zuletzt erfolgt durch die arterielle Kanüle die Blutzufuhr in den Patienten. Das Schlauchsystem besteht aus heparinbeschichteten und biokompatiblen Materialien, um das Risiko von Oberflächenreaktionen im Sinne von thromboembolischen und inflammatorischen Ereignissen zu reduzieren [40, 41]. Der ECLS-Aufbau entspricht einem künstlichen rechts-links Shunt und reduziert die Vorlast [42]. Bei der peripheren Anlage entsteht durch die Rückführung des Blutes in die A. femoralis ein retrograder Fluss in der Aorta. Dies führt zu einer Erhöhung der Nachlast und einem erhöhten linksventrikulären enddiastolischen Druck [42, 43]. Demnach kann bei suboptimaler Entlastung des Herzens die Herzinsuffizienz auch verstärkt werden.

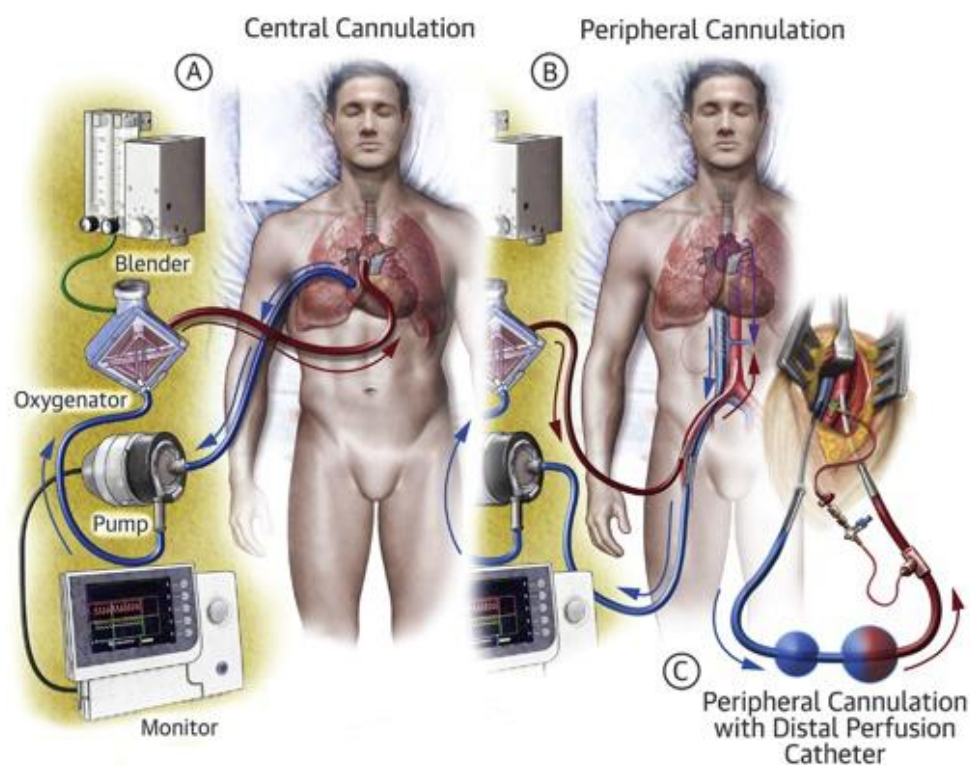


Abbildung 2: ECLS-Anlage in zentraler und peripherer Konfiguration
 (Mit freundlicher Genehmigung aus [38])

Implantationsstrategien

Die ECLS kann intrathorakal oder peripher implantiert werden (s. Abbildung 2). Im ersten Fall erfolgt dies im Operationssaal nach Thorakotomie, wobei die venöse Kanüle im rechten Vorhof und die arterielle Kanüle in der Aorta ascendens platziert wird. Anschließend kann der Thorax temporär verschlossen oder bei ausgeprägter Blutungsneigung im Sinne eines

Thorax apertus belassen werden. Eine periphere Anlage kann über unterschiedliche „inflow“ und „outflow“ Gefäße erfolgen. Die arterielle Kanüle wird in der Regel über die A. femoralis und seltener über die A. axillaris oder A. subclavia eingebracht. Die venöse Kanüle wird über die V. femoralis oder alternativ über die V. jugularis interna implantiert [38, 39, 44]. Die Kanülengröße wird patientenadaptiert nach der Körperoberfläche und der Größe des Zielgefäßes gewählt [44]. An der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München werden bei der Implantation über die Leistengefäße in der Regel arterielle Kanülen mit 15–19 Fr und venöse Kanülen mit 20–25 Fr verwendet. Durch die arterielle Kanüle erfolgt eine Lumenreduktion der A. femoralis mit einer Verminderung des Blutflusses nach distal. Dementsprechend ist zur Vermeidung einer Extremitätenischämie die Anlage einer antegraden Beinperfusion mit einer Kanüle bzw. Schleuse von bis zu 7 Fr obligatorisch [43, 45]. Bei der Verwendung der Leistengefäße ist eine perkutane Anlage mittels Seldinger-Technik vorteilhaft. Dies ermöglicht einen schnellen sowie wenig invasiven Zugang. Die Spitze der arteriellen Kanüle soll idealerweise in der A. iliaca communis bzw. Aorta abdominalis zum Liegen kommen und die venöse Kanüle bis zum venoatrialen Übergang der V. cava superior reichen [42].

Die periphere Anlage kann im Katheterlabor, auf der Intensivstation, der Notaufnahme und im externen Krankenhaus durchgeführt werden. Die offene Implantation mit chirurgischer Freilegung der Gefäße erfolgt im Falle einer schweren peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder erfolglosen perkutanen Punktion [43]. Die oben aufgeführten Vorteile (niedrige Invasivität und reduzierte Anlagedauer) sind vor allem für die ECLS-Implantation in Notfallsituationen ausschlaggebend. Nachteilig ist jedoch das erhöhte Risiko einer Extremitätenischämie [46]. Im Falle des zentralen Zuganges via Sternotomie kann im Vergleich zur peripheren Anlage durch die Verwendung von größeren Kanülen eine höhere Flussrate erreicht werden [39]. Zudem besteht die Möglichkeit der simultanen Implantation eines linksventrikulären Vents, der bei Nachlasterrhöhung aufgrund des retrograden Flusses in der Aorta die Entlastung des linken Ventrikels sicherstellen kann. Zu den Nachteilen der zentralen ECLS-Anlage zählen eine höhere Infektionsrate, die Neigung zur Blutungskomplikation und herznahen Thrombusformationen [39, 47]. Aufgrund der Invasivität der zentralen Kanülierung und den damit assoziierten möglichen Komplikationen ist diese Variante für den Fall des Postkardiotomie-Schocks, erfolglosen peripheren Kanülierung, zu niedrigen Flussraten, der progredienten Ischämie der unteren Extremitäten oder nicht ausreichenden linksventrikulären Entlastung vorbehalten.

Komplikationen

Systembedingte Komplikationen

Zu den schwerwiegendsten, aber selteneren Komplikationen zählen die Kanülenruptur und die Kanülendislokation. Eine häufige systembedingte Komplikation ist die Thrombusbildung im ECLS-Kreislauf. Der Oxygenator dient zum einen als Auffangstelle von systemischen Thromben und ist selbst ein Prädilektionsort für Thromben und Fibrinablagerungen [39, 48]. Dies ist auf den Kontakt zwischen Gas und Blut über die semipermeable Membran zurückzuführen. Eine fortgeschrittene Thrombosierung des Oxygenators bedingt eine Funktionseinschränkung dessen und äußert sich durch den Abfall des systemischen P_aO_2 und Anstieg des Systemdrucks vor dem Oxygenator [39, 49, 50].

Zusätzlich können Thromben im Pumpenkopf sowie im Oxygenator eine klinisch relevante Hämolyse verursachen. Von einer relevanten Hämolyse muss bei einem Wert des freien Hämoglobins von >50 mg/L ausgegangen werden [30]. Des Weiteren zeigt sich ein Abfall des Hämoglobinwertes sowie erhöhte Werte der Laktatdehydrogenase und des Bilirubins. Die aus der Hämolyse resultierende Hämoglobinurie kann zudem ein intrarenales Nierenversagen auslösen [50]. In solchen Fällen muss die Komponente zeitnah ausgetauscht werden. Vor der Verwendung einer ECLS ist eine vollständige und sorgfältige Entlüftung des Systems notwendig. Trotzdem kann nach erfolgter Anlage Luft durch verschiedene Eintrittspforten, vor allem durch zentralvenöse Katheter, aber auch durch Defekte in der venösen Kanüle oder im Oxygenator eindringen und schwerwiegende systemische Luftembolisationen verursachen [50]. Zur Vermeidung von Makro- und Mikroblasen verwenden einige Anwender einen Luftblasen-Sensor sowie eine Blasenfalle zur frühzeitigen Detektion [51, 52].

Gerinnungsbedingte Komplikationen

Während der ECLS-Therapie ist die physiologische Gerinnungskaskade deutlich kompromittiert. So kommt es aufgrund des Kontaktes mit synthetischen Oberflächen sowie des SIRS immer wieder zur unkontrollierten Aktivierung der gerinnungsfördernden Mechanismen mit einem konsekutiv erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse. Andererseits führt die systemische Antikoagulation, der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und eine Thrombozytendysfunktion aufgrund des Verlustes von Adhäsionsmolekülen zu einer erhöhten Blutungsneigung. [48, 53]

Zudem wirken innerhalb des ECLS-Kreislaufs Scherkräfte, welche in einem erworbenen von-Willebrand-Syndrom resultieren können [54]. Blutungen sind mit einer Inzidenz von 12–60 % eine der häufigsten Komplikationen und sind je nach Schweregrad und Lokalisation mit einer erhöhten Mortalität verbunden [15, 55-57]. Die intrakranielle Blutung ist zwar mit einer Inzidenz von 4–21 % seltener, erwies sich jedoch als negativer prädiktiver Faktor im Hinblick auf die Mortalität [58-60]. Cheng et al. konnten in einer Metaanalyse das generelle Auftreten von arteriellen Thromben in 4–19 % und venösen Thromben in 1–17 % nachweisen [55].

Nierenversagen und nosokomiale Infektionen

Im Rahmen des therapierefraktären kardiogenen Schocks entwickeln bis zu 55 % der Patienten ein dialysepflichtiges Nierenversagen [14, 55, 61]. Durch einliegende arterielle bzw. venöse Katheter und ECLS-Kanülen, die Notwendigkeit einer invasiven Beatmung und einer veno-venösen Hämodialyse, bestehen zahlreiche potenzielle Eintrittspforten für pathogene Erreger. Die Schwere der Primärerkrankung und eine längere ECLS-Laufzeit erhöhen dieses Infektionsrisiko signifikant [62]. So konnten Schmidt et al. in 64 % der Patienten eine nosokomiale Infektion nachweisen und den septischen Schock als unabhängigen Risikofaktor in Bezug auf die Mortalität identifizieren [63].

Beinischämie

Eine Beinischämie tritt in bis zu 17 % der Fälle auf [55]. Diese kann zur Entstehung eines Kompartmentsyndroms und einer damit verbundenen Nekrose der unteren Extremität führen [45, 64].

Harlequin-Syndrom

Das Harlequin-Syndrom (s. Abbildung 3) bezeichnet ein Phänomen, das durch zwei entgegengerichtete Blutflüsse verursacht und vor allem bei peripher implantierten ECLS-Systemen beobachtet wird [43, 65]. Während die ECLS einen durch den Oxygenator oxygenierten retrograden Blutstrom in der Aorta erzeugt, ist diesem der durch die Lunge oxygenierte physiologische Blutfluss aus dem Herzen entgegengerichtet. Die Lokalisation des Aufeinandertreffens beider Blutströme variiert dabei ständig und ist wiederum abhängig vom ECLS-Fluss und der kardialen Restfunktion (s. Abbildung 3 A und B). Somit kann es bei gebesserter Herzfunktion sowie einer eingeschränkten Lungenfunktion zu einer Hypoxie

im Bereich der Koronararterien, des zentralen Nervensystems sowie der oberen Extremitäten kommen, obwohl der ECLS-Oxygenator suffiziente Sauerstoffpartialdrücke erzielt (s. Abbildung 3 C). Klinisch führt das Harlequin-Syndrom zu einer Zyanose der oberen Körperhälfte und folglich muss, zur frühen Detektion der Problematik, die Abnahme der Blutprobe für die BGA an der rechten A. radialis als dem am Herzen nächstgelegenen peripheren Gefäß erfolgen [44, 50].

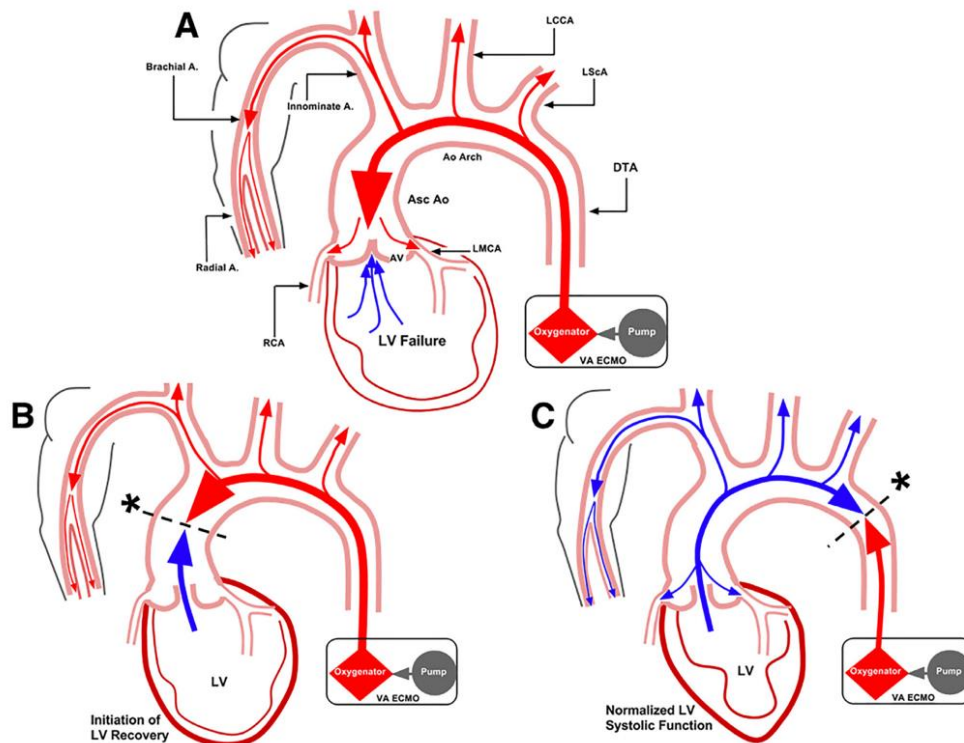


Abbildung 3: Harlequin-Syndrom

Roter Pfeil: ECLS-Fluss, blauer Pfeil: kardialer Auswurf. A: Darstellung der Blutflüsse bei fehlendem kardialen Auswurf, B: Darstellung der Blutflüsse bei beginnender Regeneration des linken Ventrikels, C: Darstellung der Blutflüsse bei normaler linksventrikulären Pumpfunktion, *Grenze der entgegengerichteten Blutflüsse (Mit freundlicher Genehmigung aus [65])

Monitoring und Patientenmanagement

Die grundlegende intensivmedizinische Behandlung des kardiogenen Schocks ist ausführlich im Kapitel 4.1. unter „Hämodynamische Stabilisierung“ beschrieben. Folgend soll nur auf zusätzliche ECLS-spezifische Behandlungsmaßnahmen eingegangen werden. Die ECLS-Therapie wird anhand der hämodynamischen Parameter kontinuierlich angepasst.

Folgende Untersuchungen sind in regelmäßigen Abständen notwendig, um eine zufriedenstellende Entlastung des Herzens und suffizienten Perfusion der Endorgane sicherzustellen [43, 66]:

- Kontinuierliche Messung der Vitalparameter
- Körperliche Untersuchung
- Echokardiographische Evaluation der linksventrikulären Entlastung und globalen Herzfunktion
- Kontrolle der Organfunktionen, systemischen Infektionen, Hämolyseparameter und Notwendigkeit der Gerinnungsoptimierung mittels laborchemischer Untersuchungen und Blutgasanalysen
- Kontrolle der Beinperfusion mittels peripherer Dopplerpulsmessung der A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior
- Röntgenaufnahme des Thorax zur Evaluation des Lungenödems und Kanülenposition

In der Blutgasanalyse werden folgende Werte angestrebt [44, 66]:

- Hämoglobin >8 mg/dL
- Laktat <2 mmol/L
- p_aO_2 100-150 mmHg
- p_aCO_2 35-45 mmHg
- pH 7,35-7,45
- $ScvO_2$ >70 %

Die Funktionstests des ECLS-Kreislaufes beinhalten [14, 44]:

- Inspektion des gesamten Systems auf Thromben
- Funktionstest des Oxygenators (Evaluation des Blutgases unter maximaler Sauerstoffzufuhr und Messung des Druckgradienten über dem Oxygenator)
- „Flushing“ des Oxygenators (das Maximieren der Flussrate für einige Minuten)

Sedierung

Das Einleiten der Sedierung oder einer Narkose kann bei Patienten im kardiogenen Schock eine zusätzliche hämodynamische Instabilität hervorrufen. Für die Verwendung einer sogenannten Wach-ECLS ohne invasive Beatmung ist eine ausreichende Kooperation des

Patienten notwendig. In diesem Fall kann eine adaptierte Krankengymnastik durchgeführt und ventilationsbedingte Komplikationen, wie z.B. eine Pneumonie oder eine Atrophie der Atemhilfsmuskulatur vermieden werden [67-69]. Ist der Patient bereits invasiv beatmet oder lässt sich diese aufgrund von zunehmender Agitation oder schwerwiegenden Komplikationen nicht vermeiden, sollte eine kombinierte Analgosedierung in ausreichender Dosis appliziert werden. Je nach Therapiedauer und erwünschtem Richmond Agitation Sedation-Scale wird häufig eine Kombination aus Midazolam, Propofol, Ketamin und Isofluran verwendet [70, 71].

Antikoagulation

Aufgrund der bereits beschriebenen prothrombotischen Mechanismen ist eine Antikoagulation mit Heparin notwendig, welche mit Hilfe der „activated clotting time“ (ACT) und „aktivierten partiellen Thromboplastinzeit“ (aPTT) adaptiert wird [43]. Eine mögliche Komplikation ist die Heparin-induzierte Thrombozytopenie. Diese ist im Rahmen der ECLS-Therapie vor allem mit thromboembolischen Ereignissen verbunden [72]. In diesen Fällen kann eine Antikoagulation mittels Argatroban oder Bivalirudin erfolgen.

Optimale Gerinnungswerte beinhalten [44, 66]:

- ACT 160-220
- aPTT >1,5-fach des Normwertes
- Antithrombin >80 %
- Fibrinogen >100 mg/dL
- Thrombozyten >45.000/L

Entwöhnung

Die Weaningphase ist als dynamischer Prozess zu verstehen und kann Stunden oder Tage andauern. ECLS-Zentren arbeiten häufig nach einem standardisierten, jedoch institutionell individuellen Entwöhnungsprotokoll. Das Weaning sollte nicht früher als 48 Stunden nach ECLS-Implantation eingeleitet werden, um eine suffiziente Regeneration der Organfunktionen zu ermöglichen [73]. Die Entwöhnung erfolgt mit einer schrittweisen Reduktion des ECLS-Flusses unter kontinuierlicher Kontrolle der hämodynamischen Parameter, wiederkehrenden echokardiographischen Kontrollen zur Beurteilung der biventrikulären Pumpfunktion und regelmäßigen Blutgasanalysen zur Evaluation der

Lungenfunktion sowie Endorganperfusion [14]. Das Entwöhnungsprotokoll der Herzchirurgischen Klinik und Medizinischen Klinik I (Kardiologie) der Ludwig-Maximilians-Universität ist in der Abbildung 4 dargestellt.

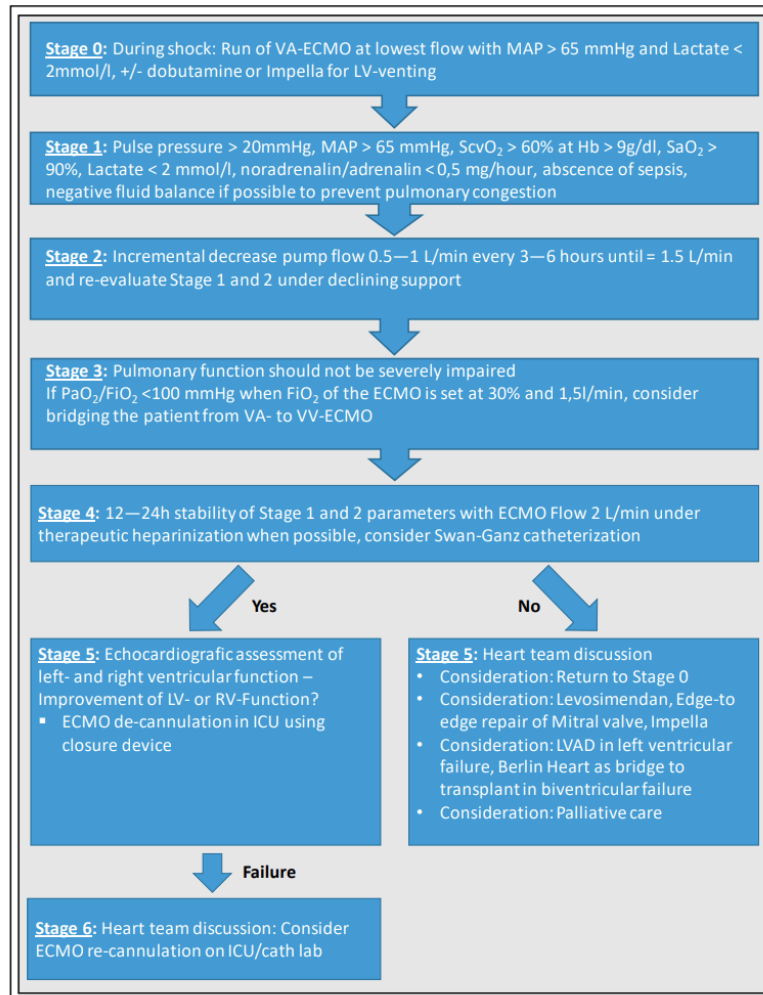


Abbildung 4: ECLS-Weaning-Protokoll der Ludwig-Maximilians-Universität

MAP: arterieller Mitteldruck, ScvO₂: Zentralvenöse Sauerstoffsättigung, SaO₂: periphere arterielle Sauerstoffsättigung, Hb: Hämoglobin, PaO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO₂: inspiratorische Sauerstofffraktion, LV: linker Ventrikel, RV: rechter Ventrikel, ICU: Intensivstation (Mit freundlicher Genehmigung aus [73])

Vor der ECLS-Explantation sollten folgende Kriterien erfüllt werden [14, 43, 73, 74]:

- Stabile Hämodynamik bei einem ECLS-Fluss von 1,5 L/min für 12–24 Stunden
- Ausreichende Lungenfunktion (SaO₂ > 90 % bei einer 30 % Sauerstoffzufuhr über die ECLS)

- MAP >60 mmHg unter niedrigen Vasopressoren
- LVEF >20 % unter niedrig dosierter Inotropie
- Stabiler zentralvenöser Druck
- ScvO₂ >65 %
- pH-Neutralität und Laktatwert <2 mmol/L
- p_aO₂/FiO₂ >100 mmHg
- Suffiziente Regeneration der Endorgane im Sinne von rückläufigen laborchemischen Leberwerten und verbesserter Nierenfunktion

Sind alle Kriterien für einen potenziell erfolgreichen ECLS-Ausbau erfüllt, werden die Kanülen vorzugsweise perkutan entfernt. Die Punktionsstelle kann mittels manueller Kompression und anschließender Anlage eines Femo-Stops® (St Jude Medical, Eschborn, Germany) verschlossen werden [14]. Zur Vermeidung von blutungsassoziierten Komplikationen werden zunehmend perkutane Verschluss-Systeme (Perclose ProGlide™, Abbott, Chicago, Illinois und MANTA® Vascular Closure Device, Teleflex, Wayne, Pennsylvania) verwendet [75-77]. Nach chirurgischer Anlage und Verwendung von großen arteriellen Kanülen (19 Fr) ist eine offene Entfernung ggf. mit Rekonstruktion des Gefäßes notwendig.

Ist die Entwöhnung nicht möglich, kann bei ausgewählten Patienten die Implantation einer dauerhaften mechanischen Kreislaufunterstützung als reines linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD) oder biventrikuläres Herzunterstützungssystem (BIVAD) in Erwägung gezogen werden. Aufgrund des Mangels an Spenderorganen und der damit verbundenen langen Wartezeit ist eine zeitnahe Herztransplantation direkt von der ECLS in Deutschland eine Rarität.

Kardiopulmonale Reanimation mittels ECLS (eCPR)

Ziel einer mechanischen kardiopulmonalen Reanimation (CPR) ist die Etablierung eines Kreislaufs durch manuelle Kompression. Dadurch wird im Idealfall eine ausreichende Perfusion der lebenswichtigen Organe gewährleistet. Die Phase der Kompression wird als „Low-Flow Phase“ und die Zeit zwischen dem Kreislaufversagen und dem Beginn der Reanimationsmaßnahmen als „No-Flow Phase“ bezeichnet [78]. Der Einsatz eines ECLS-Systems zur Aufrechterhaltung des HZV in akuten CPR-Situationen ist als extrakorporale kardiopulmonale Reanimation definiert (eCPR) [28, 79]. Diese findet bei ausgewählten Patienten mit einer potenziell reversiblen Ätiologie vor allem bei intrahospitaler

Reanimation und im Rahmen der Schockraumversorgung Anwendung. Im ELSO Register betrug die Krankenhausmortalität nach erfolgter eCPR 70% [34]. In einer monozentrischen Studie aus dem eigenen Haus zeigte sich, dass 31 % der ECLS-Implantationen unter Reanimation durchgeführt wurden [14]. In der Universitätsklinik Rennes, Frankreich, wurden im Zeitraum von 2005–2013 18 % der ECLS unter Reanimation implantiert, wobei 37 % dieser Patienten länger als 6 Monate überlebten [80]. In einer Metaanalyse von Ouweneel et al. konnte unter Einbeziehung von 13 Studien ein 30-Tages-Überlebensvorteil von 13 % bei Verwendung der ECLS im Rahmen der Reanimationsmaßnahmen im Vergleich zur konventionellen CPR ermittelt werden [81]. In der „propensity score“ gematchten Studie von Blumenstein et al. zeigte sich nach einem medianen Zeitraum von 3 Jahren eine Überlebensrate von 23 % in der eCPR- und nur 12 % in der CPR-Gruppe [82]. Mit zunehmender Akzeptanz der eCPR rückte in der jüngeren Vergangenheit die Frage nach der Identifikation prognostischer Faktoren zunehmend in den Fokus klinischer Analysen. Debaty et al. führten diesbezüglich eine Metaanalyse von 15 Studien durch und identifizierten eine kürzere Low-Flow Zeit, einen defibrillierbaren Rhythmus, niedrigere Laktat- und höhere pH-Werte als positive prognostische Faktoren [83]. Ein genauer Schwellenwert hinsichtlich der Mortalität konnte trotz klinischer Relevanz für den Laktat- und pH-Wert bis dato nicht berechnet werden. Ein Serumlaktat von >20 mmol/L und ein pH von <6,8 wird jedoch allgemein hin als Kontraindikation für eine eCPR gewertet [78]. Als Hilfestellung im Auswahl- und Therapieverfahren wurde 2018 das Konsensuspapier „Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR)“ veröffentlicht und beinhaltet mögliche Entscheidungskriterien für die Verwendung der eCPR [78]:

- Beobachteter Herz-Kreislaufstillstand
- Vermutete kardiale Genese und reversible Kausalität des Herzstillstandes
- Initial defibrillierbarer Herzrhythmus
- No-Flow Zeit <5min
- Low-Flow Zeit <60 min
- Durchgehende Laienreanimation

Mobile ECLS

Der Aufbau der mobilen ECLS beschränkt sich auf die notwendigen Schlüsselkomponenten und ist dadurch klein und flexibel einsetzbar, was den Transport des Systems maßgeblich erleichtert (s. Abbildung 5). Die mobile Ausrüstung und die Erstellung von ECLS-

Netzwerken ermöglichen durch die externe Implantation in zuweisenden Kliniken eine größere Verfügbarkeit für Patienten im kardiogenen Schock. Dadurch können ansonsten nicht transportfähige Patienten aus entlegeneren Kliniken in ein Kompetenzzentrum der Maximalversorgung verlegt werden. Die Reaktionszeit sollte erfahrungsgemäß weniger als 10 Minuten betragen, die Abfahrt des ECLS-Teams in maximal 30 Minuten erfolgen und die Implantation, v.a. im Rahmen der eCPR, binnen 30 Minuten bis maximal 60 Minuten gewährleistet werden. Aufgrund der aufwendigen Logistik und des limitierten Zeitfensters im Rahmen der Akutsituation ist die externe Versorgung größtenteils nur in der urbanen Umgebung möglich [79, 84]. Bei weniger akuten Verläufen können nach entsprechender Planung auch mehrere hundert Kilometer überwunden werden. Sogar der transkontinentale Transport und die Anlage im offenen Gelände erwiesen sich als möglich [85]. In aktuellen Studien konnten vergleichbare Resultate zwischen klinikexterner und klinikinterner Anlage ermittelt werden und somit etablierte sich die mobile Option als fester Bestandteil vieler ECLS-Zentren [84, 86-88]. An der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität wird die LifeBox™ der Sorin Group Deutschland GmbH (s. Abbildung 5) und das Cardiohelp System von Maquet, New Jersey, USA als mobiles Device verwendet. Beide Systeme weisen eine Akku-Laufzeit von über 90 Minuten auf, wiegen unter 20kg, sind flugtauglich und können einen Fluss von ca. 5L/min generieren [89].



Abbildung 5: Schlüsselkomponenten der Sorin LifeBox™

(Mit freundlicher Genehmigung aus [90])

4.3 Alternative kurzzeitige Unterstützungssysteme

Zur Vervollständigung soll im Folgenden kurz auf weitere mögliche Unterstützungssysteme eingegangen werden. Die Intraaortale Ballonpumpe (IABP) ist ein über die Leiste platzierter Ballon und funktioniert nach dem Prinzip der EKG-getriggerten Gegenpulsation. Die Inflation des Ballons in der Diastole führt zu einer Erhöhung des intraaortalen diastolischen Druckes („diastolische Augmentation“) und resultiert in der Steigerung des koronaren Perfusionsdrucks. Die Deflation des Ballons findet in der präsysstolischen Phase statt und führt zur Nachlastreduktion [91]. In der Anfangszeit der Herzunterstützungssysteme war die IABP das meistverwendete [27]. In der IABP-SHOCK und IABP-SHOCK II Studie konnte allerdings kein Vorteil hinsichtlich der Mortalität ermittelt werden [92, 93]. Entsprechend wurde im Jahr 2016 der Empfehlungsgrad im Rahmen des kardiogenen Schocks in den europäischen Leitlinien auf eine Klasse III (Level B) herabgestuft [12].

Die Impella® (Abiomed, Danvers, Massachusetts, USA) ist eine mikroaxiale Pumpe und wird alternativ oder supportiv zur ECLS eingesetzt. Die Platzierung erfolgt über die A. femoralis oder A. subclavia über die Aortenklappe in den linken Ventrikel. Das Blut wird mittels der Pumpe aus dem Ventrikel gesaugt und mit einem maximalen Fluss von 5,5 L/min in die Aorta ascendens befördert [94, 95]. Im Vergleich zur ECLS konnte die isolierte Therapie mit Hilfe der Impella® CP bzw. 5.0 hinsichtlich der Mortalität vergleichbare Resultate erzielen und war mit einer geringeren Komplikationsrate an der Implantationsstelle verbunden (Impella® 17 %, ECLS 40 %) [96]. Die Impella® ermöglicht zudem eine gute Entlastung des linken Ventrikels. Mit der gleichzeitigen Verwendung einer ECLS und Impella® kann eine ausreichende Perfusion der Endorgane und Nachlastsenkung erreicht werden. Pappalardo et al. verglichen den isolierten Einsatz der ECLS mit der simultanen Verwendung der ECLS sowie Impella® und ermittelten eine signifikante Reduktion der Mortalität beim Einsatz beider Unterstützungssysteme (47 % vs. 80 %) [97].

4.4 Bedeutung der Lebensqualität nach der ECLS-Therapie

Lebensqualität (engl.: Quality of life - QoL) bezieht neben der körperlichen Gesundheit auch das mentale und soziale Wohlbefinden ein. Sie ist eine subjektive Wahrnehmung aus der Sicht des Individuums und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wie folgt definiert: „An individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns“[98].

Der weiterführende Terminus „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ (engl.: Health-related quality of life - HRQoL) beinhaltet jegliche Faktoren, die einen Einfluss auf die Gesundheit haben (physischer, emotionaler, mentaler, sozialer und verhaltensbezogener Aspekt) und wird zur Analyse der epidemiologischen, gesundheitspolitischen, gesundheitsökonomischen und klinischen Folgen von Therapieverfahren eingesetzt [99]. Neben der isolierten Überlebensstatistik hat in den letzten Jahren die Analyse der Lebensqualität nach herzchirurgischen Eingriffen, aber auch nach ECLS-Therapie zunehmend an Bedeutung gewonnen [80, 100-103].

5 Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Charakterisierung von ECLS-Patienten, die den primären Endpunkt einer Überlebensdauer von 30 Tagen erreicht haben. Der Fokus der statistischen Auswertung liegt auf folgenden Fragestellungen:

1. Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität und längerfristige Mortalität
2. Darstellung des längerfristigen Überlebens
3. Analyse der subjektiven Lebensqualität aus Patientensicht
4. Deskriptive Darstellung der physischen, neurologischen sowie psychiatrischen Patientenverfassung zum Zeitpunkt des Follow-Ups

6 Material und Methoden

6.1 Studiendesign und Population

Das Studiendesign ist in der Abbildung 6 dargestellt. Entsprechend der Fragestellung wurden ausschließlich Patienten analysiert, die 30 Tage nach erfolgter ECLS-Implantation noch am Leben waren. Insgesamt wurden 79 Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2012–2016 vom Team der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität im Rahmen eines therapierefraktären kardiogenen Schocks oder eCPR mit einer ECLS versorgt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten <18 Jahre und jene, die eine ECLS im Rahmen des Postkardiotomie-Schocks erhielten. Die primäre Analyse umfasst den therapeutischen Verlauf vom Zeitpunkt der ECLS-Anlage bis zum 30. Tag nach Therapiebeginn (D30).

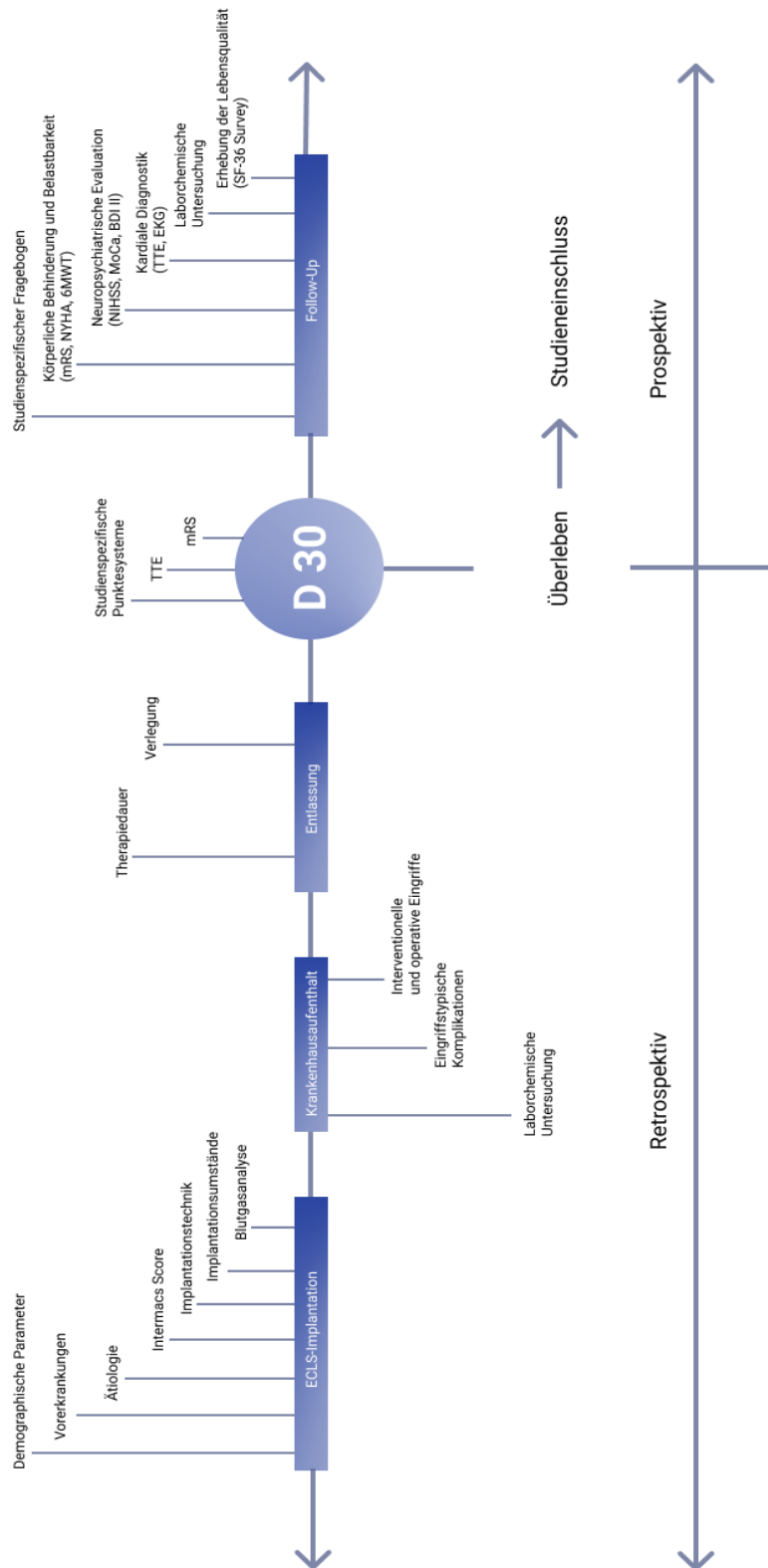


Abbildung 6: Studiendesign

TTE: transthorakale Echokardiographie, EKG: Elektrokardiogramm, mRS: modifizierte Rankin-Skala, NYHA: New York Heart Association-Klassifikation, 6MWT: 6-Minuten-Gehtest, NIHSS: National Institutes of Health Stroke-Skala, MoCa: Montreal Cognitive Assessment, BDI II: Beck-Depressions-Inventar-II, SF-36: Short Form-36 Gesundheitsfragebogen

Anschließend wurden die Patienten im Rahmen einer Nachsorgeuntersuchung prospektiv nachbeobachtet. Dies erfolgte im Zeitraum 2017–2018. Zusammengefasst überlebten 79 Patienten ≥ 30 Tage nach stattgefundener ECLS-Therapie und erfüllten somit die Einschlusskriterien. Davon verstarben sekundär 28 Patienten nach dem dreißigsten Tag. Fünfundvierzig überlebende Patienten wurden zum Follow-Up eingeladen und 6 Patienten wurden als „Lost-To-Follow-Up“ gekennzeichnet. Dies bedeutet, dass kein Kontakt hergestellt werden konnte. Die Teilnahme am prospektiven Studienteil wurde von 9 Patienten abgelehnt und somit konnte ein vollständiges Follow-Up von 36 Patienten erhoben werden (s. Abbildung 7).

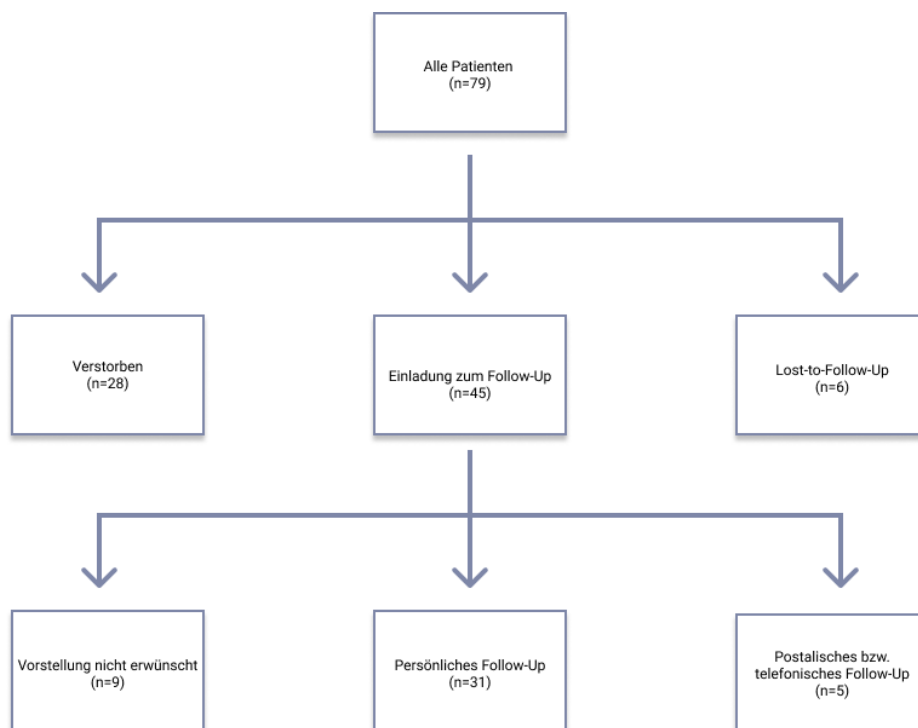


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Nachsorgeuntersuchung im prospektiven Studienteil

War eine persönliche Vorstellung der Patienten nicht möglich, erfolgte die Erhebung von Fragebögen telefonisch. In diesem Fall wurden zudem echokardiographische Befunde vom behandelnden Hausarzt oder Kardiologen übernommen. Von den verstorbenen Patienten wurden der Zeitpunkt und die Ursache des Todes erhoben.

6.2 Datenerfassung

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigte die Studie und die damit verbundene Datenerhebung unter der Aktennummer 17-303. Überlebende Patienten willigten in die Studie schriftlich ein. Zur Erfassung von Daten wurden folgende Quellen verwendet:

- Klinikinternes Befundsystem der klinischen Chemie
- Klinikinternes System zur Ablage von Befunden und Arztbriefen
- Patientenakte in digitaler sowie physischer Form
- Arztbriefe von Hausärzten, verlegenden bzw. aufnehmenden Kliniken sowie Rehabilitationskliniken
- Telefonische Gespräche mit Patienten, Angehörigen, Hausärzten und behandelnden Kardiologen
- Nachsorgeuntersuchung in persönlicher oder postalischer bzw. telefonischer Form

Alle erhobenen Daten wurden in das dafür angelegte Datenregister in Microsoft® Excel eingepflegt und anonymisiert.

6.3 Studienkollektiv

Der retrospektive Studienteil beinhaltet Daten von allen 79 Patienten. Sämtliche erhobene Parameter und die deskriptive Darstellung des gesamten Kollektivs können dem Anhang entnommen werden (s. Deskriptive Statistik aller 79 Patienten 1–3). Neben der Patientencharakterisierung erfolgte die Klassifizierung anhand des Intermacs Scores vor ECLS-Implantation. Der Score ermöglicht die Stratifizierung von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz (NYHA III und NYHA IV) in 7 Stufen. Jede Stufe ist mit einer Behandlungsempfehlung hinsichtlich der Notwendigkeit und zeitlichen Planung einer Implantation von kreislaufunterstützenden Systemen verbunden (s. Tabelle 1) [104, 105]. Zusätzlich erfolgte die Analyse von ECLS-Implantationsdaten und der hämodynamischen sowie metabolischen Gesamtsituation des Patienten zum entsprechenden Zeitpunkt. Am 30. Tag nach Implantation erfolgte eine neuerliche Statuserhebung. Die erhobenen Befunde dienten als Ausgangswert für nachfolgende Untersuchungen und Vergleiche. Der Behinderungsgrad wurde mit Hilfe der modifizierten Rankin-Skala (mRS) eingestuft. Die Skala (s. Anhang) reicht von 0 (Symptomfreiheit) bis 6 (Tod) und spiegelt das Maß der Einschränkung im alltäglichen Leben wider [106]. In dieser Studie erfolgte die

Differenzierung von Patienten in zwei Gruppen, mit mRS <3 und mRS >3. Die Endorganfunktionen wurden entsprechend der Tabelle 2 erhoben.

Stufe	NYHA	Klinisches Bild	Empfehlung
1	IV	Manifester kardiogener Schock ("crash and burn")	ECLS
2	IV	Klinische Verschlechterung trotz inotropischer Unterstützung ("sliding on inotropes")	ECLS/LVAD
3	IV	Klinisch stabil unter gleichbleibender inotropischer Unterstützung ("dependent stability")	LVAD
4	IV	Rezidivierende Dekompensationen ("frequent flyer")	LVAD
5	IV	Intolerant für körperliche Belastung ("housebound")	LVAD
6	IIIb/IV	Eingeschränkte körperliche Belastung möglich ("walking wounded")	LVAD*
7	IIIb	Fortgeschrittene Herzinsuffizienz, jedoch klinisch stabil ("Placeholder")	LVAD*

Tabelle 1: Intermacs Score in Relation mit der NYHA-Klassifikation

NYHA: New York Heart Association-Klassifikation, ECLS: Extracorporeal Life Support, LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem, *kann diskutiert werden (Mit freundlicher Genehmigung erstellt nach [106])

Organsystem	Definition
Lunge	Nicht beatmet Intermittierend nicht-invasiv beatmet Voll beatmet
Niere	Normale Nierenfunktion Diuretische Therapie peroral Diuretische Therapie intravenös Dialysepflichtigkeit
Leber	Normwertige Leberparameter Leicht erhöhte Leberparameter Leberbedingte Komplikation

Tabelle 2: Erhebung der Lungen-, Nieren- und Leberfunktion am 30. Tag nach ECLS-Implantation

Das Follow-Up von 36 Patienten beinhaltete folgende Punkte:

- Studienspezifischer Fragebogen „Patientenfragebogen für die Nachsorgeuntersuchung nach stattgehabter Extracorporeal Life Support (ECLS) – Therapie“
- 6-Minuten-Gehtest (6MWT)
- Transthorakale Echokardiographie (TTE) und EKG
- Laborchemische Untersuchungen
- Modifizierte Rankin-Skala (mRS)
- National Institutes of Health Stroke-Skala (NIHSS)
- Montreal Cognitive Assessment (MoCa)
- Beck-Depressions-Inventar II (BDI II)
- Short Form-36 Gesundheitsfragebogen (SF-36)

Die jeweiligen Bögen können dem Anhang entnommen werden. Der 6MWT, MoCa, NIHSS und laborchemische Untersuchungen erfolgten lediglich bei persönlicher Vorstellung.

Fragebogen

Mit dem studienspezifischen Fragebogen wurden die Rehabilitationsdauer, der Krankheitsverlauf, die Folgen der ECLS-Therapie und das Ausmaß der medizinischen Behandlung im Zeitraum zwischen der Krankenhausentlassung nach erfolgter ECLS-Therapie und der Nachsorgeuntersuchung erfasst. Zudem wurden die Arbeitsfähigkeit, die soziale Integration und die körperliche Belastbarkeit erfragt. Der Schweregrad der Herzinsuffizienz wurde nach der NYHA-Klassifikation bestimmt.

6-Minuten-Gehtest

Der 6MWT ist ein klinischer Test und wird zur Einschätzung der kardiovaskulären Leistungsfähigkeit durchgeführt. Zu Beginn und am Ende der Gehstrecke wurden Symptome (muskuloskelettale bzw. pektanginöse Beschwerden, Dyspnoe und Erschöpfung) sowie Vitalparameter im Sinne von Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung untersucht. Anhand der Patientencharakteristika wurde der Referenzwert mit folgenden Formeln berechnet [107]:

- Für Männer:
Sollwert in m = $(7.57 \times \text{Größe}_{\text{cm}}) - (5.02 \times \text{Alter}_{\text{Jahre}}) - (1.76 \times \text{Gewicht}_{\text{kg}}) - 309$ m

- Für Frauen:
Sollwert in m = $(2.11 \times \text{Größe}_{\text{cm}}) - (2.29 \times \text{Gewicht}_{\text{kg}}) - (5.78 \times \text{Alter}_{\text{Jahre}}) + 667$ m

Die tatsächlich erreichte Distanz wurde mit dem Sollwert des Probanden verglichen und das Resultat im Prozentsatz angegeben.

Transthorakale Echokardiographie

Die TTE dient der nicht invasiven Beurteilung der Herzfunktion. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wurde diese als visuelle Darstellung der stattgefundenen Regeneration bzw. der progressiven Herzschwäche eingesetzt. Die Untersuchung wurde aufgrund der ansonsten eingeschränkten Aussagekraft lediglich bei Patienten ohne vorangegangene HTx bzw. VAD-Implantation vorgenommen.

National Institutes of Health Stroke-Skala

Die NIHSS ist ein Punktesystem bestehend aus 13 Fragen und wird im Rahmen der allgemeinen neurologischen Untersuchung zur Einschätzung des Schweregrades einer neurologischen Beeinträchtigung verwendet. In der klinischen Arbeit wird die NIHSS zur Auswahl des Therapieverfahrens, prognostischen Wertung und Verlaufsbeobachtung wiederholt herangezogen und gilt als Goldstandard in Schlaganfall-Studien. Die maximale Punkteanzahl ist 42. Je höher die Punkteanzahl, umso schwerwiegender ist das neurologische Defizit (0: keine Beeinträchtigung, 1–4: milde Beeinträchtigung, 5–15: moderate Beeinträchtigung, 16–20: moderate bis schwere Beeinträchtigung, 21–42: schwere Beeinträchtigung). [108, 109]

In der vorliegenden Studie wurde der einmalig erhobene NIHSS zur Detektion von bleibenden neurologischen Defiziten nach stattgefundener ECLS-Therapie eingesetzt und wurde von einem Facharzt für Neurologie erhoben.

Montreal Cognitive Assessment

Der MoCa Test wird als Screeningverfahren zur Detektion leichter kognitiver Störungen und zur Früherkennung von Demenz verwendet. Auch dieser Test wurde von den Kollegen der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität durchgeführt. Die Beurteilung beruht auf der Testung von mehreren Kognitionsbereichen. Die kumulative Punkteanzahl beträgt 30 Punkte. Patienten, die eine schulische Ausbildung von weniger als

12 Jahre genossen, erhalten einen zusätzlichen Punkt. Erreicht der Patient eine Punkteanzahl größer als 26, ist eine kognitive Einschränkung unwahrscheinlich. [110]

Beck-Depressions-Inventar II

Das BDI II ist ein psychologisches Testverfahren, das die Schwere der depressiven Symptomatik in den letzten 2 Wochen erfasst. Der Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen, aus denen der Patient für jede Gruppe eine für sich treffende Aussage aussucht. Diese ergeben eine Punkteanzahl von 0–3. Die Summe der Punkte korreliert mit der Schwere der Depression (0–8: keine Depression, 9–19: milde Depression, 20–28: mittlere Depression, 29–63: schwere Depression). [111]

Short Form-36 Gesundheitsfragebogen

Der SF-36 Gesundheitsfragebogen ist ein krankheitsunspezifisches Punktesystem zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und stellt den physischen und psychischen Gesundheitszustand aus Patientensicht dar. Dieser ist einer der häufigsten verwendeten Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität. Er wird zur Verlaufskontrolle nach durchgeführter Behandlung, Erfassung des Therapieerfolges sowie Abwägung von Kosten und Nutzen des Therapieverfahrens herangezogen. [112, 113]

Der SF-36 Gesundheitsfragebogen enthält 36 Fragen, die in 8 Domänen bzw. Subskalen aufgeteilt werden:

- Körperliche Funktionsfähigkeit
- Körperliche Rollenfunktion
- Schmerzen
- Allgemeine Gesundheitswahrnehmung
- Vitalität
- Soziale Funktionsfähigkeit
- Emotionale Rollenfunktion
- Psychisches Wohlbefinden

Diese werden wiederum der physischen Dimension (Physical Component Summary-PCS) oder der psychischen Dimension (Mental Component Summary-MCS) zugeordnet. Mit der Skalierung der 8 Domänen und 2 Dimensionen in Werte von 0–100 erfolgt die

Quantifizierung der subjektiven Lebensqualität. Die Zahl 0 gleicht der maximalen und die Zahl 100 der minimalen Einschränkung. [112, 113]

Anhand der Durchschnittswerte von einzelnen Summenskalen und Subskalen erfolgte der Vergleich zwischen unserer Studienpopulation und der alters- und geschlechtsassoziierten deutschen Normstichprobe.

6.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm *Statistical Package for the Social Sciences 26* (IBM® SPSS®, Chicago, IL, USA). Normalverteilte Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung und nicht normalverteilte Variablen als Median (Interquartilbereich: 25. bis 75. Perzentile) angegeben. Der Test auf Normalverteilung wurde mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests durchgeführt. Der Gruppenvergleich erfolgte mit folgenden Signifikanztests:

- Ungepaarter t-Test für normalverteilte metrische Variablen
- Mann-Whitney U-Test für nicht normalverteilte metrische Variablen
- Exakter Test nach Fisher für kategorische Variablen

Das Signifikanzniveau wurde mit 5 % festgelegt und somit die Nullhypothese verworfen, wenn der p-Wert die Grenze von 0,05 nicht überschritt. Die Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren in Bezug auf die 1-Jahres- und längerfristige Mortalität wurde mittels binär logistischer Regression und Cox-Regression durchgeführt. Variablen, die in der univariablen Analyse ein Signifikanzniveau von mindestens 10 % erreichten, qualifizierten sich anhand der klinischen Relevanz für den Einschluss in die multivariable Analyse. Diese wurde mit Hilfe der schrittweisen Rückwärtsselektion durchgeführt. Zusätzlich wurde separat die Aussagekraft von kontinuierlichen Variablen mittels ROC-Kurve (engl. „receiver operating characteristic curve“) ermittelt. Der Schwellenwert (engl. „cut-off point“) wurde mit dem Youden-Index ($Y = \text{Sensivität} + \text{Spezifität} - 1$) berechnet. Anhand des Schwellenwertes erfolgte die Aufteilung des Patientenkollektivs in 2 Gruppen, welche bei der Überlebenszeitanalyse genauer betrachtet wurden. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Schätzer (Konfidenzintervall – CI: 95 %). Der Log-Rank-Test wurde für den Vergleich von Überlebensraten zweier Stichproben verwendet.

7 Ergebnisse

7.1 Deskriptive Statistik des Gesamtkollektivs

Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gesamtkollektiv von 79 Patienten. Dieses bestand zu 77 % (n=61) aus Männern und zu 23 % (n=18) aus Frauen. Das mittlere Alter betrug $50,5 \pm 13,3$ Jahre, 25 % (n=20) der Patienten waren älter als 60 und 9 % (n=7) waren älter als 70 Jahre (s. Abbildung 8).

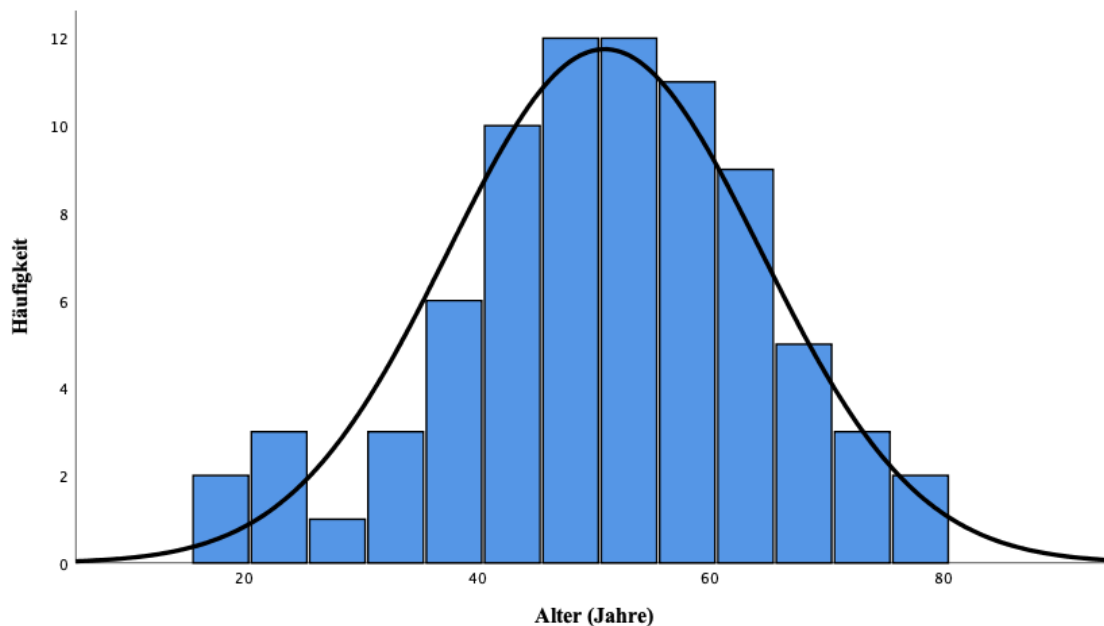


Abbildung 8: Altersverteilung des Gesamtkollektivs zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation

Eine koronare Herzerkrankung konnte in 65 % (n=50/77) der Patienten diagnostiziert werden. Bei 13 % (n=10) handelte es sich um eine Ein-Gefäß-, bei 13 % (n=10) um eine Zwei-Gefäß- und bei 38 % (n=29) um eine Drei-Gefäß-Erkrankung. Hinsichtlich der ursachenspezifischen Parameter überwog das akute Koronarsyndrom in 54 % (n=43) der Fälle. Es folgte die Kardiomyopathie bzw. Myokarditis in 30 % (n=24) und die Lungenarterienembolie in 6 % (n=5). Bei 9 % (n=7) der Patienten war die kardiale Dekompensation aufgrund eines Mitralklappenvitiums (n=3), einer hämodynamisch relevanten Rhythmusstörung (n=2), einer Fruchtwasserembolie (n=1) und einer kardiale Sarkoidose (n=1) ausschlaggebend.

Die häufigste Komorbidität war die arterielle Hypertonie in 43 % (n=34). Des Weiteren waren der Diabetes mellitus in 17 % (n=13), die Hyperlipoproteinämie in 30 % (n=24), die

periphere arterielle Verschlusskrankheit in 3 % (n=2), die Niereninsuffizienz in 9 % (n=7), der Nikotinabusus – ehemals oder fortgeführt – in 47 % (n=37) und ein stattgehabter Schlaganfall in 5 % (n=4) bekannt.

Die ECLS-Anlage wurde in allen Patienten perkutan mittels Seldinger-Technik über die A. femoralis und V. femoralis durchgeführt. Die initiale Flussrate betrug im Mittel $4,2 \pm 0,9$ L/min.

Ein manifester kardiogener Schock im Sinne eines „crash and burn“ (Intermacs Stufe 1) lag bei 72 % der Patienten (n=57) zum Zeitpunkt der ECLS-Anlage vor. In 28 % (n=22) der Patienten trat eine kontinuierliche Verschlechterung der Organfunktionen trotz kardialer Unterstützung mittels Inotropika (Intermacs Stufe 2) auf. Bei 62 % (n=49) erfolgte die ECLS-Implantation in einem zeitlichen Zusammenhang zu einer Reanimation und bei 19 % (n=15) unter fortgesetzten mechanischen Reanimationsmaßnahmen. Im Gegensatz dazu wurde der Eingriff in 14 % (n=11) der Fälle im Wachzustand und ohne invasive Beatmung durchgeführt.

Der mittlere pH-Wert vor ECLS-Anlage wurde mit $7,27 \pm 0,17$ unter der Norm und die sechsstündige Verlaufskontrolle mit einem medianen Wert von 7,38 [7,30;7,44] bereits im Normbereich gemessen. Der mittlere Laktatwert lag pre-insertionem bei $8,0 \pm 5,3$ mmol/L und nach 6 Stunden bei $5,9 \pm 4,4$ mmol/L. Die maximalen Medianwerte der Leberparameter in den ersten 24h nach ECLS-Implantation betragen für die GOT 455 [235; 1129] U/L, GPT 188 [87; 541] U/L und das Bilirubin 1,8 [1,1; 2,8] mg/dL.

Eine allgemeine Komplikation trat in 68 % (n=54) der Fälle auf. Details können aus der Abbildung 9 entnommen werden.

Im Verlauf erhielten die Patienten durchschnittlich $8,4 \pm 9,6$ Erythrozytenkonzentrate (EK), $6,3 \pm 12,2$ Einheiten gefrorenes Frischplasma (FFP) und $1,3 \pm 3,9$ Thrombozytenkonzentrate (TK). Bei 5 % (n=4) erfolgte aufgrund eines Lungenversagens das Weaning der ECLS über den Zwischenschritt einer VV-ECMO. Die mediane Beatmungsdauer betrug 13 [8;22] Tage und 54 % (n=43) der Patienten wurden aufgrund einer prolongierten Beatmungspflichtigkeit tracheotomiert.

Bei 56 % (n=44) wurde eine perkutane Koronarintervention, bei 6 % (n=5) ein interventioneller Eingriff an der Mitralklappe und bei 5 % (n=4) ein operativer Klappenersatz bzw. eine Klappenrekonstruktion durchgeführt. Ein implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD) wurde als Primär- oder Sekundärprophylaxe in 13 % (n=10) implantiert.

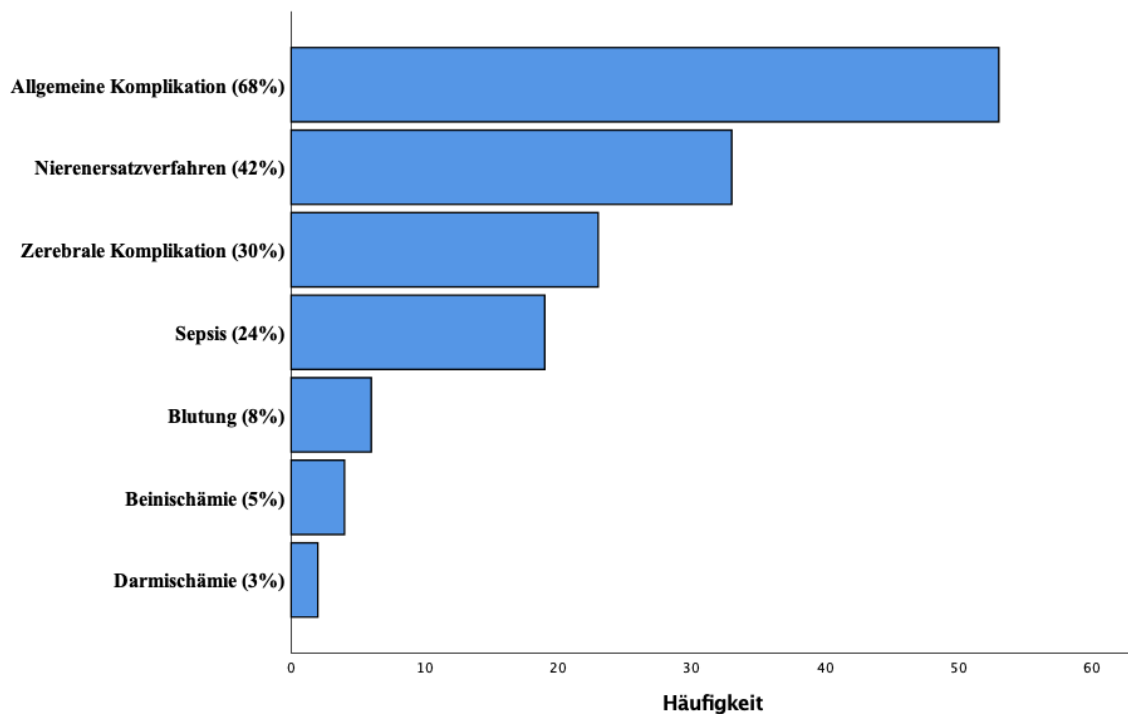


Abbildung 9: Häufigkeit der Komplikationen und Morbiditäten während der ECLS-Therapie

Die ECLS-Therapie erfolgte im Mittel für $123,0 \pm 60,3$ Stunden ($5,1 \pm 2,5$ Tage). Die Entwöhnung von der ECLS wurde in 86 % ($n=68$) der Patienten ohne vorherige Implantation einer dauerhaften mechanischen Kreislaufunterstützung durchgeführt (s. Abbildung 10). Bei einem Patienten wurde ein LVAD nach ECLS-Explantation, jedoch noch während des primären Krankenhausaufenthaltes, implantiert. Aufgrund des bestehenden Pumpversagens wurde bei 6 % ($n=5$) die ECLS erst nach Implantation eines LVAD, bei 4 % ($n=3$) nach Implantation eines intrakorporalen BIVAD und bei 3 % ($n=2$) nach Implantation eines extrakorporalen BIVAD (Berlin Heart) entfernt. Ein Patient erhielt noch während der ECLS-Therapie ein passendes Spenderorgan und konnte erfolgreich transplantiert werden.

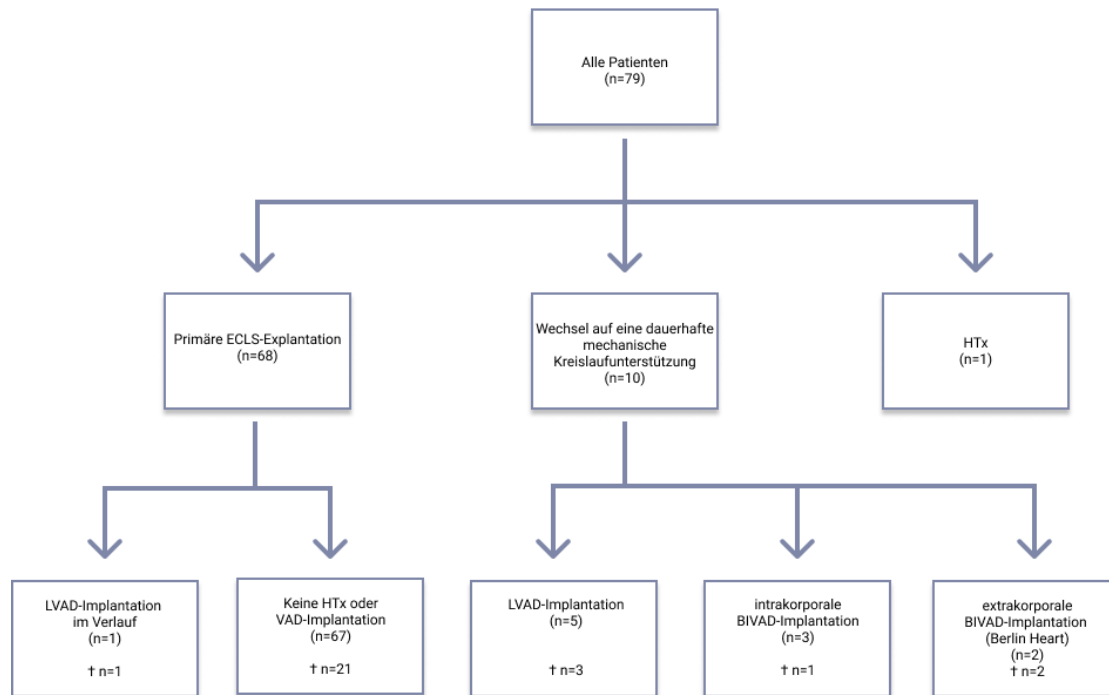


Abbildung 10: Schematische Darstellung der VAD-Implantationen

†: im Verlauf verstorben, ECLS: Extracorporeal Life Support, HTx: Herztransplantation, LVAD: linksventrikuläres Herzunterstützungssystem, VAD: ventrikuläres Herzunterstützungssystem, BIVAD: biventrikuläres Herzunterstützungssystem

Der Krankenhausaufenthalt und der intensivmedizinische Aufenthalt betragen durchschnittlich $30,8 \pm 21,0$ bzw. $25,0 \pm 15,7$ Tage. Fünf Prozent ($n=4$) verstarben nach dem 30. Tag noch während des primären Aufenthaltes. Die Verlegung in eine andere Klinik erfolgte in 44 % ($n=35$), 39 % ($n=31$) wurden in eine Rehabilitationsklinik zur Anschlussheilbehandlung verlegt und 11 % ($n=9$) konnten nach Hause entlassen werden. Am 30. Tag nach Therapiebeginn befanden sich die Leberwerte in 29 % ($n=23$) der Fälle im Normbereich, 65 % ($n=51$) der Patienten hatten noch gering erhöhte Parameter und bei 6 % ($n=5$) bestand eine sekundär sklerosierende Cholangitis oder ischämiebedingte Leberinsuffizienz. Zum genannten Zeitpunkt bestand bei 14 % ($n=11$) des Patientenkollektivs eine suffiziente Nierenfunktion ohne die Notwendigkeit einer diuretischen Therapie. Ein Großteil der Patienten, nämlich 73 % ($n=58$), erhielt eine diuretische Therapie in oraler Form und 13 % ($n=10$) waren dialysepflichtig. Eine intravenöse Gabe von Diuretika war bei keinem Patienten notwendig. Die Lungenfunktion erholte sich in den meisten Fällen. Folglich waren 63 % ($n=50$) am 30. Tag nach ECLS-

Implantation nicht mehr beatmungspflichtig, 25 % (n=20) wurden intermittierend nicht-invasiv und 11 % (n=9) wurden dauerhaft invasiv beatmet. Die linksventrikuläre Pumpfunktion war mit einem durchschnittlichen Wert von $39,7 \pm 11,5$ % (n=66/79) mittelgradig eingeschränkt. Eine normale Pumpfunktion (LVEF $\geq 55\%$) wurde in 12 % (n=8) der untersuchten Patienten nachgewiesen und 30 % (n=20) hatten eine leichtgradig (LVEF 45-54%), 26 % (n=17) eine mittelgradig (LVEF 31-44%) sowie 32 % (n=21) eine hochgradig eingeschränkte LVEF (LVEF $\leq 30\%$) vorzuweisen. Die Hälfte des Patientenkollektivs, 54 % (n=43), wurde auf der modifizierten Rankin-Skala mit einem Wert >3 eingestuft.

7.2 Gruppenvergleich in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität

Es folgt der Vergleich zwischen Patienten, die das erste Jahr nach stattgefundener ECLS-Implantation überlebten (n=62; 78 %) mit Patienten, die im ersten Jahr verstarben (n=17; 22 %). Eine detaillierte Aufstellung der Ergebnisse kann aus den Tabellen 3–5 entnommen werden. In der Signifikanztestung zeigte sich die Tendenz, dass Patienten, die im ersten Jahr verstarben, älter waren (p=0,063). Bei der Betrachtung nach Altersgruppen ergab sich das Alter über 70 Jahre als statistisch signifikant (p=0,035). Im Gruppenvergleich zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Nebenerkrankungen, der Ursache für den kardiogenen Schock, des Intermacs Score und der Rahmenbedingungen der ECLS-Implantation. Die laborchemischen Befunde sowie der maximale Laktat- und minimale pH-Wert waren ebenfalls ohne signifikanten Unterschied, aber grundsätzlich in beiden Gruppen pathologisch. Dennoch traten bei Patienten, die im ersten Jahr verstarben, signifikant häufiger Komplikationen auf (p=0,009). Diese umfassten folgende Ereignisse: Blutung, Beinischämie, zerebrale Komplikation, Sepsis, Darmischämie und Dialyse. In der Einzelanalyse war zudem die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet (p=0,051). Gleiches galt für Patienten, bei denen ein VAD-System implantiert wurde (p=0,052).

Demographische Parameter	Überleben >1 Jahr (N=62)	Verstorben zwischen Tag 30 und 1 Jahr (N=17)	p-Wert
Alter (Jahre)	49,0 ± 12,7	55,8 ± 14,7	0,063 [#]
Alter >60 Jahre	13 (21)	7 (41)	0,117
Alter >70 Jahre	3 (5)	4 (24)	0,035
Männliches Geschlecht	47 (76)	14 (82)	0,749
Nebenerkrankungen			
Diabetes mellitus	8 (13)	5 (29)	0,139
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2 (3)	0 (0)	1,000
Arterielle Hypertonie	27 (44)	7 (41)	1,000
Hyperlipoproteinämie	19 (31)	5 (29)	1,000
Nikotinabusus	28 (45)	9 (53)	0,595
Niereninsuffizienz	5 (8)	2 (12)	0,639
Ätiologie			
Akutes Koronarsyndrom	35 (57)	8 (47)	0,586
Kardiomyopathie/Myokarditis	17 (27)	7 (41)	0,372
Lungenarterienembolie	4 (7)	1 (6)	1,000
Sonstige Kausalität	6 (10)	1 (6)	1,000
Koronare Herzerkrankung	39/61 (64)	11/16 (69)	0,778
1-Gefäß-KHK	9 (15)	1 (6)	0,678
2-Gefäß-KHK	9 (15)	1 (6)	0,678
3-Gefäß-KHK	20 (33)	9 (56)	0,145
Intermacs Score			
Intermacs Score 1	46 (74)	11 (65)	0,543
Intermacs Score 2	16 (26)	6 (35)	0,543
Implantationstechnik			
Perkutane Anlage	62 (100)	17 (100)	x
Rahmenbedingungen der Implantation			
Klinikexterne Anlage	24 (39)	3 (18)	0,150
Z.n. Reanimation	39 (63)	10 (59)	0,784
Anlage unter Reanimation	12 (19)	3 (18)	1,000
Wach-Anlage	7 (11)	4 (24)	0,238
Initiale Flussrate (L/min)	4,2 ± 0,9	4,3 ± 1,1	0,739 [#]
Blutgasanalyse			
pH vor ECLS-Anlage	7,26 ± 0,17	7,29 ± 0,15	0,659 [#]
pH 6h nach ECLS-Anlage	7,39 [7,29;7,45]	7,37 [7,29;7,44]	0,620 ^{&}
Laktat vor ECLS-Anlage (mmol/L)	7,9 ± 5,5	8,6 ± 4,8	0,613 [#]
Laktat 6h nach ECLS-Anlage (mmol/L)	5,8 ± 4,5	6,0 ± 4,1	0,908 [#]

Tabelle 3: Gruppenvergleich hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (1)

KHK: koronare Herzerkrankung, Z.n.: Zustand nach, [#]T-Test, [&]Mann-Whitney U-Test, x: nicht zutreffend, **fett** hervorgehoben sind die statistisch signifikanten p-Werte.

Leberparameter (Maximalwerte in 24h)	Überleben >1 Jahr (N=62)	Verstorben zwischen Tag 30 und 1 Jahr (N=17)	p-Wert
GOT (U/L)	475 [232;1221]	395 [255;779]	0,605 ^{&}
GPT (U/L)	179 [87;450]	212 [89;888]	0,873 ^{&}
Bilirubin (mg/dL)	1,7 [1,1;2,7]	1,8 [1,2;3,1]	0,658 ^{&}
Morbidität und Komplikationen			
Allgemeine Komplikation	38 (61)	16 (94)	0,009
Blutung	5 (8)	1 (6)	1,000
EK (U)	8,5 ± 10,3	8,1 ± 6,8	0,893 [#]
TK (U)	1,4 ± 4,2	0,8 ± 1,7	0,586 [#]
FFP (U)	6,5 ± 13,1	5,5 ± 8,5	0,796 [#]
Beinischämie	4 (7)	0 (0)	0,572
Zerebrale Komplikation	17 (27)	7 (41)	0,372
Nierenersatzverfahren*	22/61 (36)	11 (65)	0,051
Sepsis	12 (19)	7 (41)	0,105
Darmschämie	2 (3)	0 (0)	1,000
Interventionen und Operationen			
Perkutane Koronarintervention	35 (57)	9 (53)	1,000
Interventionelle Valvuloplastie	3 (5)	2 (12)	0,292
ICD-Implantation	9 (15)	1 (6)	0,681
VAD-Implantation	6 (10)	5 (29)	0,052
Herztransplantation	1 (2)	0 (0)	1,000
Operativer Klappenersatz/Rekonstruktion	3 (5)	1 (6)	1,000

Tabelle 4: Gruppenvergleich hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (2)

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, EK: Erythrozytenkonzentrat, TK: Thrombozytenkonzentrat, FFP: gefrorenes Frischplasma, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VAD: ventrikuläres Herzunterstützungssystem, * Ein Patient wurde aufgrund der vorbestehenden Dialysepflichtigkeit ausgeschlossen, #T-Test, &Mann-Whitney U-Test, **fett hervorgehoben** sind die statistisch signifikanten p-Werte

Überlebende hatten im Vergleich zu den verstorbenen Patienten eine tendenziell kürzere ECLS-Laufzeit (p=0,458), einen kürzeren Krankenhausaufenthalt (p=0,490) und eine kürzere intensivmedizinischen Behandlung (p=0,067). Alle Patienten, die nach der primärklinischen Betreuung nach Hause entlassen werden konnten, überlebten das erste Jahr (p=0,345). Überlebende Patienten hatten proportional eine kürzere Beatmungsdauer (p=0,058), eine niedrigere Tracheotomie rate (p=0,055) und waren am 30. Tag nach ECLS-Therapie seltener invasiv beatmet (p=0,002). Die kardiale Pumpfunktion war in der Gruppe von verstorbenen Patienten im Schnitt um 7 % signifikant niedriger (p=0,048). Das Auftreten einer leberbedingten Komplikation erwies sich als statistisch signifikant

($p < 0,001$). Alle Patienten mit Werten < 3 auf der modifizierten Rankin-Skala überlebten das erste Jahr. Im Gegensatz dazu hatten alle Patienten, die im ersten Jahr verstarben, mRS-Werte > 3 ($p < 0,001$).

Therapiedauer	Überleben >1 Jahr (N=62)	Verstorben zwischen Tag 30 und 1 Jahr (N=17)	p-Wert
ECLS-Laufzeit (h)	120,4 ± 60,5	132,7 ± 60,4	0,458 [#]
Tracheotomie	30 (48)	13 (77)	0,055
Beatmungsdauer (Tage)	12[8;20]	20 [11;29]	0,058 ^{&}
Krankenhausaufenthalt (Tage)	29,9 ± 21,5	33,9 ± 19,5	0,490 [#]
Intensivmedizinischer Aufenthalt (Tage)	23,2 ± 14,9	31,1 ± 17,5	0,067 [#]
Verlegung			
Intrahospital verstorben	0 (0)	4 (24)	x
Entlassung nach Hause	9 (15)	0 (0)	0,345
Verlegung in andere Klinik	25 (40)	10 (59)	0,030
Verlegung in Anschlussheilbehandlung	28 (45)	3 (18)	0,216
Endorganfunktionen 30 Tage nach ECLS-Implantation			
Normwertige Leberparameter	21 (34)	2 (12)	0,130
Erhöhte Leberparameter	41 (66)	10 (59)	0,580
Leberbedingte Komplikation	0 (0)	5 (29)	<0,001
Keine diuretische Therapie	9 (15)	2 (12)	1,000
Diuretika peroral	46 (74)	12 (71)	0,756
Dialysepflichtigkeit	7 (11)	3 (18)	0,400
Nicht beatmet	45 (73)	5 (29)	0,002
Intermittierend nicht-invasiv beatmet	14 (23)	6 (35)	0,348
Invasiv beatmet	3 (5)	6 (35)	0,002
TTE 30 Tage nach ECLS-Implantation	n=54/62	n= 12/17	
LVEF (%)	41,0 ± 11,1	33,8 ± 11,7	0,048[#]
Normale LVEF	8 (15)	0 (0)	0,333
Leichtgradig eingeschränkte LVEF	17 (32)	3 (25)	0,743
Mittelgradig eingeschränkte LVEF	14 (26)	3 (25)	1,000
Hochgradig eingeschränkte LVEF	15 (28)	6 (50,0)	0,175
mRS 30 Tage nach ECLS-Implantation			
mRS <3	36 (58)	0 (0)	<0,001
mRS >3	26 (42)	17 (100)	<0,001

Tabelle 5: Gruppenvergleich hinsichtlich des 1-Jahres-Überlebens (3)

ECLS: Extracorporeal Life Support, TTE: transthorakale Echokardiographie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mRS: modifizierte Rankin-Skala, [#]T-Test, [&]Mann-Whitney U-Test, x: nicht zutreffend, **fett hervorgehoben** sind die statistisch signifikanten p-Werte

7.3 Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren hinsichtlich der Mortalität

Die Resultate der univariablen Regressionsanalyse für alle erhobenen Parameter können dem Anhang entnommen werden (s. Resultate der univariablen Regressionsanalyse 1–3)

Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität (binär logistische Regression)

In der univariablen Analyse zeigte sich das Alter über 70 Jahre als signifikanter Risikofaktor hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität (OR 6,05 [1,21–30,36]; $p=0,029$). Bezüglich der Nebenerkrankungen sowie der koronaren Herzerkrankung konnte kein signifikanter Einfluss nachgewiesen werden. Ebenso konnten bei Betrachtung der Ätiologie, Rahmenbedingungen der Implantation, Blutgasanalyse und kardialen Operationen bzw. Interventionen keine relevanten prädiktiven Faktoren identifiziert werden.

Wie erwartet zeigte sich, dass das Auftreten einer allgemeinen Komplikation mit einem zehnfach erhöhten Risiko zu versterben assoziiert ist (OR 10,11 [1,26–81,21]; $p=0,030$). In der separaten Analyse der einzelnen Komplikationen erwies sich die Notwendigkeit einer Dialyse (OR 3,25 [1,06–10,0]; $p=0,040$) als signifikanter Risikofaktor. Der negative Einfluss einer prolongierten Beatmung zeigte sich insofern, dass sich mit jedem Tag der invasiven Beatmung die Chance zu versterben um den Faktor 1,05 [1,00–1,09]; ($p=0,030$) erhöhte und die Tracheotomie als negativer Prädiktor (OR 3,47 [1,02–11,82]; $p=0,047$) identifiziert wurde. Eine bestehende Beatmungspflichtigkeit am 30. Tag korrelierte mit einer deutlich erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit im ersten Jahr (OR 10,73 [2,33–49,45]; $p=0,002$). Die Notwendigkeit einer Interhospitalverlegung war ebenfalls mit einer signifikant erhöhten Mortalität assoziiert (OR 4,93 [1,23–19,74]; $p=0,024$).

In der multivariablen Analyse (s. Tabelle 6) erwiesen sich das Alter über 70 Jahre zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation, das Auftreten einer Komplikation während der ECLS-Therapie und eine bestehende invasive Beatmung am 30. Tag nach erfolgter ECLS-Implantation als unabhängige Risikofaktoren hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität.

Parameter	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	OR (CI)	p-Wert	OR (CI)	p-Wert
Alter >70 Jahre	6,05 (1,21-30,36)	0,029	19,30 (1,72-217,00)	0,016
Allgemeine Komplikation	10,11 (1,26-81,21)	0,030	14,30 (1,12-183,20)	0,041
Nierenersatzverfahren	3,25 (1,06-10,0)	0,040	n.s.	n.s.
VAD-Implantation	3,89 (1,02-14,86)	0,047	n.s.	n.s.
Beatmungsdauer (Tage)*	1,05 (1,00-1,09)	0,030	n.s.	n.s.
Verlegung in andere Klinik	4,93 (1,23-19,74)	0,024	n.s.	n.s.
Invasive Beatmung D30	10,73 (2,33-49,45)	0,002	7,11 (1,06-47,62)	0,043

Tabelle 6: Multivariable binär logistische Regression in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität

OR: Odds-Ratio, CI: Konfidenzintervall, D30: 30 Tage nach ECLS-Implantation, VAD: ventrikuläres Herzunterstützungssystem, n.s.: nicht signifikant, *metrische Variable

Identifikation von unabhängigen Risikofaktoren in Bezug auf die längerfristige Mortalität (Cox-Regression)

Mit dem zunehmenden Alter erhöhte sich das Sterberisiko für jedes Jahr um den Faktor 1,06 [1,02–1,09]; (p=0,001). Ab einem Alter von 60 Jahren stieg das Risiko zu versterben um das Vierfache (HR 4,15 [1,93–8,91]; p<0,001). Auch ein Alter >70 Jahren wirkte sich signifikant auf die längerfristige Mortalität aus (HR 3,77 [1,41–10,10]; p=0,008).

Aus der Vielzahl von Nebenerkrankungen waren lediglich das Vorliegen eines Diabetes mellitus (HR 3,12 [1,40–6,97]; p=0,005) und das Vorhandensein einer 3-Gefäß-KHK (HR 2,11 [0,99–4,50]; p=0,053) mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die zugrundeliegende Ätiologie, die Rahmenbedingungen der Implantation sowie die Werte der Blutgasanalyse und Leberparameter standen nicht mit der längerfristigen Mortalität in Verbindung. Trotzdem erhöhte das Auftreten einer Komplikation das Sterberisiko um das Zweieinhalbfache (HR 2,57 [0,98–6,76]; p=0,056). In der Subanalyse zeigten sich das dialysepflichtige Nierenversagen (HR 2,27 [1,05–4,90]; p=0,036) und das Auftreten einer zerebralen Komplikation (HR 2,44 [1,15–5,15]; p=0,020) als zentrale Faktoren. Bei Betrachtung der operativen Eingriffe war die Implantation eines VAD mit einem deutlich erhöhten Sterberisiko verbunden (HR 2,42 [1,03–5,71]; p=0,043). Die Dauer des intensivmedizinischen Aufenthaltes und des gesamten Krankenhausaufenthaltes hatte keinen Einfluss auf die Mortalität.

Hinsichtlich der Endorganfunktionen am 30. Tag nach ECLS-Implantation, war eine suffiziente Lungenfunktion ohne die Notwendigkeit einer nicht-invasiven oder invasiven

Beatmung mit einem geringeren Sterberisiko verbunden (HR 0,26 [0,12–0,56]; p=0,001). Im Gegenteil dazu erhöhte sich bei einer invasiven Beatmung das Risiko zu versterben um das Fünffache (HR 5,09 [2,23–11,63]; p<0,001). Mit normwertigen Leberwerten verringerte sich die Mortalität signifikant (HR 0,26 [0,08–0,86]; p=0,027) und gegensätzlich dazu war die leberbedingte Komplikation mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden (HR 56,42 [12,52–254,19]; p<0,001). Eine bessere linksventrikuläre Pumpfunktion verringerte mit jedem zusätzlichen Prozent das Sterberisiko um den Faktor 0,95 [0,91–0,99]; (p=0,009) und eine hochgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion erhöhte das Sterberisiko um das Zweieinhalbfache (HR 2,62 [1,11–6,18]; p=0,028). Der Behinderungsgrad (modifizierte Rankin-Skala) stellte sich als hochrelevant heraus. Die mRS >3 war mit einer fünfzehnfachen Erhöhung der Mortalität verbunden (HR 15,48 (3,66–65,41; p<0,001).

In der multivariablen Analyse (s. Tabelle 7) konnten das Alter zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation und eine modifizierte Rankin-Skala mit einem Wert >3 am 30. Tag nach stattgefundener ECLS-Therapie als unabhängige Risikofaktoren in Bezug auf die längerfristige Mortalität identifiziert werden. Die höhere linksventrikuläre Pumpfunktion am 30. Tag nach ECLS-Therapie war stark positiv mit dem längerfristigen Überleben verbunden, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Parameter	Univariable Analyse		Multivariable Analyse	
	HR (CI)	p-Wert	HR (CI)	p-Wert
Alter (Jahre)*	1,06 (1,02-1,09)	0,001	1,04 (1,00-1,09)	0,031
Diabetes mellitus	3,12 (1,40-6,97)	0,005	n.s.	n.s.
Zerebrale Komplikation	2,44 (1,15-5,15)	0,020	n.s.	n.s.
Nierenersatzverfahren	2,27 (1,05-4,90)	0,036	n.s.	n.s.
VAD-Implantation	2,42 (1,03-5,71)	0,043	n.s.	n.s.
Beatmungsdauer (Tage)*	1,04 (1,01-1,07)	0,003	n.s.	n.s.
Normwertige Leberwerte D30	0,26 (0,08-0,86)	0,027	n.s.	n.s.
LVEF D30 (%) *	0,95 (0,91-0,99)	0,009	0,96 (0,92-1,00)	0,052
mRS >3	15,48 (3,66-65,41)	<0,001	7,47 (1,61-34,65)	0,010

Tabelle 7: Multivariable Cox-Regressionsanalyse in Bezug auf die längerfristige Mortalität

HR: Hazard-Ratio, CI: Konfidenzintervall, VAD: ventrikuläres Herzunterstützungssystem, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, D30: 30 Tage nach ECLS-Implantation, mRS: modifizierte Rankin-Skala, * metrische Variable

7.4 Berechnung von Schwellenwerten

Bei Betrachtung des Alters weist die ROC-Kurve in der Abbildung 11 einen signifikanten Unterschied zur Diagonale auf ($p=0,001$) und die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC: area under the curve) beträgt 0,72 (CI [0,60–0,85]). Mit Hilfe des Youden-Index wurde ein Schwellenwert von 57,5 Jahren (Sensitivität: 61 %, Spezifität: 86 %) berechnet.

In der Abbildung 12 ist die linksventrikuläre Pumpfunktion am 30. Tag nach ECLS-Implantation als ROC-Kurve dargestellt. Diese weicht signifikant von der Diagonale ab ($p=0,012$). Die AUC beträgt 0,69 (CI [0,56–0,83]). Der Schwellenwert beträgt 37,5 % (Sensitivität: 62 %, Spezifität: 73 %).

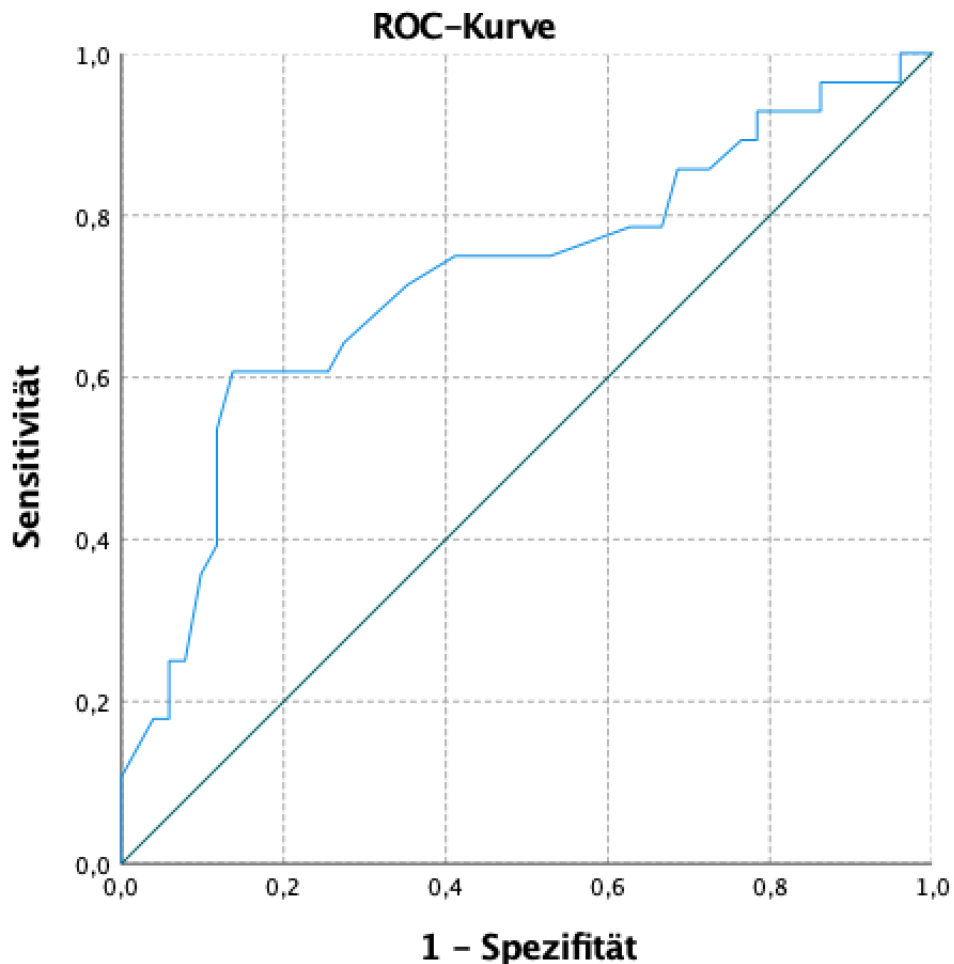


Abbildung 11: ROC-Kurve des Alters zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation

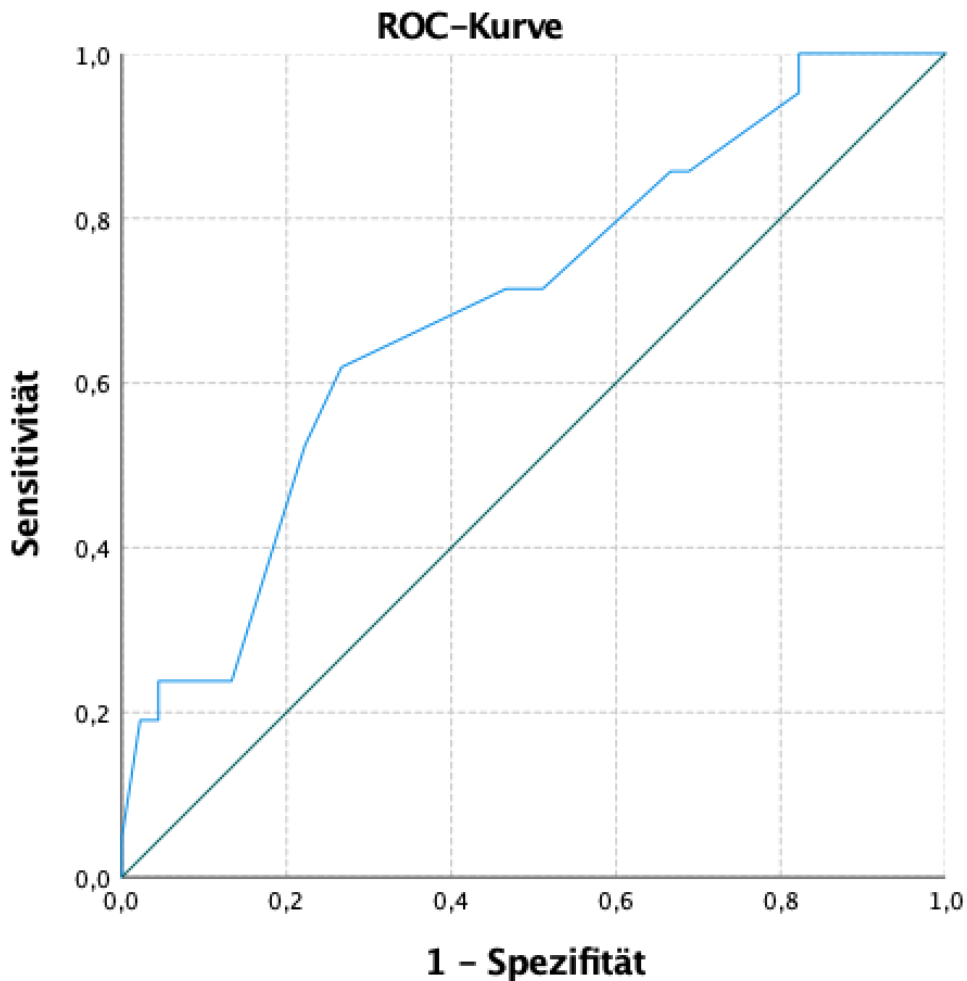


Abbildung 12: ROC-Kurve der linksventrikulären Ejektionsfraktion 30 Tage nach ECLS-Implantation

7.1 Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse wurde primär für das gesamte Patientenkollektiv (s. Abbildung 13) erstellt. Zusätzlich erfolgten Gruppenvergleiche hinsichtlich des Alters zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation (s. Abbildung 14), der modifizierten Rankin-Skala 30 Tage nach ECLS-Implantation (s. Abbildung 15) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion 30 Tage nach ECLS-Implantation (s. Abbildung 16). Die aufgeführten geschätzten Überlebensraten beziehen sich auf das 1, 2 und 3 Jahr nach erfolgter ECLS-Therapie.

Das mittlere Überleben des Gesamtkollektivs wurde mit 3,8 Jahren [CI: 3,3–4,4; SE: 0,3]) und die Überlebensraten jeweils mit 78 %, 73 % und 61 %, (SE: 4,7 %, 5,1 % und 6,3 %) geschätzt.

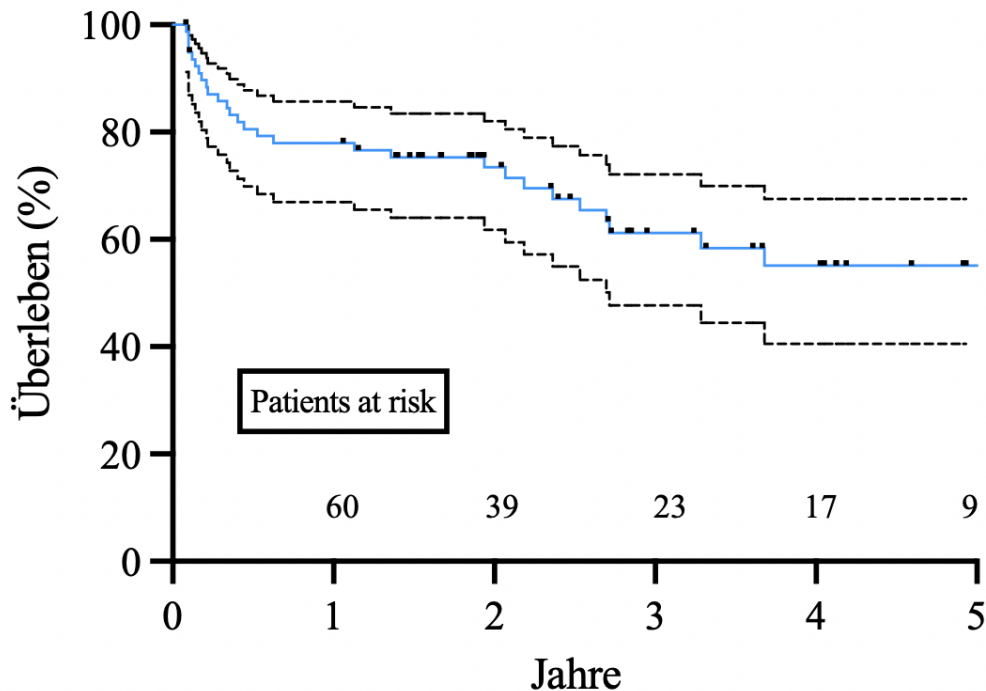


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtkollektivs mit 95 % Konfidenzintervall

Anhand des berechneten Schwellenwertes von 57,5 Jahren erfolgte der Vergleich in den Überlebensraten von Patienten mit einem aufgerundeten Alter <60 und >60 Jahren (Log Rank Test: $p < 0,001$). Das geschätzte mittlere Überleben betrug für >60 -jährige Patienten 2,0 Jahre [CI: 1,2–2,7; SE: 0,4] und für Patienten <60 Jahre 4,4 Jahre [CI: 3,8–5,0; SE: 0,4]. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren wurden mit 83 %, 83 % sowie 77 % (SE: 5,0 %, 5,0 %, und 6,0 %) für Patienten <60 Jahre und für Patienten >60 Jahre mit 65 %, 46 % und 16 % (SE: 10,7 %, 12,1 % und 9,8 %) berechnet.

Der Gruppenvergleich hinsichtlich des Behinderungsgrades zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Überlebenszeitkurven (Log Rank Test: $p < 0,001$). Für Patienten mit einer mRS >3 wurde ein mittleres Überleben von 2,6 Jahren [CI: 1,8–3,3; SE: 0,4] und für Patienten mit einer mRS <3 ein mittleres Überleben von 5,3 Jahren [CI: 4,9–5,6; SE 0,2] kalkuliert. Die Überlebensraten nach 1, 2 und 3 Jahren betragen für Patienten mit einer höheren Beeinträchtigung des funktionellen Status (mRS >3) 60 %, 54 % und 36 % (SE: 7,6 %, 7,8 % und 8,0 %). Bei Patienten mit einer mRS <3 wurde eine Überlebensrate für 1, 2 und 3 Jahre nach erfolgter ECLS-Therapie jeweils mit 97 % (SE 2,9 %) geschätzt.

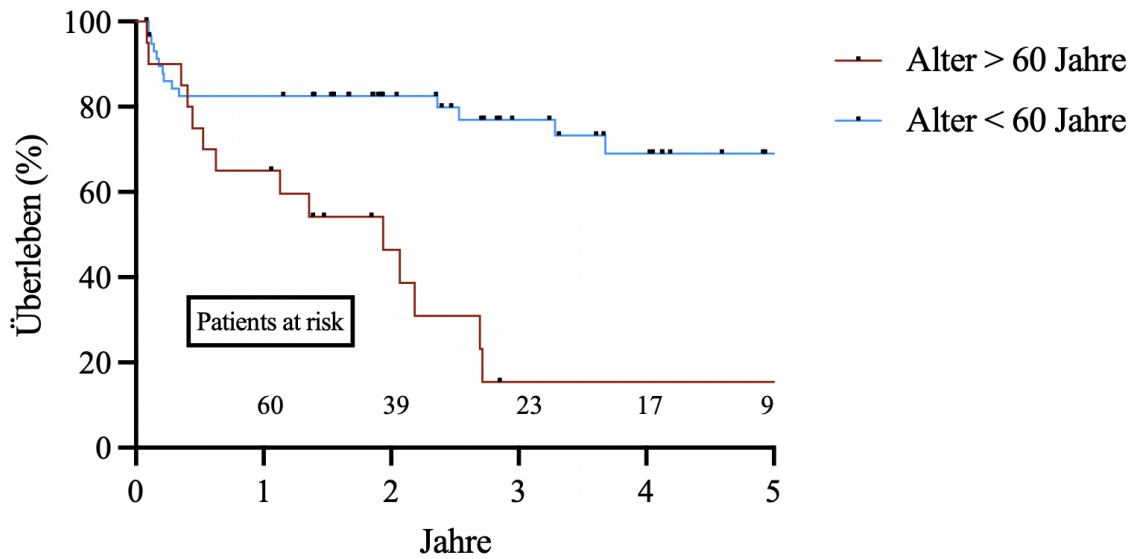


Abbildung 14: Gruppenvergleich von Patienten mit einem Alter >60 und <60 Jahren

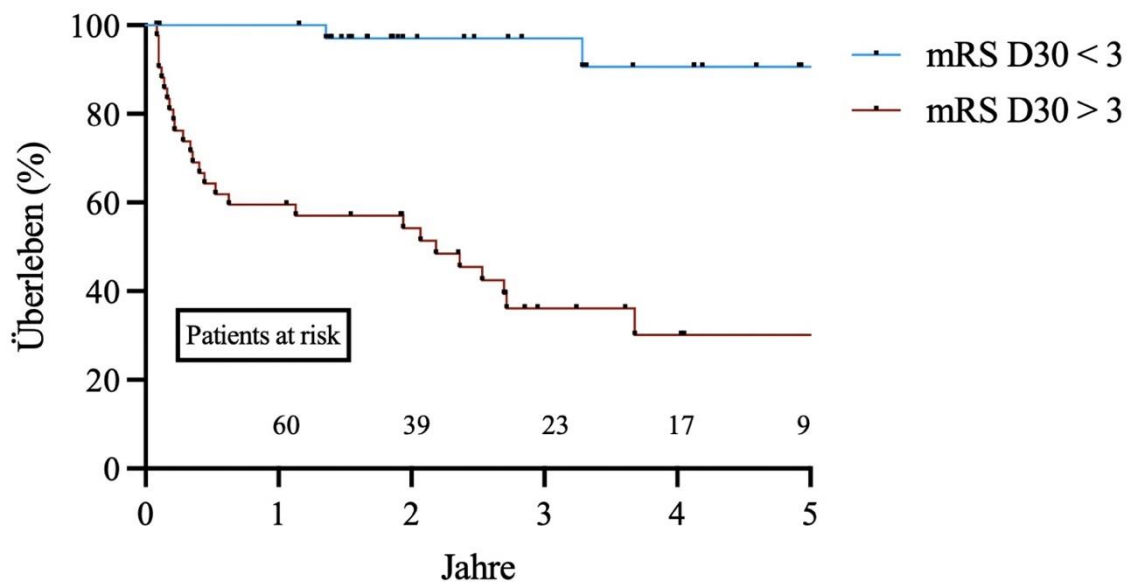


Abbildung 15: Gruppenvergleich von Patienten mit einer mRS >3 und <3

D30: 30 Tage nach ECLS-Implantation, mRS: modifizierte Rankin-Skala

Anhand des berechneten Schwellenwertes der linksventrikulären Ejektionsfraktion am 30. Tag nach erfolgter ECLS-Implantation von 37,5 %, erfolgte der Vergleich mit einem abgerundeten Wert von 35%. Auch hier zeigte sich im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied (Log Rank Test: $p=0,013$). Für Patienten mit einer LVEF <35 % konnte eine mittlere Überlebensdauer von 3,2 Jahren [CI: 2,1–4,1; SE: 0,5] und für Patienten mit einer

LVEF >35 % eine mittlere Überlebensdauer von 4,3 Jahren [CI: 3,7–4,9; SE 0,3] geschätzt werden. Für Patienten mit einer LVEF >35 % konnten nach 1, 2 und 3 Jahren Überlebensraten von 88 %, 84 % und 79 % (SE: 5,1 %, 6,4 % und 7,5 %) und für Patienten mit einer LVEF <35 % von 72 %, 64 %, und 42 % (SE: 9,0 %, 9,6 % und 10,9 %) ermittelt werden.

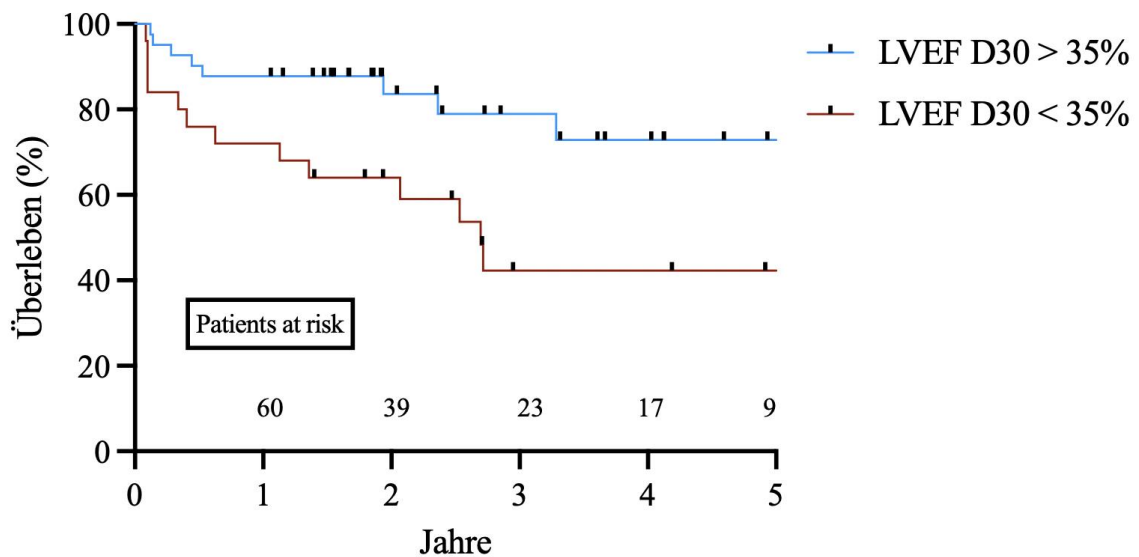


Abbildung 16: Gruppenvergleich von Patienten mit einer LVEF >35 % und <35 %

D30: 30 Tage nach ECLS-Implantation, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Bis zur Nachsorgeuntersuchung waren 35 % (n=28) der Patienten verstorben. Das Multiorganversagen zählte zu den häufigsten Todesursachen (s. Tabelle 8)

Todesursache	N (%)
Zerebrale Blutung/Hypoxischer Hirnschaden	3 (11)
Sklerosierende Cholangitis mit Leberversagen	1 (4)
Acute respiratory distress syndrome	1 (4)
Infektion/Sepsis	4 (14)
Kardiale Ursache	2 (7)
Akutes Transplantatversagen nach Herztransplantation	1 (4)
Multiorganversagen	9 (32)
Kryptogen	7 (25)

Tabelle 8: Todesursachen nach einer primären Überlebenszeit von >30 Tagen nach ECLS-Implantation

7.2 Nachsorgeuntersuchung

Die Nachsorgeuntersuchung erfolgte bei 36 der überlebenden Patienten (46 % des Gesamtkollektivs) nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 1,9 [1,1–3,6] Jahren. Davon stellten sich 31 Patienten in der Klinik vor und bei 5 Patienten wurde die Nachsorgeuntersuchung telefonisch bzw. postalisch durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren 11 % (n=4) herztransplantiert und 6 % (n=2) stellten sich mit einem VAD vor. Das Patientenkollektiv bestand zu 75 % (n=27) aus Männern und das mittlere Alter betrug $50,5 \pm 12,2$ Jahre. Im Durchschnitt hatten die Patienten einen BMI von $27,5 \pm 5,7$ kg/m².

Patientenfragebogen für die Nachsorgeuntersuchung nach stattgehabter ECLS-Therapie

Alle bis auf einen Patienten hatten nach der ECLS-Therapie eine Rehabilitation absolviert. Davon führten 94 % (n=34) diese stationär und 3 % (n=1) ambulant durch. Der mediane Rehabilitationsaufenthalt betrug 28 [21; 46] Tage und reichte von 21 Tagen bis zu maximal 180 Tagen. Die Behandlung fand in 60 % (n=21) in einer allgemeinen und in 37 % (n=13) in einer neurologischen Rehabilitationsanstalt statt. Auch die Anzahl der Krankenhausaufenthalte nach stattgefunder ECLS-Therapie weist eine deutliche Varianz auf. Die mediane Anzahl der Aufenthalte betrug 2 [1;4] mit einem Minimum von 0 und einer maximalen Anzahl von 15 stationären Aufnahmen. Ein Großteil der Patienten, 94 % (n=34), befand sich zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung in hausärztlicher und 83 % (n=30) in kardiologischer Behandlung.

Morbiditäten

Ein Patient (3 %) erhielt noch während der ECLS-Therapie ein passendes Spenderorgan, 3 Patienten (8 %) wurden nach primär erfolgreicher Entwöhnung von der ECLS und Krankenhausentlassung herztransplantiert (8 %) und weitere 2 Patienten (6 %) wurden zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung für eine Herztransplantation oder VAD-Implantation evaluiert. Zwischenzeitlich erlitten 6 % (n=2) ein akutes Koronarsyndrom, 3 % (n=1) einen Schlaganfall und bei 3 % (n=1) entwickelte sich 7 Monate nach ECLS-Therapie ein dialysepflichtiges Nierenversagen. Bei 6 % (n=2) wurde eine kardiale Ablation vorgenommen und 14 % (n=5) wurden perkutan koronarinterveniert. Die medikamentöse Einstellung ist in der Abbildung 17 dargestellt.

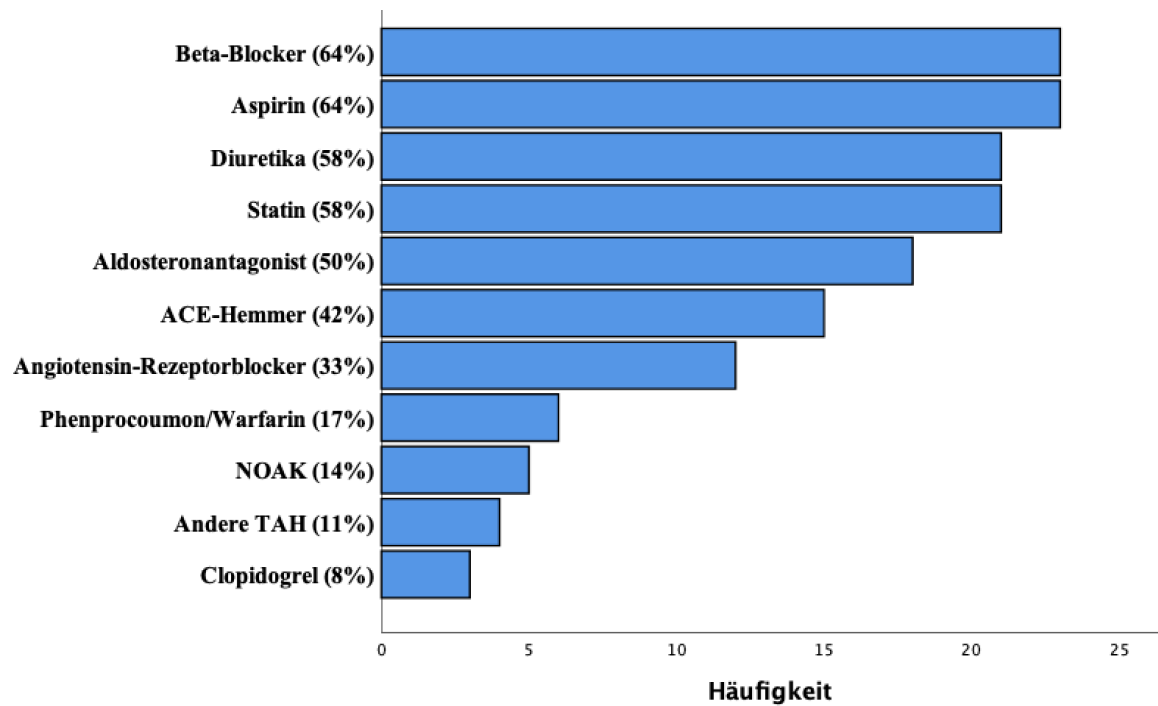


Abbildung 17: Medikamentöse Therapie

TAH: Trombozytenaggregationshemmer, NOAK: neue orale Antikoagulanzen

Kardiale Untersuchung

Eine lückenlose kardiale Untersuchung war von 26 Patienten verfügbar (s. Tabelle 9). Die Patienten waren überwiegend im Sinusrhythmus (96 %; n=25) und 4 % (n=1) waren im Vorhofflimmern. Bei 12 % (n=3) konnte im EKG ein kompletter Linksschenkelblock ermittelt werden

Transthorakale Echokardiographie	N =26 (%)
LVEF (%)	47 ± 12
Normale LVEF	7 (27)
Geringgradig eingeschränkte LVEF	8 (31)
Mittelgradig eingeschränkte LVEF	9 (35)
Hochgradig eingeschränkte LVEF	2 (8)
LVEDD (mm)	55 ± 11
TAPSE (mm)	20 ± 3
TAPSE >16mm	24 (92)

Tabelle 9: Transthorakale Echokardiographie

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer Diameter, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion

Laborchemische Untersuchungen

Die laborchemischen Parameter sind in der Tabelle 10 angegeben.

Parameter	Resultat	N
Kreatinin (mg/dL)	1,1 [1,0;1,4]	31
Harnstoff (mg/dL)	43[33;60]	31
GFR (mL/min/1,73m ²)	91 [69;99]	31
GOT (U/L)	29 [25;34]	30
GPT (U/L)	26 [19;41]	30
Bilirubin (mg/dL)	0,8 [0,5;1,0]	30
Pro-BNP (pg/mL)	323 [157;1425]	31

Tabelle 10: Erhebung der Endorganfunktion mit Hilfe laborchemischer Analysen

GFR: glomeruläre Filtrationsrate, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat Transaminase, pro-BNP: Natriuretisches Peptid

Behinderungsgrad und Belastbarkeit

Zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung wiesen nach der modifizierten Rankin-Skala 22 % (n=8) der Patienten keine, 44 % (n=16) eine minimale, 28 % (n=10) eine geringe und 6 % (n=2) eine moderate Beeinträchtigung auf. Zwei Drittel, 61 % (n=22), des Patientenkollektivs waren vermindert erwerbsfähig. Mit einem Behinderungsgrad von >50 % galten 44 % (n=16) als schwerbehindert und 14 % (n=5) konnten mit einem Behinderungsgrad zwischen 20–50 % als weniger schwerwiegend beeinträchtigt eingestuft werden. Bei einem Patienten konnte der Behinderungsgrad nicht ermittelt werden. Anhand der Pflegebedürftigkeit wurden 11 % (n=4) in die Pflegestufe 1 (2,8 %; n=1), Pflegestufe 2 (6 %; n=2) oder Pflegestufe 3 (6 %; n=1) eingestuft. Die subjektive Belastbarkeit wurde aus Patientensicht als akzeptabel beschrieben. Ein Drittel, 36 % (n=13), wurde mit einer NYHA Klasse I, 47 % (n=17) mit einer NYHA Klasse II, 14 % (n=5) mit einer NYHA Klasse III und 3 % (n=1) mit einer NYHA Klasse IV bewertet.

Der 6MWT wurde bei 21 Patienten im Rahmen der persönlichen Vorstellung durchgeführt. Aufgrund von orthopädischen oder neurologischen Beschwerden konnten 23,8 % (n=5) nicht an der Untersuchung teilnehmen. Patienten nach erfolgter VAD-Implantation oder HTx wurden ausgeschlossen. Im Mittel konnte ein Gehstreckensollwert von 74 ± 25 % mit einer Distanz von 430 ± 131 m zurückgelegt werden. Zwei Probanden (10 %) mussten bei zunehmender Erschöpfung den Test abbrechen. Acht Probanden gaben Beschwerden im

Sinne von Schwindel (5 %; n=1), pektanginösen Beschwerden (10 %; n=2) oder muskuloskelettaler Symptomatik (24 %; n=5) an. Die Herzfrequenz betrug zu Beginn durchschnittlich 67 ± 10 Schläge/min und nach Abschluss des Tests 78 ± 15 Schläge/min. Die Sauerstoffsättigung war bei allen Patienten zu beiden Zeitpunkten normwertig.

Ein Großteil, 92 % (n=33), der Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung jünger als 65 Jahre. Ein Drittel ging einer Arbeit in Vollzeit nach (31 %; n=11) und 6 % (n=2) arbeiteten Teilzeit. Von 36 Patienten waren 44 % (n=16) bereits berentet.

Neuropsychiatrische Evaluation

Die NIHSS wurde bei 27 der Probanden erhoben (s. Tabelle 11). Die mediane Punkteanzahl betrug 1 [1;2] und die maximale Punkteanzahl wurde mit 9 Punkten angegeben.

Beeinträchtigung	Referenzwert	N=27 (%)
Keine	0	5 (19)
Mild	1-4	18 (67)
Moderat	5-15	4 (15)
Moderat bis schwer	16-20	0 (0)
Schwer	21-42	0 (0)

Tabelle 11: National Institutes of Health Stroke-Skala

Die Testung mit Hilfe des MoCa erfolgte bei 29 Patienten. Die durchschnittliche Punkteanzahl war 26 [23;28]. Die Hälfte (55 %; n=16) hatte mit einer Punkteanzahl von >26 keinerlei kognitive Einschränkungen. Der BDI II wurde bei allen Patienten (n=36) durchgeführt (s. Tabelle 12). Die Probanden erreichten eine mediane Punkteanzahl von 9 [2;19]. Zwei Drittel (58 %; n=21), der Patienten gaben an, vollständig in das soziale Umfeld integriert zu sein.

Schweregrad	Referenzwert	N=36 (%)
Keine Depression	0-8	18 (50)
Milde Depression	9-19	10 (28)
Mittlere Depression	20-28	4 (11)
Schwere Depression	29-63	4 (11)

Tabelle 12: Beck-Depressions-Inventar-II

7.3 Lebensqualitätsanalyse

Im Gruppenvergleich zwischen den Patienten mit erfolgter ECLS-Therapie mit der alters- und geschlechtsassoziierten deutschen Normstichprobe zeigte sich wie erwartet eine signifikante Reduktion der Lebensqualität in der Studienpopulation (s. Tabelle 13 und Abbildung 18).

Summenskalen	Deutsche Normstichprobe* (N=72)	Studienpopulation (N=36)	p-Wert
Körperliche Summenskala	53 (43;56)	45 (33;52)	0,002
Psychische Summenskala	54 (49;56)	53 (42;55,)	0,131
Dimensionen			
Körperliche Funktionsfähigkeit	95 (80;100)	73 (50;89)	<0,001
Körperliche Rollenfunktion	100 (81;100)	63 (0;100)	0,003
Schmerzen	100 (51;100)	80 (51;100)	0,520
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	67 (52;77)	52 (35;67)	0,002
Vitalität	65 (55;75)	50 (35;69)	0,005
Soziale Funktionsfähigkeit	100 (78;100)	88 (63;100)	0,003
Emotionale Rollenfunktion	100 (100;100)	100 (33;100)	<0,001
Psychisches Wohlbefinden	78 (64;88)	76 (56;84)	0,283

Tabelle 13: Analyse der Lebensqualität mit Hilfe des Short Form-36 Gesundheitsfragebogens

* alters- und geschlechtsassoziiert, **fett** hervorgehoben sind die statistisch signifikanten p-Werte

Patienten nach einem therapierefraktären kardiogenen Schock und erfolgter ECLS-Therapie litten an einer höheren alltäglichen körperlichen Beeinträchtigung (körperliche Funktionsfähigkeit und körperliche Rollenfunktion). Ebenso schätzten diese die eigene Gesundheit schlechter ein, hatten eine geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen (allgemeine Gesundheitswahrnehmung), fühlten sich weniger vital und waren im Sozialleben mehr durch gesundheitliche Probleme belastet (soziale Funktionsfähigkeit). In der untersuchten Patientenkohorte konnte ein höherer Einfluss von emotionalen Problemen auf das Sozialleben, Arbeit und den Alltag ermittelt werden (soziale Funktionsfähigkeit und emotionale Rollenfunktion). Lediglich der Einfluss von Schmerzen und das psychische Wohlbefinden waren mit der Normstichprobe vergleichbar.

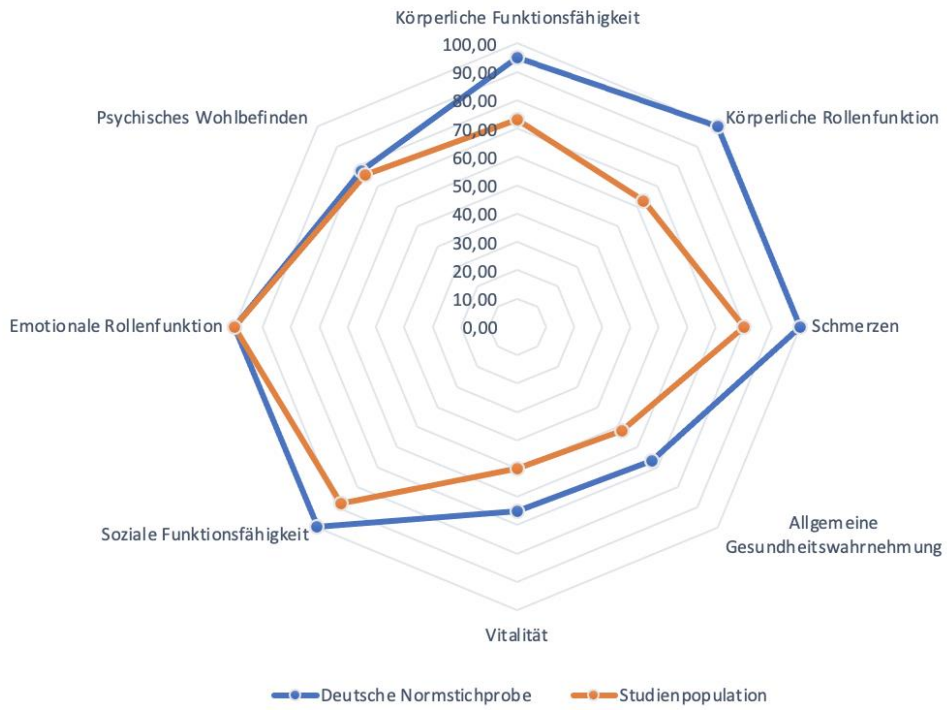


Abbildung 18: Bildgebende Darstellung der Lebensqualitätsanalyse

8 Diskussion

Seit der klinischen Etablierung der ECLS-Therapie in den frühen neunziger Jahren kam es zu einer nahezu exponentiellen Zunahme an Implantationen über die Folgejahre [34]. Heute gilt die Therapie als etablierter Bestandteil der modernen Behandlung von Patienten im therapierefraktären kardiogenen Schock [7]. Aufgrund des zunehmenden wissenschaftlichen Interesses, wurde im Jahr 1989 das internationale ELSO Register etabliert, in dem bis heute insgesamt knapp 190.000 Patienten (ECLS und VV-ECMO; Stand Januar 2023) inkludiert wurden [114].

Erst kürzlich publizierte unsere interdisziplinäre Arbeitsgruppe eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie mit 42 Patienten im infarktbedingten kardiogenen Schock [115]. Dabei erfolgte der Vergleich von konservativ behandelten Patienten mit Patienten, die eine ECLS erhielten. Es konnte eine niedrigere 1-Jahres-Mortalität in der ECLS-Gruppe (19 %) im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ECLS (38 %) nachgewiesen werden, eine statistische Signifikanz blieb jedoch aufgrund der großen interindividuellen Variabilität der einzelnen Patienten und der geringen Probandenzahl aus ($p=0,31$).

Basierend auf dieser Problematik wurden zwei große multizentrische europaweite Studien (ECLS-SHOCK trial und EURO SHOCK trial) initiiert, wobei u.a. durch die COVID 19-Pandemie Rekrutierungsschwierigkeiten den Abschluss schwer abschätzen lassen [116, 117]. Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die bisherigen Erkenntnisse meist auf retrospektiven Analysen basieren, die sich überwiegend auf den Akutverlauf und somit auf einen verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeitraum fokussieren. Zum längerfristigen Verlauf und der Lebensqualität gibt es nur wenige Daten [15, 80, 102, 118, 119]. Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb, jene 79 Patienten, die den Schwellenwert von 30 Tagen nach Implantation eines ECLS-Systems überlebt haben, zu charakterisieren und zu analysieren. Teile der Ergebnisse dieser Arbeit wurden von Guenther et al. im Jahr 2020 unter dem Titel „Extracorporeal life support in therapy-refractory cardiocirculatory failure: looking beyond 30 days“ veröffentlicht [120].

8.1 Überlebenszeitanalyse

Die ECLS-Therapie im Rahmen des Herzversagens ist nach den Daten des „ELSO Registry Reports“ aus dem Jahr 2022 mit einer initial hohen Krankenhausmortalität von 55 % verbunden [34]. Delmas et al. berichteten über eine 90-Tage-Mortalität von 68 % und in der Studie von Muller et al. verstarben in einem Zeitraum von 6 Monaten 59 % [15, 118]. Die

genannten Publikationen beziehen sich auf ein Gesamtkollektiv an Patienten, die mit einer ECLS versorgt wurden. Auch im mittelfristigen Verlauf muss weiterhin mit einer relevanten Sterblichkeit gerechnet werden. In der Studie von de Waha et al. waren nach einer medianen Beobachtungszeit von 18 [15;36] Monaten lediglich noch 18 % des gesamten Patientenkollektivs am Leben [121]. Dies ist vergleichbar mit der vorgelegten Studie. Während des Beobachtungszeitraumes von knapp 2 Jahren [1,1–3,6] verstarben nach einer initial hoher 30-Tages-Mortalität zusätzlich kumulativ 35 % der Patienten, davon mehr als die Hälfte im ersten Jahr. Dies reflektiert eine hohe Vulnerabilität der ECLS-Patienten im kurz- bis mittelfristigen Verlauf. Bei Betrachtung der Langzeitergebnisse von Patienten, die mindestens 30 Tage überlebten, kann in den darauffolgenden Jahren allerdings eine Abnahme der sekundären Mortalität beobachtet werden. Die Überlebenszeit betrug nach 1, 2 und 3 Jahren für dieses Patientenkollektiv jeweils 78 %, 73 % und 61 %. Eine vergleichbare Studie fokussierte sich auf Patienten, die erfolgreich von der ECLS entwöhnt wurden und kalkultierten eine 1- und 3-Jahres-Mortalität von 55 % sowie 52 % [122]. Ein Multiorganversagen war in der analysierten Patientenkohorte, wie auch in weiteren Publikationen die häufigste Todesursache [15, 80, 118, 122].

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass mit der ECLS primär Patienten ohne therapeutische Alternativen behandelt werden, ist dies als zufriedenstellend zu bewerten. Ist auch die post-akute Phase erfolgreich überstanden, kann von einer akzeptablen sekundären Mortalität und somit stabilen Überlebenswahrscheinlichkeiten ausgegangen werden.

8.2 Identifikation von prädiktiven Faktoren

Demographische Parameter und Komorbiditäten

Die Festlegung einer prognostischen Altersgrenze für die ECLS-Therapie wird aktuell kritisch diskutiert. In den „ELSO Interim Guidelines for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients“ wird das isolierte Alter als absolute Kontraindikation für den Einsatz der ECLS ausgeschlossen [29]. In zwei retrospektiven Studien von Beurtheret et al. und Delmas et al. wurde ein Alter >80 Jahre bzw. >85 Jahre als absolute Kontraindikation für eine ECLS-Implantation proklamiert [86, 118]. In einer Analyse von Daten des ELSO Registers aus dem Jahr 2017 konnte das Alter als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden, wobei Patienten über 70 Jahre eine erhöhte Mortalität aufwiesen [123]. Die Autoren interpretierten die erhöhte Mortalität dennoch als

akzeptabel und verwiesen bei der Patientenselektion auf die Notwendigkeit der Beurteilung des Gesamtzustandes des Patienten.

Salna et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass es ab einem Alter von 63 Jahren zu einem Anstieg der Mortalität um 6 % für jedes zusätzliche Lebensjahr kommt und ermittelten ein Alter >72 Jahre als unabhängigen Risikofaktor hinsichtlich der Krankenhausmortalität [124]. An der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität wird ein Alter über 75 Jahre als relative Kontraindikation angesehen und zur Indikationsstellung zusammen mit vorbestehenden Komorbiditäten und der Schwere der Organdysfunktion herangezogen. Basierend auf den Erfahrungen der letzten Jahre wurde allerdings vermutet, dass der Grenzwert bei einem deutlich niedrigeren Alter liegt. In der vorliegenden Studie von überlebenden Patienten wurde ein Alter >70 Jahre als unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich der sekundären 1-Jahres-Mortalität identifiziert ($p=0,016$). Betrachtet man darüber hinaus die weitere Entwicklung, so sinkt die Altersgrenze weiter. Mit Hilfe der ROC-Analyse wurde ein Schwellenwert von 57,5 Jahren berechnet und das Alter (kontinuierliche Variable) als unabhängiger Risikofaktor identifiziert ($p=0,031$). Definiert man die Altersschwelle demzufolge bei 60 Jahren, so zeigt sich ein 3-Jahres-Überleben von 16 % für die ältere Patientengruppe, im Vergleich zu 77 % in der Gruppe unter 60 Jahren (Log Rank Test: $p<0,001$). De Waha et al. zogen ein ähnliches Resümee und berechneten, allerdings bei Einschluss aller Patienten, eine Mortalität von 94 % für Patienten >60 Jahre bei einem medianen Beobachtungszeitraum von 18 Monaten [125]. Anhand der genannten Resultate erscheint die Inklusion des Patientenalters bereits in prädiktive Risiko-Scores sinnvoll. Ob dieses als Zahlenwert oder als kontinuierliche Variable in die Berechnung eingehen sollte, muss nochmals statistisch geprüft werden. Im SAVE-Score wirkt sich das Alter unter 62 Jahre positiv auf die Überlebensprädiktion aus und im ENCOURAGE Mortality Risk Score ist das Alter >60 Jahre als negativer Prädiktor miteinbezogen [10, 15].

Die steigende Mortalität mit dem Alter ist erfahrungsgemäß auf die höhere Prävalenz an Komorbiditäten, geringeren körperlichen Reserven und ein geringeres Rehabilitationspotenzial zurückzuführen [125]. Patienten mit einem Alter >60 Jahre hatten in der vorliegenden Studie ein ausgeprägteres kardiovaskuläres Risikoprofil und überwiegend war ein akutes Koronarsyndrom ursächlich für den kardiogenen Schock. Zudem litten ältere Patienten größtenteils an einer koronaren Herzerkrankung mit Beteiligung aller 3 Kranzarterien. Diese könnte durch eine chronische Minderperfusion des Myokards potenziell die Restitution der Herzfunktion nach einem kardiogenen Schock

limitiert haben. Saito et al. postulierten zudem, dass sich mit dem Alter auch die benötigte Rehabilitationsdauer verlängert [126]. Auch in der vorgelegten Arbeit wird der Bedarf einer längeren organbezogenen sowie funktionellen Restitution beim älteren Kollektiv ersichtlich. Neben der geringeren Herzleistung zeigte sich auch eine längere Beatmungsdauer, damit verbunden eine höhere Tracheotomie-Rate und ein schlechterer funktioneller Status zum Zeitpunkt des 30. Tages nach erfolgter ECLS-Therapie. Erwähnenswert ist, dass der schlechtere Verlauf in der älteren Population sowohl in dieser Studie als auch in einer weiteren nicht mit einer erhöhten Anzahl an Komplikationen assoziiert ist [126].

Die Datenlage bezüglich des Alters ist dennoch nicht gänzlich einheitlich. Lee et al. konnten in ihrer Studie das Alter als unabhängigen prädiktiven Faktor ausschließen [37]. Die Studie von Saito et al. stimmt mit diesem Ergebnis überein und konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten jünger und älter als 75 Jahre aufzeigen [126]. Beide Studien machen keine Angaben zu den Komorbiditäten, welche bei einer geringeren Prävalenz eine mögliche Erklärung für die angegebenen Ergebnisse bieten könnte. In Zusammenschau der eigenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Literatur erscheint bei Patienten ab einem Alter >60 Jahre eine restriktivere Implantationsstrategie vertretbar. Dennoch sollte die Entscheidung gegen eine ECLS-Implantation nicht ausschließlich auf dem Alter basieren, sondern vielmehr im Gesamtkontext gesehen werden. Statt dem rein chronologischen Alter spielt hier vielmehr das biologische Alter, die Komorbiditäten und die Gebrechlichkeit eine Rolle. Darüber hinaus müssen auch die Implantationsbedingungen ins Kalkül gezogen und die Einschätzung des Rehabilitationspotentials des Patienten in den Entscheidungsbaum mit integriert werden.

In der vorliegenden Studie hatte das Geschlecht keinen Einfluss auf Mortalität und Morbidität. Wie bei den meisten Studien bestand auch in dieser das Patientenkollektiv überwiegend aus Männern [15, 35, 86]. Delmas et al. konnten vergleichbar zu den beschriebenen Ergebnissen keinen Einfluss des Geschlechts auf die Mortalität nach 3 Monaten erkennen [118]. In einer Subanalyse der IABP-Shock II Studie waren Frauen zum Zeitpunkt des kardiogenen Schocks zum einen älter und wiesen zum anderen eine höhere Morbidität auf. Ein signifikanter Unterschied im Outcome zwischen den Geschlechtern bestand jedoch nicht [127]. Im Gegensatz dazu konnte in zwei weiteren Publikationen das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich der Krankenhausmortalität identifiziert werden [102, 128]. Passend hierzu wurde im ENCOURAGE Mortality Risk Score das weibliche Geschlecht sogar als negativer prädiktiver Faktor miteinbezogen [15].

Die zugrundeliegende Kausalität des geschlechterspezifischen Verlaufes ist bis heute nicht gänzlich erforscht. Zweifelsfrei sind zusätzliche Studien notwendig, um mögliche Unterschiede in Bezug auf die pathophysiologischen Mechanismen zwischen den Geschlechtern zu erforschen.

In der Analyse von Nebenerkrankungen konnte in Bezug auf die 1-Jahres-Mortalität kein nennenswerter Einfluss aufgezeigt werden. Ersichtlich ist jedoch, dass bereits im Vorfeld des kardiogenen Schocks eine erhöhte Morbidität vorliegt. Bei der Betrachtung eines längeren Zeitraumes wirkte sich die Diagnose eines Diabetes mellitus in der univariablen Analyse negativ auf das Überleben aus, allerdings war der Parameter in der multivariablen Analyse nicht mehr signifikant. Zwei weitere Studien erzielten ein vergleichbares Resultat und konnten darüber hinaus Diabetes mellitus als signifikanten Risikofaktor hinsichtlich der Krankenhausmortalität identifizieren [122, 129]. Somit lässt sich feststellen, dass ein ausgeprägtes kardiovaskuläres Risikoprofil nicht als absolute Kontraindikation für eine ECLS-Implantation interpretiert werden sollte. Allerdings muss in diesem Zusammenhang mit einer potenziell verminderten Gefäßqualität gerechnet werden, was bei der perkutanen ECLS-Anlage eine höhere Gefahr für vaskuläre Komplikationen bedeuten kann.

Ätiologie

Die zugrundeliegende Ursache für den therapierefraktären kardiogenen Schock ist in dieser Studie weder mit einem Anstieg der sekundären 1-Jahres-Mortalität noch mit der längerfristigen Mortalität assoziiert. In etwa der Hälfte der Fälle war ein akutes Koronarsyndrom ausschlaggebend. Im Gegensatz dazu konnten Acharya et al. eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einem infarktbedingten kardiogenen Schock ermitteln, wobei Patienten mit akutem Herzinfarkt in der Regel älter waren [130]. Smith et al. untersuchten die Dauer der ECLS-Therapie für verschiedene Ätiologien und konnten zeigen, dass Myokarditiden mit der Notwendigkeit einer prolongierten ECLS-Therapie assoziiert waren. Trotzdem hatten Patienten mit einer Myokarditis, im Vergleich zu anderen Ursachen, die höchste Überlebensrate, was aufgrund des jüngeren Alters und der geringeren Komorbidität plausibel erscheint [35]. Dieser positive Einfluss auf das Überleben spiegelt sich im SAVE-Score wider [10]. Bezüglich der Lungenarterienembolie beschrieben Baldetti et al. in ihrer Metaanalyse aus 21 Studien eine Mortalität von 41 % [131]. Pasrija et al. konnten bei einem Gesamtkollektiv von 20 Patienten, die eine Lungenarterienembolie

erlitten, mit einem standardisierten Behandlungsprotokoll bessere Resultate erreichen und berichteten von einem 95 % Überleben [132].

Leberparameter und Blutgasanalyse

Der pH- und der Laktatwert spiegeln unmittelbar bei Auftreten des kardiogenen Schocks die reduzierte Sauerstoffversorgung der Endorgane wider und können deshalb primär zur Beurteilung der akuten Minderperfusion herangezogen werden. Dementsprechend erfolgte die Erhebung zum Zeitpunkt der ECLS-Implantation und 6 Stunden danach. Die Leberwerte waren zwar im Durchschnitt deutlich über der Norm, hatten jedoch in dieser Studie keinen Einfluss mehr auf die sekundäre Mortalität nach 30 Tagen. Auch der pH- und der Laktatwert hatten im Krankheitsverlauf keine signifikante Bedeutung mehr. Erhöhte Leberparameter bzw. die Leberinsuffizienz an sich vor- und nach ECLS-Implantation konnten grundsätzlich mehrfach mit dem erhöhten Risiko zu versterben in Verbindung gebracht werden [10, 133, 134]. Ein niedrigerer pH-Wert und höherer Laktatwert vor ECLS-Implantation gelten als etablierte negative Prädiktoren [14-16, 86, 118, 135]. Bezüglich eines absoluten Schwellenwertes, der als Kontraindikation für eine ECLS-Implantation gilt, konnte bisher kein Konsens erzielt werden. Im ENCOURAGE Mortality Risk Score wird die Bedeutung des Anstieges im Laktatwert dennoch ersichtlich. Während sich das Laktat $<2\text{mmol/L}$ nicht negativ auf das sechsmonatige Überleben auswirkte, hatte ein Laktatwert von $2\text{--}8\text{ mmol/L}$ bereits einen signifikanten Einfluss und ein Laktatwert $>8\text{ mmol/L}$ einen hochsignifikanten Effekt auf die Mortalität [15]. An der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität wird aufgrund der monozentrischen Erfahrungen ein pH-Wert <7 und ein Laktatwert $>15\text{ mmol/L}$ zwar nicht von vornherein als absolute Kontraindikation gewertet, bekräftigt jedoch bei Vorhandensein weiterer negativer Prädiktoren eine Therapielimitierung.

Genauere Definitionen finden sich in den Empfehlungen der Fachgesellschaften in Bezug auf die eCPR. Im Konsensuspapier „Empfehlungen der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR)“ wird ein pH-Wert $<6,8$ und ein Laktatwert $>20\text{ mmol/L}$ als Kontraindikation angegeben [78]. Der Einfluss der genannten Laborparameter auf den Verlauf nach dem 30. Tag und somit auf eine sekundäre Mortalität ist noch nicht ausreichend untersucht.

Rahmenbedingungen der Implantation

In der vorgelegten Arbeit wurde knapp ein Drittel des Patientenkollektivs in einem externen Krankenhaus mit einer ECLS versorgt. Obwohl die mobile ECLS mit einem hohen logistischen Aufwand einhergeht, wurde in einigen Studien über erfreuliche Ergebnisse bei klinikexterner ECLS-Implantation berichtet [84, 86, 88, 133]. Somit gilt die Anlage außerhalb der behandelnden Klinik heute als valide Therapiemöglichkeit für Patienten, die primär eine Stabilisation benötigen und anschließend in ein Haus der Maximalversorgung transportiert werden sollen. Entscheidend ist dabei sicherlich der Zustand des Patienten bei der Implantation. Trotzdem hatte in der vorliegenden Studie interessanterweise das Vorliegen eines Intermacs levels 1 oder 2, als Ausdruck einer schweren Herzinsuffizienz, keinen Einfluss auf die 1-Jahres- sowie längerfristige Mortalität. 72 % der Patienten wurden als Intermacs 1 („crash and burn“) und 28 % der Patienten als Intermacs 2 („sliding on inotropes“) eingestuft. Bei zwei Drittel der Patienten erfolgte die ECLS-Implantation im zeitlichen Zusammenhang mit einer kardiopulmonalen Reanimation und bei 19 % unter laufenden mechanischen Reanimationsmaßnahmen im Sinne einer eCPR. Beide Szenarien hatten in unserem Kollektiv keine relevante Auswirkung auf den längerfristigen Outcome, was wahrscheinlich der hohen Sterblichkeit im kurzfristigen Verlauf geschuldet ist. Anselmi et al. untersuchten eCPR-Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 16 Monaten und ermittelten ähnliche Resultate. Mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers konnte ab dem 16 Tag nach ECLS-Implantation ein stabiles Überleben in den folgenden Monaten dargestellt werden [80].

Die berechnete Annahme, dass sich die Reanimation negativ auf das kurzfristige Überleben auswirkt, wurde durch die Arbeit von Delmas et al. bestätigt. Reanimierte Patienten hatten eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne vorangegangene Reanimation. Ein signifikanter Unterschiedsnachweis zwischen der ECLS-Implantation nach erfolgreicher Wiederbelebung oder im Rahmen einer eCPR blieb jedoch aus [118]. Zwei Studien aus Frankreich identifizierten die Etablierung der ECLS unter Reanimation als unabhängigen negativen Prädiktor hinsichtlich der Krankenhausmortalität [86, 102]. Auch im SAVE-Score wirkt sich eine Reanimation vor ECLS-Implantation negativ auf die Überlebenschancen aus [10].

Zusammenfassend ist die Reanimation vor der ECLS-Implantation und vor allem die eCPR mit einer erhöhten Mortalität im kurzfristigen Verlauf verbunden. Betrachtet man jedoch Patienten, die das Akutereignis überlebten, haben weder die Schwere des kardiogenen Schocks noch die Notwendigkeit von Reanimationsmaßnahmen 30 Tage zuvor einen

nennenswerten Einfluss auf die sekundäre 1-Jahres-Mortalität sowie das längerfristige Überleben. Demnach besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass Patienten, die sich zwar im schweren prolongierten Schock befinden und die initialen 30 Tage überleben, eine realistische Chance auch ein längerfristiges Überleben zu erreichen.

Komplikationen

Die ECLS-Therapie ist neben allen positiven Aspekten auch mit zum Teil therapielimitierenden Komplikationen verbunden. Im untersuchten Patientenkollektiv trat bei über zwei Drittel der Patienten mindestens eine Komplikation auf. Dabei handelte es sich mit abnehmender Häufigkeit um eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz, zerebrale Pathologien, Sepsis, ECLS-assoziierte Blutungen, distale Beinischämien und Ischämien des Darmes. Der signifikant negative Einfluss einer Komplikation auf die frühe Mortalität konnte in dieser Studie bestätigt werden. Ob die Ursache lediglich Ausdruck der Primärerkrankung, Resultat des Schockgeschehens oder aber ECLS-bedingte Folge ist, lässt sich wissenschaftlich nicht hinreichend diskriminieren. Letztlich scheint die Problematik multifaktoriell zu sein und bedarf deshalb einer komplexen Analyse. Unabhängig davon bedeutet dies in der täglichen Praxis eine individuelle Abschätzung unter Berücksichtigung der Risiko-Nutzen-Abwägung [55].

Die Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens betraf etwas weniger als die Hälfte der Patienten und war im untersuchten Patientenkollektiv die häufigste Komplikation überhaupt. Während das dialysepflichtige Nierenversagen Einfluss auf den Frühverlauf hatte, konnte ein unabhängiger Einfluss auf den längerfristigen Verlauf nicht nachgewiesen werden. Zwei Metaanalysen von Cheng et al. und Zangrillo et al. analysierten jeweils mehr als 1700 Patienten und ermittelten dabei vergleichbare Inzidenzen von 46 %, respektive 52 % [55, 136]. In einer weiteren monozentrischen Studie wurde der Unterschied im Outcome zwischen Patienten mit und ohne Dialysepflichtigkeit im Zuge der ECLS-Therapie untersucht. Dabei ergaben sich im Vergleich zur vorliegenden Analyse konträre Ergebnisse. So berichten die Autoren von einer signifikant höheren Sterblichkeit im Langzeitverlauf bei Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen, vor allem, wenn sich die Nierenfunktion nach dem Primärereignis nicht mehr erholte [61]. Dieser pathophysiologisch nachvollziehbare Effekt scheint allerdings sehr individuell zu sein, was die Unterschiede in den Resultaten der einzelnen Studien erklären könnte.

In der vorliegenden Studie hatte das Auftreten einer zerebralen Komplikation im Sinne einer intrazerebralen Blutung sowie Ischämie, einer deutlich verzögerten Aufwachreaktion oder eines pathologischen Elektroenzephalogramms keinen relevanten Einfluss auf die sekundäre 1-Jahres-Mortalität. Auch bei Betrachtung des längerfristigen Verlaufes konnte kein unabhängiger Einfluss erfasst werden. Das Auftreten der zerebralen Komplikationen in nahezu einem Drittel der Fälle ist auffällig. In einer umfangreichen Metaanalyse wurden entsprechende Komplikationen in lediglich 13 % der Patienten ermittelt [55]. Lorusso et al. fanden in einer Analyse des ELSO Registers eine neurologische Komplikationsrate von 15 %, von denen 89 % bereits im Krankenhaus verstarben (in Vergleich zu 57 % ohne neurologische Pathologie) [60]. Die unterschiedlichen Ergebnisse können einerseits mit dem hohen Anteil von reanimierten Patienten in der vorliegenden Studie, aber auch der jeweiligen Definitionen der neurologischen Komplikation zusammenhängen. Zudem stellt die Beurteilung neurologischer Befunde bei Registerdaten per se ein schwieriges Unterfangen dar.

Obwohl im vorliegenden Kollektiv ein Viertel der Patienten Zeichen einer Sepsis aufwies, hatte auch diese Komplikation keine Auswirkungen auf die 1-Jahres- sowie längerfristige Mortalität. Cheng et al. zogen ein ähnliches Resümee und berechneten das Auftreten einer bedeutenden Infektion im Sinne einer Sepsis oder prolongierten antibiotischen Therapie in 30 % [55]. In einer weiteren Studie wurde eine nosokomiale Infektion (beatmungsassoziierte Infektion, Mediastinitis, Blutbahninfektion und Infektion der Kanülierungsstelle) in 65 % der Patienten diagnostiziert. Führt die nosokomiale Infektion allerdings zu einer Sepsis bzw. einem septischen Schock, war dies unabhängig mit einer erhöhten Mortalität verbunden [63].

Neben septischen Komplikationen stellen Blutungen nach der Implantation nicht selten eine Herausforderung dar. Im vorliegenden Kollektiv waren die ECLS-bedingte Blutung sowie der Transfusionsbedarf kein signifikanter Prädiktor für eine erhöhte Mortalität. Im untersuchten Patientenkollektiv lag die Blutungsrate bei 8 %. Diese Ergebnisse sind mit zwei weiteren Studien vergleichbar. In diesen wurden Blutungsraten im Bereich der Kanülierung mit jeweils 12 % und 6 % angegeben [15, 56]. Im Gegensatz dazu beschreiben Aubron et al. Blutungsereignisse in 60 % der Fälle, allerdings scheinen hier offensichtlich unterschiedliche Definition vorzuliegen [57].

Eine kritische Beinischämie trat in der vorliegenden Studie bei 5 % der Fälle auf, wobei kein Einfluss auf die Mortalität nachgewiesen werden konnte. Die erfreulich geringe Inzidenz ist sicherlich auf die konsequente Anlage einer distalen Beinperfusion zurückzuführen. Das Resultat korreliert mit einer weiteren Studie, in der die Beinischämie signifikant häufiger bei Patienten ohne distale Perfusion vorkam (3 % vs. 21 %) [45]. Die potenzielle Gefahr dieser Komplikation wurde von Cheng et al. erneut bestätigt. So lag die Ischämiequote in ihrem Kollektiv bei knapp 17 %. Zusätzlich war bei 10 % der Patienten eine Fasziotomie und in 5 % der Patienten eine Amputation notwendig [55].

Therapiedauer

In dem untersuchten Patientenkollektiv betrug die ECLS-Laufzeit $5 \pm 2,5$ Tage und liegt somit im prognostisch günstigen Bereich. In einer Analyse des ELSO Registers konnte ein Anstieg der Überlebenschancen bis zum vierten Tag der ECLS-Therapie und eine relevante Abnahme dieser ab dem siebenten Tag nachgewiesen werden [35].

Der gesamte Krankenhausaufenthalt betrug durchschnittlich 4 Wochen und ist größtenteils auf einen langen intensivmedizinischen Verlauf zurückzuführen. Die Tatsache, dass auch nach der ECLS-Therapie eine längere und aufwendige medizinische Behandlung notwendig ist, deckt sich mit weiteren Publikationen, in denen ein durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt von 14–26 Tage erfasst wurde [15, 61, 118].

30-Tages-Status: Organfunktionen und funktioneller Status

Weniger als 15 % der Patienten hatten zum Zeitpunkt des 30. Tages nach erfolgter ECLS-Therapie eine schwerwiegende Einschränkung der Endorganfunktion und litten weiterhin an einer signifikanten leberbedingten Komplikation, einem dialysepflichtigen Nierenversagen oder mussten invasiv beatmet werden. Die Leber- und Lungenfunktion erwiesen sich als prognostisch relevant. Alle Patienten mit einer leberbedingten Komplikation verstarben im ersten Jahr. Vergleichende Publikationen wurden bereits im Kapitel 8.2. „Leberparameter und Blutgasanalyse“ erwähnt. Patienten, die im ersten Jahr verstarben, hatten eine relevant längere Beatmungsdauer und zusätzlich konnte die bestehende Beatmungspflichtigkeit am 30. Tag als unabhängiger Risikofaktor hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität identifiziert werden. Dabei ist es nicht verwunderlich, dass Patienten mit einer zeitigen Restitution der

Endorganfunktionen ein höheres Überleben aufweisen als Patienten mit einem prolongierten Organversagen.

Ebenso hatte der funktionelle Status am 30. Tag einen signifikanten Einfluss auf die längerfristige Mortalität. Im Kollektiv zeigte sich, dass der therapierefraktäre kardiogene Schock auch im Falle des 30-Tages-Überlebens mit einer moderaten bis schwerwiegenden funktionellen Beeinträchtigung in der Hälfte der Fälle einhergeht. Dies mag am ehesten auf den prolongierten Intensivaufenthalt zurückzuführen sein. Interessanterweise zeigt sich, dass alle Patienten mit keiner oder lediglich geringen Beeinträchtigung (mRS <3) das erste Jahr überlebten. Die vorliegenden Ergebnisse weisen darauf hin, dass das zeitige Wiedererlangen der körperlichen Funktionsfähigkeit einen mindestens genauso bedeutsamen Stellenwert wie die frühe Restitution der Endorganfunktionen einnimmt. Dementsprechend sollte der Rehabilitationsprozess mit intensiven physiotherapeutischen Maßnahmen bereits frühzeitig mit der ECLS-Explantation eingeleitet werden.

Hinsichtlich der Herzfunktion konnte bestätigt werden, dass die hochgradig eingeschränkte LVEF erwartungsgemäß mit einem deutlich erhöhten Risiko zu versterben einhergeht. Der negative Einfluss der reduzierten Pumpfunktion wird vor allem bei Betrachtung des längerfristigen Verlaufes deutlich. Anhand der ROC-Analyse wurde ein Schwellenwert für die LVEF von 37,5 % ermittelt. Erfolgt die Überlebenszeitanalyse dem folgend mit einem abgerundeten Grenzwert von 35 %, bestätigt sich das schlechtere Überleben für Patienten mit einer reduzierten LVEF und diesmal mit einer statistischen Signifikanz. Das 3-Jahres-Überleben betrug in dieser Analyse 42 % (LVEF <35 %) und 79 % (LVEF >35 %). Sertic et al. untersuchten ein ähnliches Patientenkollektiv, nämlich Patienten die erfolgreich von der ECLS entwöhnt wurden, und konnten hierbei ebenfalls die LVEF als starken, jedoch nicht als unabhängigen Prädiktor identifizieren. Dennoch bestand auch bei erfolgreich entwöhnten Patienten ein signifikanter Unterschied im Langzeitüberleben (3-Jahres-Überleben) von 45 % für Patienten mit einer LVEF <30 % und 75 % für eine LVEF >30 % [122]. Die vorliegenden Daten bestätigen die Notwendigkeit der Anbindung von post-ECLS Patienten an ein entsprechendes Herzinsuffizienz-zentrum, um das u.U. notwendige therapeutische Fenster nicht zu verpassen. Allein in unserem Kollektiv wurden 3 Patienten während des Beobachtungszeitraumes herztransplantiert. Eine VAD-Implantation nach dem primären Krankenhausaufenthalt erfolgte nicht.

8.3 Längerfristiger Verlauf

Aus den Studienergebnissen und nach den Resultaten der diskutierten Publikationen kann geschlussfolgert werden, dass die ECLS-Therapie mit einem zufriedenstellenden kurzfristigen und längerfristigen Überleben assoziiert ist. Mit der Nachsorgeuntersuchung blicken wir über das reine Überleben hinaus und widmen uns der Fragestellung, ob mit der Zeit eine ausreichende Restitution der Organfunktionen erreicht werden kann und in welchem Ausmaß körperliche sowie neuropsychiatrische Beeinträchtigungen bestehen bleiben. Auf den ersten Blick wird ersichtlich, dass das Akutereignis unabhängig von der Ätiologie in einer chronischen Erkrankung resultiert und mit einer moderaten bis hohen Morbidität einhergeht. Dementsprechend ist eine regelmäßige ambulante Anbindung beim Hausarzt oder Kardiologen auch im weiteren Verlauf unerlässlich. Die Studiendaten deuten darauf hin, dass auch die ambulante Betreuung nicht immer ausreicht und mit regelmäßigen Krankenhausaufenthalten gerechnet werden muss. So lag die Rehospitalisierungsrate innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei fast 90 %.

Organfunktionen und körperliche Belastbarkeit

Die laborchemische Untersuchung zeigte eine überwiegende Erholung der Endorganfunktionen und lediglich ein Patient war zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung dialysepflichtig. Ebenso konnte ein Anstieg der linksventrikulären Ejektionsfraktion verzeichnet werden und bei zwei Drittel des untersuchten Patientenkollektivs wurde eine normale oder lediglich geringgradig eingeschränkte LVEF gemessen. Die rechtsventrikuläre Funktion war normwertig. Eine gebesserte Herzleistung stimmt mit der klinischen Symptomatik und Belastbarkeit überein. 83 % der Patienten wurden als NYHA I-II klassifiziert und durchschnittlich konnte im 6MWT eine Distanz erreicht werden, die 74 % des Sollwertes entspricht. Erwähnenswert ist jedoch, dass ein Viertel der Patienten den 6MWT nicht durchführen konnten, was in den meisten Fällen auf eine funktionelle Beeinträchtigung zurückzuführen war.

In Zusammenschau der Organfunktionen zum Zeitpunkt des 30. Tages nach ECLS-Therapie und zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung wird ersichtlich, dass überlebende Patienten ein hohes Regenerationspotential aufweisen und mit Optimierung der Herzinsuffizienzmedikation vor allem bei jüngeren Patienten eine partielle Restitution der Herzfunktion erreicht werden kann. Wie bereits erwähnt, wurden lediglich 3 Patienten bei bestehender fortgeschrittener Herzinsuffizienz herztransplantiert.

Funktioneller Status und neuropsychiatrischer Outcome

Kritisch kranke Patienten, die im Rahmen des Schockgeschehens einem prolongierten Intensivaufenthalt benötigen, sind aufgrund der multifaktoriellen Genese (Immobilisation, Sedierung, Delir, inadäquater Tag-Nacht-Rhythmus, subjektive traumatische Erlebnisse, Gedächtnislücken usw.) anfällig für das sogenannte ‚Post Intensive Care Syndrome‘ (PICS). Typisch dafür sind Einschränkungen des funktionellen Status, neuropsychiatrische Beeinträchtigungen (z.B. Depression, posttraumatische Belastungs- sowie Angststörung) und kognitive Behinderungen nach einem längeren intensivmedizinischen Aufenthalt [137]. Zudem korrelieren Phasen der Hypoxie bzw. der hämodynamischen Instabilität und die verminderte zerebrale Autoregulation mit einem lokalen Sauerstoffdefizit und können organische Schäden verursachen [138]. Fakt ist, dass mehr als die Hälfte der überlebenden Patienten zum Zeitpunkt des 30. Tages nach ECLS-Therapie weiterhin an einer bedeutsamen funktionellen Einschränkung litten. Dem entspricht, dass 94 % der Patienten einen stationären Rehabilitationsaufenthalt mit einer Maximaldauer von bis zu 180 Tagen benötigten. Die Notwendigkeit einer neurologischen Rehabilitation in 37 % ist in diesem Zusammenhang nicht verwunderlich und korreliert mit der zerebralen Komplikationsrate von immerhin 30 %.

Die Ergebnisse der Nachsorgeuntersuchung sprechen dennoch für ein hohes Rehabilitationspotenzial. Über 90 % der untersuchten Patienten waren frei von einer moderaten bzw. schwergradigen Behinderung. Zwei Drittel waren in ihrer Lebensführung unabhängig und bedurften keiner oder lediglich geringer Unterstützung bei alltäglichen Aktivitäten. Aubin et al. erzielten ein ähnliches Resultat und ermittelten nach einer medianen Beobachtungszeit von knapp 3 Jahren lediglich in 5 % der Patienten eine schwere Behinderung [139]. Camboni et al. identifizierten vergleichbar dazu eine hohe Selbstständigkeit und vermerkten eine Wiederaufnahme der alltäglichen Aktivitäten in 57 % des untersuchten Patientenkollektivs [100].

Mit der modifizierte Rankin-Skala erfolgt die zuverlässige Bewertung von generellen neurologischen Beeinträchtigungen. In der Praxis ist die Skalenbestimmung zwar schnell und einfach durchzuführen, spezifische Pathologien können damit jedoch nicht erfasst werden. Dementsprechend wurden zur neurokognitiven Evaluation bei Patienten nach stattgefundener ECLS-Implantation spezifische Tests wie die National Institutes of Health

Stroke-Skala und das Montreal Cognitive Assessment herangezogen. Das mediane Resultat in der MoCa Testung betrug 26 Punkte. Thomann et al. berechneten den Durchschnittswert der deutschen Population ebenso mit 26 Punkten [140]. Somit liegt das Ergebnis von ECLS-Patienten etwa in der deutschen Norm.

Anhand der präsentierten Resultate kann man erkennen, dass knapp die Hälfte der Patienten von größtenteils milden, jedoch bleibenden neurologischen Folgen betroffen sind. Abgesehen davon leiden ca. 10 % der überlebenden Patienten an schweren neurologischen Folgeschäden.

Das neurologische Outcome kann nicht eindeutig der ECLS-Therapie oder dem allgemeinen Krankheitsbild zugeordnet werden, ist aber am ehesten die Kombination aus beidem. Zusätzliche Studien hinsichtlich ECLS-spezifischer Langzeitfolgen und der Identifikation von präventiven Maßnahmen sind dringend notwendig, um eine Verbesserung der langfristigen Resultate zu gewährleisten. Unter Berücksichtigung des lebensbedrohlichen Primäreignisses und der Schwere des intensivmedizinischen Verlaufes können die Ergebnisse dennoch als zufriedenstellend interpretiert werden. Auch die alltägliche Funktionsfähigkeit kann in diesem Zusammenhang als primär positiv angesehen werden. Diese mögen für den häuslichen Alltag und soziale Reintegration formal ausreichen, genügen jedoch nicht zwingend für den Wiedereinstieg in das Arbeitsleben. Diese Annahme beruht auf der Tatsache, dass sich 58 % vollständig in das soziale Leben integriert fühlten, jedoch lediglich ein Drittel der Patienten einer Arbeit in Vollzeit nachging. Zudem war fast die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Nachsorgeuntersuchung berentet, wobei lediglich 3 Patienten älter als 65 Jahre waren. Eine analoge Publikation konkludierte, dass 50 % der Patienten im erwerbsfähigen Alter erneut einer Arbeit nachgingen [119]. Delmas et al. berichteten 3 Monate nach ECLS-Therapie eine Wiederaufnahme des Berufes in 20 % der Patienten und in einer weiteren monozentrischen Studie waren nach knapp 3 Jahren 28 % der Patienten arbeitstätig [118, 139].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben verschiedenen klinischen Testverfahren zur Bestimmung des Therapieerfolges ist die Untersuchung der Lebensqualität ein ebenfalls sehr bedeutsames Instrument. Im Vergleich zur deutschen Normstichprobe konnte eine signifikante Reduktion in nahezu allen Dimensionen (Schmerzen und psychisches Wohlbefinden ausgenommen) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet werden, was bei ECLS-Patienten vor allem in einer signifikant schlechteren körperlichen Summenskala resultiert. Im Gegensatz

zur körperlichen Summenskala zeigte die psychische Summenskala keinen signifikanten Unterschied zur Normstichprobe. Diese Beobachtung korreliert nicht mit den Resultaten der BDI-II Testung. In dieser wiesen 50 % der Patienten eine depressive Symptomatik auf und ein Viertel litt an einer moderaten bzw. schweren Depression. Risnes et al. diagnostizierten eine neu aufgetretene psychiatrische Störung in 39 % des untersuchten Patientenkollektivs [141]. Vier Studien, die eine Nachsorge enthielten, stellten ähnliches fest und kalkulierten das Auftreten von psychischen Erkrankungen (Depression, Angststörung und posttraumatische Belastungsstörung) in 7–38 % der Fälle [15, 103, 118, 139]. Da es sich auch in diesem Fall um eine einmalige Testung handelt und der psychische Status vor ECLS-Implantation unbekannt ist, kann ein zwingender Zusammenhang nicht sichergestellt werden.

Combes et al. verglichen in ihrer Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität von ECLS-Patienten (11 Monate nach erfolgter Therapie) mit anderen chronischen Erkrankungen (Dialysepflichtigkeit, fortgeschrittene Herzinsuffizienz oder „acute respiratory distress Syndrome - ARDS“) und konnten für ECLS-Patienten im Vergleich zur Normstichprobe zwar eine reduzierte Lebensqualität erfassen, jedoch ein besseres Resultat im Vergleich zu den oben genannten Erkrankungen [102]. Anselmi et al. zeigten, dass Patienten 6 Monate nach erfolgter eCPR eine bessere Lebensqualität als Patienten nach stattgehabter VV-ECMO Therapie hatten. Dennoch war diese im Vergleich zur französischen Normstichprobe ebenfalls vermindert. Die Autoren spekulierten zudem, dass mit der Zeit eine Verbesserung der Lebensqualität erwartet werden könne [80]. Eine mittelfristige Normalisierung konnte durch unsere Datenanalyse nicht bestätigt werden, da auch nach durchschnittlich 2 Jahren ähnliche Einschränkungen bestanden. In einer weiteren Studie wurde die Lebensqualität 32 Monaten nach ECLS-Therapie erhoben. Auch in diesen Fällen persistierte eine signifikante Einschränkung und war, analog zu unseren Ergebnissen, vor allem auf körperliche Einschränkungen zurückzuführen [15]. Orbo et al. untersuchten die gesundheitsbezogene Lebensqualität 6,5 Jahre nach ECLS (87 %) und VV-ECMO (13 %) in einem gemischten Patientenkollektiv, bestehend aus Kindern und Erwachsenen. Die Autoren stellten zwar grundsätzlich eine normwertige HRQoL fest, berichteten jedoch über bestehende Limitationen in der körperlichen Rollenfunktion, der emotionalen Rollenfunktion und der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung [119]. Die persistierenden körperlichen Einschränkungen werden zum Teil als direkte Konsequenz des medizinischen Verlaufes

während der ECLS-Therapie gezogen und demnach ist zu hinterfragen, ob die Rehabilitationsmaßnahmen nach erfolgter ECLS-Therapie ausreichend sind.

Zusammenfassend kann hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein befriedigendes Resümee gezogen werden. Im Vergleich zu anderen schweren Krankheitsverläufen erscheint die Lebensqualität von ECLS-Patienten akzeptabel. Eine spezifische Nachsorge, bestehend aus Psychotherapie, Physiotherapie und Ergotherapie, ist zwingend erforderlich, um eine bessere körperliche sowie mentale Regeneration zu ermöglichen und damit eine weitere Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen.

8.4 Limitationen

Diese Studie ist auf Erfahrungen eines Zentrums limitiert und ist sicherlich auch durch die institutionellen Standards-of-Care in der Indikationsstellung beeinflusst. Die limitierte Patientenanzahl, die retrospektive Datenerfassung und das „Lost-To-Follow-Up“ von 6 Patienten (8 %) können sich negativ auf die statistische Aufarbeitung mit Hilfe der Regressionsanalyse auswirken. Der Effekt einer Ablehnung zur Studienteilnahme von 20 % der überlebenden Patienten lässt sich schwer einordnen.

9 Zusammenfassung und Ausblick

Der therapierefraktäre kardiogene Schock ist trotz fortgeschrittener supportiver Behandlungsmaßnahmen und dem zunehmenden Einsatz eines „Extracorporeal Life Supports“ (ECLS) mit einer Krankenhausmortalität von durchschnittlich 60 % verbunden. Die aktuelle Datenlage basiert dabei fast ausschließlich auf retrospektiven Studienergebnissen. Dabei lag der wissenschaftliche Fokus bisher auf der kurzfristigen Mortalität sowie der Identifikation von Prädiktoren. Nur wenige Studien beinhalten Informationen über Patienten, die das Akutereignis überlebten.

Die vorgelegte monozentrische Studie beinhaltet Ergebnisse von 79 Patienten, die mindestens 30 Tagen nach dem Indexereignis (primär erfolgreicher ECLS-Therapie) überlebten. Im retrospektiven Studienteil konnten mit Hilfe der binär logistischen Regressionsanalyse das Alter >70 Jahre, das Auftreten einer Komplikation und die bestehende Beatmungspflichtigkeit zum Zeitpunkt des dreißigsten Tages nach stattgefundener ECLS-Implantation als unabhängige Risikofaktoren hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität identifiziert werden. Bezüglich des längerfristigen Verlaufes wurden mit Hilfe der Cox-Regression das Alter und ein eingeschränkter funktioneller Status

(modifizierte Rankin-Skala >3) 30 Tage nach ECLS-Implantation als unabhängige negative Prädiktoren und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion 30 Tage nach ECLS-Implantation als starker Prädiktor identifiziert. Mit Hilfe der ROC-Analyse konnte beim Alter ein Schwellenwert 57,5 Jahren und für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion ein Schwellenwert von 37,5 % berechnet werden. Die Überlebenszeitanalyse erfolgte mit dem Kaplan-Meier-Schätzer, wobei für das gesamte Patientenkollektiv ein 1, 2 und 3-Jahres-Überleben von jeweils 78 %, 73 % und 61 % berechnet wurde.

In der prospektiven Nachsorgeuntersuchung wurden die allgemeine Morbidität, der neuropsychiatrische sowie funktionelle Status, die körperliche Belastungsfähigkeit, kardiale Funktion und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von 36 Patienten (80 % der Überlebenden) erfasst. Aus kardialer Sicht konnte größtenteils eine ausreichende Restitution der Herzfunktion und Belastbarkeit erreicht werden. Die Hälfte der Patienten litt an einer überwiegend milden neurologischen oder funktionellen Einschränkung und bei ca. 10 % konnten schwerwiegende neurologische Langzeitfolgen nachgewiesen werden. Die eingeschränkte Funktionsfähigkeit resultierte in einer, im Vergleich zur Normstichprobe, reduzierten Lebensqualität. Diese ist jedoch vergleichbar mit anderen chronischen Erkrankungen wie z. B. dialysepflichtige Niereninsuffizienz oder fortgeschrittene Herzinsuffizienz und wird dementsprechend als akzeptabel interpretiert.

Mit Hilfe der vorgelegten Studie konnte ein ausgedehnter Einblick in das Leben nach einer ECLS-Therapie von Patienten im therapierefraktären kardiogenen Schock präsentiert werden. Anhand der Resultate wird geschlussfolgert, dass die ECLS-Therapie im Rahmen einer ansonsten aussichtslosen Situation vor allem für Patienten unter 60 Jahre mit einem hohen Rehabilitationspotential eine valide Therapieoption darstellt. Mit Berücksichtigung des lebensbedrohlichen Primäreignisses können die Langzeitergebnisse durchaus positiv betrachtet werden. Der Therapieverlauf an sich, das Auftreten von Komplikationen, die frühe Restitution der Organfunktionen sowie der frühe neurologische Rehabilitationserfolg sind für einen positiven längerfristigen Verlauf ausschlaggebend. Dementsprechend könnte ein ECLS-spezifisches Nachsorgeprogramm mit intensiven physiotherapeutischen sowie psychotherapeutische Rehabilitationsmaßnahmen, auch über die Akutphase hinaus, zu einer besseren Funktionsfähigkeit und Lebensqualität verhelfen.

10 Literaturverzeichnis

1. Reynolds, H.R. and Hochman, J.S., *Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes*. Circulation, 2008. **117**(5): p. 686-97.
2. Harjola, V.P., Lassus, J., Sionis, A., et al., *Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock*. Eur J Heart Fail, 2015. **17**(5): p. 501-9.
3. Thiele, H., [*Cardiogenic shock : Current evidence*]. Herz, 2017. **42**(8): p. 795-806.
4. Schrage, B., Weimann, J., Dabboura, S., et al., *Patient Characteristics, Treatment and Outcome in Non-Ischemic vs. Ischemic Cardiogenic Shock*. J Clin Med, 2020. **9**(4): p. 931.
5. Pöss, J., Vollert, J.O., Böhm, M., et al., *Infarktbedingter kardiogener Schock*. Kardiologie, 2014. **8**: p. 302-312.
6. Osman, M., Syed, M., Patibandla, S., et al., *Fifteen-Year Trends in Incidence of Cardiogenic Shock Hospitalization and In-Hospital Mortality in the United States*. J Am Heart Assoc, 2021. **10**(15): p. e021061.
7. van Diepen, S., Katz, J.N., Albert, N.M., et al., *Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **136**(16): p. e232-e268.
8. Reventovich, A., Barghash, M.H., and Hochman, J.S., *Management of refractory cardiogenic shock*. Nat Rev Cardiol, 2016. **13**(8): p. 481-92.
9. Sanborn, T.A., Sleeper, L.A., Webb, J.G., et al., *Correlates of one-year survival inpatients with cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: angiographic findings from the SHOCK trial*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(8): p. 1373-9.
10. Schmidt, M., Burrell, A., Roberts, L., et al., *Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score*. Eur Heart J, 2015. **36**(33): p. 2246-56.
11. Werdan, K., Ruß, M., Buerke, M., et al., *Deutsch-österreichische S3-Leitlinie "Infarktbedingter kardiogener Schock – Diagnose, Monitoring und Therapie"*. Kardiologie, 2011. **5**(3): p. 166-224.
12. Ponikowski, P., Voors, A.A., Anker, S.D., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J, 2016. **37**(27): p. 2129-2200.
13. Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F.J., et al., *Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock*. N Engl J Med, 2012. **367**(14): p. 1287-96.

14. Guenther, S.P., Brunner, S., Born, F., et al., *When all else fails: extracorporeal life support in therapy-refractory cardiogenic shock*. Eur J Cardiothorac Surg, 2016. **49**(3): p. 802-9.
15. Muller, G., Flecher, E., Lebreton, G., et al., *The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock*. Intensive Care Med, 2016. **42**(3): p. 370-378.
16. Chen, W.C., Huang, K.Y., Yao, C.W., et al., *The modified SAVE score: predicting survival using urgent veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation within 24 hours of arrival at the emergency department*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 336.
17. Vahdatpour, C., Collins, D., and Goldberg, S., *Cardiogenic Shock*. J Am Heart Assoc, 2019. **8**(8): p. e011991.
18. Jung, C., Fuernau, G., Eitel, I., et al., *Incidence, laboratory detection and prognostic relevance of hypoxic hepatitis in cardiogenic shock*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(5): p. 341-349.
19. Basir, M.B., Kapur, N.K., Patel, K., et al., *Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative*. Catheter Cardiovasc Interv, 2019. **93**(7): p. 1173-1183.
20. Shaefi, S., O'Gara, B., Kociol, R.D., et al., *Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with cardiogenic shock*. J Am Heart Assoc, 2015. **4**(1): p. e001462.
21. Hochman, J.S., Sleeper, L.A., Webb, J.G., et al., *Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock*. N Engl J Med, 1999. **341**(9): p. 625-34.
22. Smilowitz, N.R., Alviar, C.L., Katz, S.D., et al., *Coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention for myocardial infarction complicated by cardiogenic shock*. Am Heart J, 2020. **226**: p. 255-263.
23. White, H.D., Assmann, S.F., Sanborn, T.A., et al., *Comparison of percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting after acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the Should We Emergently Revascularize Occluded Coronaries for Cardiogenic Shock (SHOCK) trial*. Circulation, 2005. **112**(13): p. 1992-2001.
24. Khaladj, N., Bobylev, D., Peterss, S., et al., *Immediate surgical coronary revascularisation in patients presenting with acute myocardial infarction*. J Cardiothorac Surg, 2013. **8**: p. 167.
25. Chiu, M.H., Howlett, J.G., and Sharma, N.C., *Initiation of ivabradine in cardiogenic shock*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(5): p. 1088-1091.
26. Fang, M., Cao, H., and Wang, Z., *Levosimendan in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: A meta-analysis*. Med Intensiva, 2018. **42**(7): p. 409-415.

27. Thiele, H., Ohman, E.M., de Waha-Thiele, S., et al., *Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019*. Eur Heart J, 2019. **40**(32): p. 2671-2683.
28. Richardson, A.C., Tonna, J.E., Nanjayya, V., et al., *Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization*. 2021. **67**(3): p. 221-228.
29. Lorusso, R., Shekar, K., MacLaren, G., et al., *ELSO Interim Guidelines for Venoaerterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients*. 2021. **67**(8): p. 827-844.
30. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *General Guidelines for all ECLS Cases, August 2017*. Zitiert am: 01.08.2022; URL: <https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%2014.pdf>.
31. Rogers, A.J., Trento, A., Siewers, R.D., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock in children*. Ann Thorac Surg, 1989. **47**(6): p. 903-6.
32. Reedy, J.E., Swartz, M.T., Raithel, S.C., et al., *Mechanical cardiopulmonary support for refractory cardiogenic shock*. Heart Lung, 1990. **19**(5 Pt 1): p. 514-23.
33. Kurose, M., Okamoto, K., Sato, T., et al., *Emergency and long-term extracorporeal life support following acute myocardial infarction: rescue from severe cardiogenic shock related to stunned myocardium*. Clin Cardiol, 1994. **17**(10): p. 552-7.
34. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ECLS Registry Report, International Summary - October 2022*. Zitiert am: 19.1.2023; URL: https://elso.org/portals/0/files/reports/2022_october/international%20report%20october_page1.pdf.
35. Smith, M., Vukomanovic, A., Brodie, D., et al., *Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 45.
36. Czobor, P., Venturini, J.M., Parikh, K.S., et al., *Sequential Organ Failure Assessment Score at Presentation Predicts Survival in Patients Treated With Percutaneous Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*. J Invasive Cardiol, 2016. **28**(4): p. 133-8.
37. Lee, H.S., Kim, H.S., Lee, S.H., et al., *Clinical implications of the initial SAPS II in veno-arterial extracorporeal oxygenation*. J Thorac Dis, 2019. **11**(1): p. 68-83.
38. Keebler, M.E., Haddad, E.V., Choi, C.W., et al., *Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock*. JACC Heart Fail, 2018. **6**(6): p. 503-516.
39. McRae, K. and de Perrot, M., *Principles and indications of extracorporeal life support in general thoracic surgery*. J Thorac Dis, 2018. **10**(Suppl 8): p. S931-s946.

40. Lequier, L., Horton, S.B., McMullan, D.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation circuitry*. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. **14**(5 Suppl 1): p. 7-12.
41. Millar, J.E., Fanning, J.P., McDonald, C.I., et al., *The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology*. *Crit Care*, 2016. **20**(1): p. 387.
42. Napp, L.C., Kuhn, C., Hoeper, M.M., et al., *Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults*. *Clin Res Cardiol*, 2016. **105**(4): p. 283-96.
43. Guglin, M., Zucker, M.J., Bazan, V.M., et al., *Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel*. *J Am Coll Cardiol*, 2019. **73**(6): p. 698-716.
44. Beckmann, A., Benk, C., Beyersdorf, F., et al., *Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients*. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011. **40**(3): p. 676-80.
45. Kaufeld, T., Beckmann, E., Ius, F., et al., *Risk factors for critical limb ischemia in patients undergoing femoral cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: Is distal limb perfusion a mandatory approach?* *Perfusion*, 2019. **34**(6): p. 453-459.
46. Wong, J.K., Melvin, A.L., Joshi, D.J., et al., *Cannulation-Related Complications on Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Prevalence and Effect on Mortality*. *Artif Organs*, 2017. **41**(9): p. 827-834.
47. Mariscalco, G., Salsano, A., Fiore, A., et al., *Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: Multicenter registry, systematic review, and meta-analysis*. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020. **160**(5): p. 1207-1216.e44.
48. Doyle, A.J. and Hunt, B.J., *Current Understanding of How Extracorporeal Membrane Oxygenators Activate Haemostasis and Other Blood Components*. *Front Med (Lausanne)*, 2018. **5**: p. 352.
49. Lehle, K., Philipp, A., Gleich, O., et al., *Efficiency in Extracorporeal Membrane Oxygenation—Cellular Deposits on Polymethylpentene Membranes Increase Resistance to Blood Flow and Reduce Gas Exchange Capacity*. *ASAIO Journal*, 2008. **54**(6): p. 612-17.
50. Eckman, P.M., Katz, J.N., El Banayosy, A., et al., *Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock: An Introduction for the Busy Clinician*. *Circulation*, 2019. **140**(24): p. 2019-2037.
51. Born, F., Khaladj, N., Pichlmaier, M., et al., *Potential impact of oxygenators with venous air trap on air embolism in veno-arterial Extracorporeal Life Support*. *Technol Health Care*, 2017. **25**(1): p. 111-121.
52. Born, F., Konig, F., Chen, J., et al., *Generation of Micro Bubbles in Extracorporeal Life Support and Assessment of New Elimination Strategies*. *Artif Organs*, 2019: p. 268-77.

53. Lo Coco, V., Lorusso, R., Raffa, G.M., et al., *Clinical complications during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in post-cardiotomy and non post-cardiotomy shock: still the achille's heel*. J Thorac Dis, 2018. **10**(12): p. 6993-7004.
54. Heilmann, C., Geisen, U., Beyersdorf, F., et al., *Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS)*. Intensive Care Med, 2012. **38**(1): p. 62-8.
55. Cheng, R., Hachamovitch, R., Kittleson, M., et al., *Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients*. Ann Thorac Surg, 2014. **97**(2): p. 610-6.
56. Koerner, M.M., Harper, M.D., Gordon, C.K., et al., *Adult cardiac veno-arterial extracorporeal life support (VA-ECMO): prevention and management of acute complications*. Ann Cardiothorac Surg, 2019. **8**(1): p. 66-75.
57. Aubron, C., DePuydt, J., Belon, F., et al., *Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation*. Ann Intensive Care, 2016. **6**(1): p. 97.
58. Mazzeffi, M., Greenwood, J., Tanaka, K., et al., *Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis*. Ann Thorac Surg, 2016. **101**(2): p. 682-9.
59. Fletcher Sandersjö, A., Bartek, J., Thelin, E.P., et al., *Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study*. Journal of Intensive Care, 2017. **5**(1): p. 27.
60. Lorusso, R., Barili, F., Mauro, M.D., et al., *In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry*. Crit Care Med, 2016. **44**(10): p. e964-72.
61. Chen, S.W., Lu, Y.A., Lee, C.C., et al., *Long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation in patients with dialysis-requiring acute kidney injury: A cohort study*. PLoS One, 2019. **14**(3): p. e0212352.
62. Abrams, D., Grasselli, G., Schmidt, M., et al., *ECLS-associated infections in adults: what we know and what we don't yet know*. Intensive Care Med, 2020. **46**(2): p. 182-191.
63. Schmidt, M., Brechot, N., Hariri, S., et al., *Nosocomial infections in adult cardiogenic shock patients supported by venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*. Clin Infect Dis, 2012. **55**(12): p. 1633-41.
64. von Segesser, L., Marinakis, S., Berdajs, D., et al., *Prevention and therapy of leg ischaemia in extracorporeal life support and extracorporeal membrane oxygenation with peripheral cannulation*. Swiss Med Wkly, 2016. **146**: p. w14304.
65. Alexis-Ruiz, A., Ghadimi, K., Raiten, J., et al., *Hypoxia and Complications of Oxygenation in Extracorporeal Membrane Oxygenation*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2019. **33**(5): p. 1375-1381.

66. Merkle, J., Azizov, F., Fatullayev, J., et al., *Monitoring of adult patient on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care medicine*. J Thorac Dis, 2019. **11**(Suppl 6): p. S946-s956.
67. Mohite, P.N., Kaul, S., Sabashnikov, A., et al., *Extracorporeal life support in patients with refractory cardiogenic shock: keep them awake*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015. **20**(6): p. 755-60.
68. Sommer, W., Marsch, G., Kaufeld, T., et al., *Cardiac Awake Extracorporeal Life Support-Bridge to Decision?: Cardiac Awake ECLS*. Artificial Organs, 2014. **39**: p. 400-8.
69. Abrams, D., Garan, A.R., and Brodie, D., *Awake and fully mobile patients on cardiac extracorporeal life support*. Ann Cardiothorac Surg, 2019. **8**(1): p. 44-53.
70. Scherer, C., Kupka, D., Stocker, T., et al., *Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock—An Observational Propensity-Matched Study*. Critical Care Explorations, 2020. **2**: p. e0086.
71. Burcham, P.K., Rozycki, A.J., and Abel, E.E., *Considerations for analgosedation and antithrombotic management during extracorporeal life support*. Ann Transl Med, 2017. **5**(4): p. 69.
72. Choi, J.H., Luc, J.G.Y., Weber, M.P., et al., *Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal life support: incidence, management and outcomes*. Ann Cardiothorac Surg, 2019. **8**(1): p. 19-31.
73. Lüsebrink, E., Stremmel, C., Stark, K., et al., *Update on Weaning from Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation*. J Clin Med, 2020. **9**(4): p. 992.
74. Ortuno, S., Delmas, C., Diehl, J.-L., et al., *Weaning from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: which strategy to use?* Annals of Cardiothoracic Surgery, 2019. **8**: p. E1-E8.
75. Lüsebrink, E., Stremmel, C., Stark, K., et al., *Percutaneous Decannulation Instead of Surgical Removal for Weaning After Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Crossed Perclose ProGlide Closure Device Technique Using a Hemostasis Valve Y Connector*. Crit Care Explor, 2019. **1**(6): p. e0018.
76. Shah, A., Ghoreishi, M., Taylor, B., et al., *Complete percutaneous decannulation from femoral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*. JTCVS Tech, 2020. **6**: p. 75-81.
77. Scherer, C., Stremmel, C., Lüsebrink, E., et al., *Manual Compression versus Suture-Mediated Closure Device Technique for VA-ECMO Decannulation*. J Interv Cardiol, 2022. **2022**: p. 9915247.
78. Michels, G., Wengenmayer, T., Hagl, C., et al., *Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR): Konsensuspapier der DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI und GRC*. Kardiologie, 2018. **12**: p. 332-341.

79. Singer, B., Reynolds, J.C., Lockey, D.J., et al., *Pre-hospital extra-corporeal cardiopulmonary resuscitation*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2018. **26**(1): p. 21.
80. Anselmi, A., Flecher, E., Corbineau, H., et al., *Survival and quality of life after extracorporeal life support for refractory cardiac arrest: A case series*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2015. **150**(4): p. 947-54.
81. Ouweneel, D.M., Schotborgh, J.V., Limpens, J., et al., *Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2016. **42**(12): p. 1922-1934.
82. Blumenstein, J., Leick, J., Liebetrau, C., et al., *Extracorporeal life support in cardiovascular patients with observed refractory in-hospital cardiac arrest is associated with favourable short and long-term outcomes: A propensity-matched analysis*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2016. **5**(7): p. 13-22.
83. Debaty, G., Babaz, V., Durand, M., et al., *Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis*. Resuscitation, 2016. **112**: p. 1-10.
84. Guenther, S.P.W., Buchholz, S., Born, F., et al., *Remote ECLS-Implantation and Transport for Retrieval of Cardiogenic Shock Patients*. Air Med J, 2017. **36**(6): p. 320-326.
85. Born, F., *Transatlantikflug mit der transportablen Herz-Lungen-Maschine „Life Box“*. Kardiotechnik, 2010. **3**.
86. Beurtheret, S., Mordant, P., Paoletti, X., et al., *Emergency circulatory support in refractory cardiogenic shock patients in remote institutions: a pilot study (the cardiac-RESCUE program)*. Eur Heart J, 2013. **34**(2): p. 112-20.
87. Gariboldi, V., Grisoli, D., Tarmiz, A., et al., *Mobile extracorporeal membrane oxygenation unit expands cardiac assist surgical programs*. Ann Thorac Surg, 2010. **90**(5): p. 1548-52.
88. Schopka, S., Philipp, A., Hilker, M., et al., *Clinical course and long-term outcome following venoarterial extracorporeal life support-facilitated interhospital transfer of patients with circulatory failure*. Resuscitation, 2015. **93**: p. 53-7.
89. Getinge Deutschland GmbH. *Cardiohelp System*. Zitiert am: 01.08.2022; URL: <https://www.getinge.com/de/produktkatalog/cardiohelp-system/>.
90. Born, F.H., *Extra Corporeal Life Support und linksventrikuläre Entlastung*. LMU München, 2020.
91. Scheidt, S., Wilner, G., Mueller, H., et al., *Intra-aortic balloon counterpulsation in cardiogenic shock. Report of a co-operative clinical trial*. N Engl J Med, 1973. **288**(19): p. 979-84.

92. Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F.J., et al., *Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock*. N Engl J Med, 2012. **367**(14): p. 1287-96.
93. Prondzinsky, R., Lemm, H., Swyter, M., et al., *Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome*. Crit Care Med, 2010. **38**(1): p. 152-60.
94. Combes, A., Price, S., Slutsky, A.S., et al., *Temporary circulatory support for cardiogenic shock*. Lancet, 2020. **396**(10245): p. 199-212.
95. Bernhardt, A.M., Potapov, E., Schibilsky, D., et al., *First in man evaluation of a novel circulatory support device: Early experience with the Impella 5.5 after CE mark approval in Germany*. J Heart Lung Transplant, 2021. **40**(8): p. 850-855.
96. Karami, M., den Uil, C.A., Ouweneel, D.M., et al., *Mechanical circulatory support in cardiogenic shock from acute myocardial infarction: Impella CP/5.0 versus ECMO*. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2019. **9**(2): p. 164-172.
97. Pappalardo, F., Schulte, C., Pieri, M., et al., *Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(3): p. 404-412.
98. World Health Organization. *WHOQOL: Measuring Quality of Life*. Zitiert am: 01.08.2022; URL: <https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/>.
99. Bullinger, M., *The concept of quality of life in medicine: its history and current relevance*. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes, 2014. **108**(2-3): p. 97-103.
100. Camboni, D., Philipp, A., Rottenkolber, V., et al., *Long-term survival and quality of life after extracorporeal life support: a 10-year report*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. **52**(2): p. 241-247.
101. Spangenberg, T., Schewel, J., Dreher, A., et al., *Health related quality of life after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in refractory cardiac arrest*. Resuscitation, 2018. **127**: p. 73-78.
102. Combes, A., Leprince, P., Luyt, C.E., et al., *Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock*. Crit Care Med, 2008. **36**(5): p. 1404-11.
103. Mirabel, M., Luyt, C.E., Leprince, P., et al., *Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support*. Crit Care Med, 2011. **39**(5): p. 1029-35.
104. Eifert, S., *Perkutane und chirurgische Optionen der mechanischen Kreislaufunterstützung in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz*. Der Anaesthesist, 2018. **67**: p. 321-325.
105. Gummert, J.F., Haverich, A., Schmitto, J.D., et al., *Permanent implantierbare Herzunterstützungssysteme*. Dtsch Arztebl International, 2019. **116**(50): p. 843-848.

106. Broderick, J.P., Adeoye, O., and Elm, J., *Evolution of the Modified Rankin Scale and Its Use in Future Stroke Trials*. *Stroke*, 2017. **48**(7): p. 2007-2012.
107. Enright, P.L. and Sherrill, D.L., *Reference equations for the six-minute walk in healthy adults*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1384-7.
108. National Institutes of Health. *National Institutes of Health Stroke Scale*. Zitiert am: 13.12.2019; URL: https://en.wikipedia.org/wiki/National_Institutes_of_Health_Stroke_Scale.
109. Goldstein, L.B., Bertels, C., and Davis, J.N., *Interrater reliability of the NIH stroke scale*. *Arch Neurol*, 1989. **46**(6): p. 660-2.
110. Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment*. *J Am Geriatr Soc*, 2005. **53**(4): p. 695-9.
111. Smarr, K.L. and Keefer, A.L., *Measures of depression and depressive symptoms: Beck Depression Inventory-II (BDI-II), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), Geriatric Depression Scale (GDS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63** (Suppl 11): p. S454-66.
112. Lins, L. and Carvalho, F.M., *SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review*. *SAGE Open Med*, 2016. **4**: p. 2050312116671725.
113. Morfeld, M. and Bullinger, M., *Der SF36 Health Survey zur Erhebung und Dokumentation gesundheitsbezogener Lebensqualität*. *Phys Med Rehab Kuror*, 2008. **18**: p. 250-255.
114. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *Elso Live Registry Dashboard*. Zitiert am: 19.1.2023; URL: <https://www.else.org/Registry/ELSOliveRegistryDashboard.aspx>.
115. Lackermair, K., Brunner, S., Orban, M., et al., *Outcome of patients treated with extracorporeal life support in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: 1-year result from the ECLS-Shock study*. *Clin Res Cardiol*, 2021. **110**(9): p. 1412-1420.
116. Thiele, H., Freund, A., Gimenez, M.R., et al., *Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial*. *Am Heart J*, 2021. **234**: p. 1-11.
117. Banning, A., Adriaenssens, T., Berry, C., et al., *Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with cardiogenic shock: rationale and design of the randomised, multicentre, open-label EURO SHOCK trial*. *EuroIntervention*, 2020. **16**(15): p. e1227-e1236.
118. Delmas, C., Conil, J.M., Sztajnic, S., et al., *Early Prediction of 3-month Survival of Patients in Refractory Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest on Extracorporeal Life Support*. *Indian J Crit Care Med*, 2017. **21**(3): p. 138-145.

119. Orbo, M.C., Karlsen, S.F., Pedersen, E.P., et al., *Health-related quality of life after extracorporeal membrane oxygenation: a single centre's experience*. ESC Heart Fail, 2019. **6**(4): p. 701-710.
120. Guenther, S.P.W., Hornung, R., Joskowiak, D., et al., *Extracorporeal life support in therapy-refractory cardiocirculatory failure: looking beyond 30 days*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2021. **32**(4): p. 607-615.
121. de Waha, S., Fuernau, G., Desch, S., et al., *Long-term prognosis after extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock: results from a real-world cohort*. EuroIntervention, 2016. **11**(12): p. 1363-71.
122. Sertic, F., Chavez, L., Diagne, D., et al., *Predictors of in-hospital mortality and midterm outcomes of patients successfully weaned from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019. **161**(2): p. 666-678.e3.
123. Lorusso, R., Gelsomino, S., Parise, O., et al., *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. **104**(1): p. 62-69.
124. Salna, M., Takeda, K., Kurlansky, P., et al., *The influence of advanced age on venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation outcomes*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. **53**(6): p. 1151-1157.
125. de Waha, S., Graf, T., Desch, S., et al., *Outcome of elderly undergoing extracorporeal life support in refractory cardiogenic shock*. Clin Res Cardiol, 2017. **106**(5): p. 379-385.
126. Saito, S., Nakatani, T., Kobayashi, J., et al., *Is extracorporeal life support contraindicated in elderly patients?* Ann Thorac Surg, 2007. **83**(1): p. 140-5.
127. Fengler, K., Fuernau, G., Desch, S., et al., *Gender differences in patients with cardiogenic shock complicating myocardial infarction: a substudy of the IABP-SHOCK II-trial*. Clin Res Cardiol, 2015. **104**(1): p. 71-8.
128. Rückert, F., Raspé, C., D'Ancona, G., et al., *Gender-Dependent Clinical Outcome and Other Predictors of In-Hospital Mortality Following Out-Of-Center Extracorporeal Membrane Oxygenation and Extracorporeal Life Support: A Single Center Experience*. Heart Surg Forum, 2020. **23**(3): p. E343-e349.
129. Lee, S.H., Shin, D.S., Kim, J.R., et al., *Factors associated with mortality risk in critical care patients treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation*. Heart Lung, 2017. **46**(3): p. 137-142.
130. Acharya, P., nuqali, A., Ranka, S., et al., *Abstract 17294: Outcomes of ECMO Use in Cardiogenic Shock: Analysis From the Nationwide Readmissions Database*. Circulation, 2020. **142** (Suppl 3).
131. Baldetti, L., Beneduce, A., Cianfanelli, L., et al., *Use of extracorporeal membrane oxygenation in acute pulmonary embolism: a pooled analysis*. Eur Heart J, 2020. **41**(Suppl 2).

132. Pasrija, C., Kronfli, A., George, P., et al., *Utilization of Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Massive Pulmonary Embolism*. *Ann Thorac Surg*, 2018. **105**(2): p. 498-504.
133. Aubin, H., Petrov, G., Dalyanoglu, H., et al., *Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network-Outcome of 160 consecutively treated patients*. *Resuscitation*, 2017. **121**: p. 151-157.
134. Bunte, S., Walz, R., Merkel, J., et al., *Bilirubin-A Possible Prognostic Mortality Marker for Patients with ECLS*. *J Clin Med*, 2020. **9**(6): p. 1727.
135. Guenther, S., Theiss, H.D., Fischer, M., et al., *Percutaneous extracorporeal life support for patients in therapy refractory cardiogenic shock: initial results of an interdisciplinary team*. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2014. **18**(3): p. 283-91.
136. Zangrillo, A., Landoni, G., Biondi-Zoccai, G., et al., *A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation*. *Crit Care Resusc*, 2013. **15**(3): p. 172-8.
137. Jackson, J.C., Pandharipande, P.P., Girard, T.D., et al., *Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study*. *The Lancet. Respiratory medicine*, 2014. **2**(5): p. 369-379.
138. Risnes, I., Wagner, K., Nome, T., et al., *Cerebral outcome in adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation*. *Ann Thorac Surg*, 2006. **81**(4): p. 1401-6.
139. Aubin, H., Eschlböck, S., Rellecke, P., et al., *Organ Recovery and Functional Status in Survivors of ECLS Therapy for Cardiogenic Shock*. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2019. **67**(S 01): p. S1-S100.
140. Thomann, A.E., Goettel, N., Monsch, R.J., et al., *The Montreal Cognitive Assessment: Normative Data from a German-Speaking Cohort and Comparison with International Normative Samples*. *J Alzheimers Dis*, 2018. **64**(2): p. 643-655.
141. Risnes, I., Heldal, A., Wagner, K., et al., *Psychiatric outcome after severe cardio-respiratory failure treated with extracorporeal membrane oxygenation: a case-series*. *Psychosomatics*, 2013. **54**(5): p. 418-27.

11 Anhang

Demographische Parameter	N (%), wenn nicht anders angegeben
Alter (Jahre)	50,5 ± 13,3
Alter >60 Jahre	20 (25)
Alter >70 Jahre	7 (9)
Männliches Geschlecht	61 (77)
Nebenerkrankungen	
Diabetes mellitus	13 (17)
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	2 (3)
Arterielle Hypertonie	34 (43)
Hyperlipoproteinämie	24 (30)
Nikotinabusus	37 (47)
Niereninsuffizienz	7 (9)
Ätiologie	
Akutes Koronarsyndrom	43 (54)
Kardiomyopathie/Myokarditis	24 (30)
Lungenarterienembolie	5 (6)
Sonstige Kausalität	7 (9)
Koronare Herzerkrankung (77/79)	50 (65)
1-Gefäß-KHK	10 (13)
2-Gefäß-KHK	10 (13)
3-Gefäß-KHK	29 (38)
Intermacs Score	
Intermacs Score 1	57 (72)
Intermacs Score 2	22 (28)
Implantationstechnik	
Perkutane Anlage	79 (100)
Rahmenbedingungen der Implantation	
Klinikexterne Anlage	27 (34)
Z.n. Reanimation	49 (62)
Anlage unter Reanimation	15 (19)
Wach-Anlage	11 (14)
Initiale Flussrate (L/min)	4,2 ± 0,9
Blutgasanalyse	
pH vor ECLS-Anlage	7,27 ± 0,17
pH 6h nach ECLS-Anlage	7,38 [7,30;7,44]
Laktat vor ECLS-Anlage (mmol/L)	8,0 ± 5,3
Laktat 6h nach ECLS-Anlage (mmol/L)	5,9 ± 4,4

Deskriptive Statistik aller 79 Patienten (1)

KHK: Koronare Herzerkrankung, Z.n.: Zustand nach, ECLS: Extracorporeal Life support

Leberparameter (Maximalwerte in 24h)	N (%), wenn nicht anders angegeben
GOT (U/L)	455 [235;1129]
GPT (U/L)	188 [87;541]
Bilirubin (mg/dL)	1,8 [1,1;2,8]
Morbidität und Komplikationen	
Allgemeine Komplikation	54 (68)
Blutung	6 (8)
EK (U)	8,4 ± 9,6
TK (U)	1,3 ± 3,8
FFP (U)	6,3 ± 12,2
Beinischämie	4 (5)
Zerebrale Komplikation	24 (30)
Nierenersatzverfahren (78/79)*	33 (42)
Sepsis	19 (24)
Darmischämie	2 (3)
Interventionen und Operationen	
Perkutane Koronarintervention	44 (56)
Interventionelle Valvuloplastie	5 (6)
ICD-Implantation	10 (13)
VAD-Implantation	11 (14)
Herztransplantation	1 (1)
Operativer Klappenersatz/Rekonstruktion	4 (5)

Deskriptive Statistik aller 79 Patienten (2)

*GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, EK: Erythrozytenkonzentrat, TK: Thrombozytenkonzentrat, FFP: gefrorenes Frischplasma, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VAD: ventrikuläres Herzunterstützungssystem, *Ein Patient wurde bei bestehender Dialysepflichtigkeit vor ECLS-Implantation ausgeschlossen*

Therapiedauer	N (%), wenn nicht anders angegeben
ECLS-Laufzeit (h)	123,0 ± 60,3
Tracheotomie	43 (54)
Beatmungsdauer (Tage)	13 [8;22]
Krankenhausaufenthalt (Tage)	30,8 ± 21,0
Intensivmedizinischer Aufenthalt (Tage)	25,0 ± 15,7
Verlegung	
Intrahospital verstorben	4 (5)
Entlassung nach Hause	9 (11)
Verlegung in andere Klinik	35 (44)
Verlegung in Anschlussheilbehandlung	31 (39)
Endorganfunktionen 30 Tage nach ECLS-Implantation	
Normwertige Leberparameter	23 (29)
Erhöhte Leberparameter	51 (65)
Leberbedingte Komplikation	5 (6)
Keine diuretische Therapie	11 (14)
Diuretika peroral	58 (73)
Dialysepflichtigkeit	10 (13)
Nicht beatmet	50 (63)
Intermittierend nicht-invasiv beatmet	20 (25)
Invasiv beatmet	9 (11)
TTE 30 Tage nach ECLS-Implantation (N=66/79)	
LVEF (%)	39,7 ± 11,5
Normale LVEF	8 (12)
Leichtgradig eingeschränkte LVEF	20 (30)
Mittelgradig eingeschränkte LVEF	17 (26)
Hochgradig eingeschränkte LVEF	21 (32)
mRS 30 Tage nach ECLS-Implantation	
mRS <3	36 (46)
mRS >3	43 (54)

Deskriptive Statistik aller 79 Patienten (3)

ECLS: Extracorporeal Life Support, TTE: transthorakale Echokardiographie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mRS: modifizierte Rankin-Skala

Demographische Parameter	Logistische Regression		Cox-Regression	
	OR (CI)	p-Wert	HR (CI)	p-Wert
Alter (Jahre)	1,04 (1,0-1,10)	0,067	1,06 (1,02-1,09)	0,001
Alter >60 Jahre	2,64 (0,84-8,28)	0,096	4,15 (1,93-8,91)	<0,001
Alter >70 Jahre	6,05 (1,21-30,36)	0,029	3,77 (1,41-10,10)	0,008
Männliches Geschlecht	1,49 (0,38-5,90)	0,570	0,94 (0,40-2,21)	0,883
Nebenerkrankungen				
Diabetes mellitus	2,81 (0,78-10,12)	0,113	3,12 (1,40-6,97)	0,005
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	x	x	2,54 (0,60-10,80)	0,208
Arterielle Hypertonie	0,91 (0,31-2,70)	0,861	1,27 (0,60-2,68)	0,527
Hyperlipoproteinämie	0,94 (0,29-3,05)	0,922	1,14 (0,51-2,52)	0,752
Nikotinabusus	1,37 (0,47-4,01)	0,570	1,41 (0,66-3,00)	0,371
Niereninsuffizienz	1,52 (0,27-8,62)	0,636	1,75 (0,61-5,06)	0,301
Ätiologie				
Akutes Koronarsyndrom	0,69 (0,23-2,01)	0,492	0,89 (0,42-1,88)	0,766
Kardiomyopathie/Myokarditis	1,85 (0,61-5,65)	0,278	1,12 (0,51-2,48)	0,776
Lungenarterienembolie	0,91 (0,10-8,69)	0,932	0,63 (0,09-4,68)	0,654
Sonstige Kausalität	0,58 (0,07-5,21)	0,629	1,30 (0,39-4,33)	0,665
Koronare Herzerkrankung	1,24 (0,38-4,04)	0,720	1,55 (0,66-3,67)	0,319
1-Gefäß-KHK	0,39 (0,05-3,29)	0,383	0,70 (0,21-2,33)	0,562
2-Gefäß-KHK	0,39 (0,05-3,29)	0,383	0,72 (0,21-2,39)	0,586
3-Gefäß-KHK	2,64 (0,86-8,10)	0,091	2,11 (0,99-4,50)	0,053
Intermacs Score				
Intermacs Score 1	0,64 (0,20-2,01)	0,442	1,16 (0,49-2,72)	0,738
Intermacs Score 2	1,57 (0,50-4,93)	0,442	0,86 (0,37-2,03)	0,738
Rahmenbedingungen der Implantation				
Klinikexterne Anlage	0,34 (0,09-1,31)	0,116	1,09 (0,49-2,45)	0,827
Z.n. Reanimation	0,84 (0,28-2,52)	0,759	1,06 (0,49-2,31)	0,878
Anlage unter Reanimation	0,89 (0,22-3,61)	0,874	0,62 (0,21-1,78)	0,371
Wach-Anlage	2,42 (0,62-9,51)	0,206	1,01 (0,35-2,91)	0,992
Initiale Flussrate (L/min)	1,14 (0,62-2,08)	0,675	1,08 (0,70-1,67)	0,722
Blutgasanalyse				
pH vor ECLS-Anlage	2,18 (0,07-66,20)	0,654	1,58 (0,18-14,06)	0,682
pH 6h nach ECLS-Anlage	0,31 (0,00-74,63)	0,677	4,89 (0,11-214,76)	0,410
Laktat vor ECLS-Anlage (mmol/L)	1,03 (0,93-1,13)	0,608	1,00 (0,93-1,06)	0,883
Laktat 6h nach ECLS-Anlage (mmol/L)	1,01 (0,89-1,14)	0,906	0,99 (0,91-1,09)	0,853

Resultate der univariablen Regressionsanalyse (1)

*KHK: Koronare Herzerkrankung, Z.n.: Zustand nach, OR: Odds-Ratio, HR: Hazard-Ratio, CI: Konfidenzintervall, x: nicht zutreffend, **fett** hervorgehoben sind die statistisch signifikanten p-Werte*

	Logistische Regression		Cox-Regression	
	OR (CI)	p-Wert	HR (CI)	p-Wert
Leberparameter (Maximalwerte in 24h)				
GOT (U/L)	1,00 (1,00-1,00)	0,538	1,00 (1,00-1,00)	0,623
GPT (U/L)	1,00 (0,99-1,00)	0,719	1,00 (1,00-1,00)	0,797
Bilirubin (mg/dL)	1,10 (0,80-1,51)	0,568	0,99 (0,77-1,27)	0,931
Morbidität und Komplikationen				
Allgemeine Komplikation	10,11 (1,26-81,21)	0,030	2,57 (0,98-6,76)	0,056
Blutung	0,71 (0,08-6,54)	0,764	0,42 (0,06-3,10)	0,396
EK (U)	1,00 (0,94-1,06)	0,891	1,00 (0,96-1,05)	0,845
TK (U)	0,94 (0,76-1,17)	0,592	1,00 (0,90-1,11)	0,962
FFP (U)	1,00 (0,94-1,05)	0,793	1,00 (0,97-1,04)	0,904
Beinischämie	x	x	0,05 (0,00-72,28)	0,412
Zerebrale Komplikation	1,85 (0,61-5,65)	0,278	2,44 (1,15-5,15)	0,020
Nierenersatzverfahren	3,25 (1,06-10,0)	0,040	2,27 (1,05-4,90)	0,036
Sepsis	2,92 (0,92-9,24)	0,069	1,90 (0,87-4,13)	0,106
Darmischämie	x	x	1,46 (0,20-10,83)	0,710
Interventionen und Operationen				
Perkutane Koronarintervention	0,87 (0,30-2,55)	0,796	1,07 (0,51-2,26)	0,861
Interventionelle Valvuloplastie	x	x	x	x
ICD-Implantation	0,37 (0,04-3,13)	0,360	0,84 (0,25-2,78)	0,771
VAD-Implantation	3,89 (1,02-14,86)	0,047	2,42 (1,03-5,71)	0,043
Herztransplantation	x	x	x	x
Operativer Klappenersatz/Rekonstruktion	1,23 (0,12-12,63)	0,862	0,84 (0,11-6,17)	0,861

Resultate der univariablen Regressionsanalyse (2)

GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, EK: Erythrozytenkonzentrat, TK: Thrombozytenkonzentrat, FFP: gefrorenes Frischplasma, ICD: implantierbarer Kardioverter-Defibrillator, VAD: ventrikuläres Herzunterstützungssystem, OR: Odds-Ratio, HR: Hazard-Ratio, CI: Konfidenzintervall, x: nicht zutreffend, **fett** hervorgehoben sind die statistisch signifikanten p-Werte

	Logistische Regression		Cox-Regression	
Therapiedauer	OR (CI)	p-Wert	HR (CI)	p-Wert
ECLS-Laufzeit (h)	1,00 (1,00-1,01)	0,454	1,00 (1,00-1,01)	0,384
Tracheotomie	3,47 (1,02-11,82)	0,047	2,49 (1,06-5,88)	0,037
Beatmungsdauer (Tage)	1,05 (1,00-1,09)	0,030	1,04 (1,01-1,07)	0,003
Krankenhausaufenthalt (Tage)	1,01 (0,99-1,03)	0,489	1,01 (0,99-1,02)	0,518
Intensivmedizinischer Aufenthalt (Tage)	1,03 (1,00-1,06)	0,080	1,02 (1,00-1,04)	0,070
Verlegung				
Intrahospital verstorben	x	x	x	x
Entlassung nach Hause	x	x	0,34 (0,05-2,56)	0,298
Verlegung in andere Klinik	4,93 (1,23-19,74)	0,024	4,74 (1,77-12,70)	0,002
Verlegung in Anschlussheilbehandlung	0,36 (0,09-1,45)	0,153	0,25 (0,09-0,73)	0,012
Endorganfunktionen 30 Tage nach ECLS-Implantation				
Normwertige Leberparameter	0,26 (0,05-1,25)	0,092	0,26 (0,08-0,86)	0,027
Erhöhte Leberparameter	0,73 (0,24-2,20)	0,578	1,21 (0,53-2,75)	0,652
Leberbedingte Komplikation	x	x	56,42 (12,52-254,19)	<0,001
Keine diuretische Therapie	0,77 (0,15-3,96)	0,755	0,52 (0,12-2,20)	0,376
Diuretika peroral	0,78 (0,24-2,59)	0,688	1,13 (0,46-2,81)	0,788
Dialysepflichtigkeit	1,96 (0,44-8,85)	0,379	1,39 (0,48-4,01)	0,547
Nicht beatmet	0,16 (0,05-0,51)	0,002	0,26 (0,12-0,56)	0,001
Intermittierend nicht-invasiv beatmet	1,87 (0,59-5,96)	0,290	1,70 (0,76-3,77)	0,193
Invasiv beatmet	10,73 (2,33-49,45)	0,002	5,09 (2,23-11,63)	<0,001
TTE 30 Tage nach ECLS-Implantation (N=66/79)				
LVEF (%)	0,94 (0,89-1,00)	0,055	0,95 (0,91-0,99)	0,009
Normale LVEF	x	x	0,04 (0,00-6,96)	0,219
Leichtgradig eingeschränkte LVEF	0,73 (0,17-3,02)	0,659	0,98 (0,38-2,53)	0,967
Mittelgradig eingeschränkte LVEF	0,95 (0,23-4,03)	0,947	0,66 (0,22-1,96)	0,455
Hochgradig eingeschränkte LVEF	2,60 (0,72-9,34)	0,143	2,62 (1,11-6,18)	0,028
mRS 30 Tage nach ECLS-Implantation				
mRS <3	x	x	0,07 (0,02-0,27)	<0,001
mRS >3	x	x	15,48 (3,66-65,41)	<0,001

Resultate der univariablen Regressionsanalyse (3)

ECLS: Extracorporeal Life Support, TTE: transthorakale Echokardiographie, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, mRS: modifizierte Rankin-Skala, OR: Odds-Ratio, HR: Hazard-Ratio, CI: Konfidenzintervall, x: nicht zutreffend, **fett** hervorgehoben sind die statistisch signifikanten p-Werte



HERZCHIRURGISCHE KLINIK
UND POLIKLINIK
DIREKTOR: PROF. DR. C. HAGL



Modified Rankin Scale

Patient: _____

Untersucher: _____

Datum: _____ Entlassung 30d FU

Beschreibung	Score
Keine Symptome	0
Trotz Symptomatik keine signifikante Behinderung. Patienten sind fähig alle Pflichten und Tätigkeiten des Alltags auszuführen.	1
Geringe Behinderung. Patienten können nicht mehr alle Tätigkeiten ausführen, sind aber in ihrer Lebensführung unabhängig.	2
Moderate Behinderung. Patienten benötigen Hilfe; können aber noch ohne Hilfe laufen.	3
Schwere Behinderung. Patienten können ohne Hilfe weder laufen noch den eigenen Alltag bewältigen.	4
Sehr schwere Behinderung. Patienten sind bettlägerig, inkontinent und benötigen Hilfe bei allen Alltagsverrichtungen.	5
Tod	6

Score (0-6): _____



Patientenfragebogen für die Nachsorgeuntersuchung nach stattgehabter Extracorporeal Life Support (ECLS)-Therapie

Name:

Datum:

1) Waren Sie nach der Entlassung aus unserem Krankenhaus in einer Anschlussheilbehandlung?

Nein

Ja – ambulant

Ja – stationär

Wenn ja, in welcher Einrichtung und wie lange: _____

2) Wie oft waren Sie seit Entlassung aus unserem Krankenhaus bzw. aus der Anschlussheilbehandlung in stationärer Behandlung?

Anzahl: _____

Ursache(n): _____

3) Haben Sie seit der Entlassung aus unserem Krankenhaus einen Herzinfarkt erlitten?

Nein

Ja

Wenn ja, wann: _____



KLINIKUM
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**HERZCHIRURGISCHE KLINIK
UND POLIKLINIK
DIREKTOR: PROF. DR. C. HAGL**



4) Sind bei Ihnen seit der Entlassung aus unserem Krankenhaus therapeutische Maßnahmen am Herzen (z.B.: Operation, Stent, etc.) durchgeführt worden?

Nein

Ja

Wenn ja, Art der Maßnahme und Datum: _____

5) Wie würden Sie Ihre derzeitige körperliche Belastungsfähigkeit beschreiben?

Beschwerdefrei bei normaler körperlicher Belastung

Beschwerden (Luftnot, Müdigkeit/Erschöpfung, Herzrasen) bei stärkerer körperlicher Anstrengung (z.B. Treppensteigen über mehrere Etagen)

Beschwerden (Luftnot, Müdigkeit/Erschöpfung, Herzrasen) schon bei leichter körperlicher Anstrengung (z.B. Treppensteigen über eine Etage)

Beschwerden bereits in Ruhe

6) Leiden Sie seit der Entlassung aus unserem Krankenhaus unter neu aufgetretenen Lähmungen, Sehstörungen oder Sprachstörungen?

Nein

Ja - vorübergehend

Ja - bleibende Störung

Wenn ja, Art und Beginn der Störung: _____

7) Haben Sie seit der Entlassung aus unserem Krankenhaus einen Schlaganfall erlitten?

Nein

Ja - ohne bleibende Störung

Ja - mit bleibender Störung

Wenn ja, wann und Art der Störung: _____

2



8) Sind Sie aktuell dialysepflichtig?

Nein

Ja

Wenn ja, seit wann: _____

9) Sind Sie derzeit erwerbstätig?

Ja – Vollzeit

Ja – Teilzeit

Nein

Berentet seit: _____

Verminderte Erwerbsfähigkeit Grad der Behinderung: _____

Pflegebedürftig Pflegestufe: _____

10) Falls Frage 9 mit „ja“ beantwortet wurde, ansonsten weiter zu Frage 11. Fühlen Sie sich zum jetzigen Zeitpunkt im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Extracorporeal Life Support (ECLS)-Therapie wieder vollständig in Ihr altes Arbeitsleben integriert?

Nein

Ja

11) Fühlen Sie sich zum jetzigen Zeitpunkt im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Extracorporeal Life Support (ECLS)-Therapie wieder vollständig in Ihr altes soziales Leben integriert?

Nein

Ja



12) Haben Sie einen Hausarzt?

Nein

Ja

Wenn ja, wer ist Ihr Hausarzt: _____

13) Sind Sie derzeit bei einem Kardiologen in Behandlung?

Nein

Ja

Wenn ja, wer ist Ihr behandelnder Kardiologe: _____

14) Bitte notieren Sie hier Ihre aktuellen Medikamente mit Dosierung und Einnahmehäufigkeit pro Tag:

15) Bitte tragen Sie hier Ihr aktuelles Körpergewicht und Ihre Körpergröße ein:

Körpergewicht: _____

Körpergröße: _____



HERZCHIRURGISCHE KLINIK
UND POLIKLINIK
DIREKTOR: PROF. DR. C. HAGL



6MWT

Patienten-ID: _____

Datum: _____

Größe _____cm Gewicht _____

Untersucher: _____

Nicht durchgeführt, da _____

Medikation vor Test (Art, Dosierung, Zeit): _____

Sauerstoff nein ja _____l/min, Applikationsart _____

Gehilfe nein ja _____

Blutdruck: _____mmHg

Vorzeitiger Abbruch: nein ja Grund: _____

Pausen: nein ja Anzahl: _____

Gesamtdauer: _____sec

Grund: _____

Zurückgelegte Distanz: _____m

Sollwert: _____m Prozent Sollwert: _____%

	Baseline	Testende
Zeit	____:____	____:____
Herzfrequenz [/ min]	_____	_____
Dyspnoe	_____	_____ (Borg scale)
Erschöpfung	_____	_____ (Borg scale)
SpO ₂	_____ %	_____ %

Andere Symptome:

Angina pectoris nein ja

Schwindel nein ja

Muskuloskelettal nein ja



Transthorakale Echokardiographie

Patienten-ID:	Datum:
Gerät:	Untersucher:
HF:	Sinusrhythmus: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
Nicht durchgeführt, da	Z.n. VAD <input type="checkbox"/>
	Z.n. HTx <input type="checkbox"/>
	Andere Gründe _____

Linker Ventrikel

LVEDD: _____mm LVESD: _____mm
 EF Simpson: _____% FS: _____%
 E/A: _____
 H.a. diastolische Dysfunktion: keine Grad I Grad II Grad III

Rechter Ventrikel

TAPSE: _____mm

Aortenklappe

Stenose: keine leichtgradig mittelgradig hochgradig
 dpmax: _____mmHg dpmean: _____mmHg
 KÖF: _____cm²
 Insuffizienz: keine leichtgradig mittelgradig hochgradig
 PHT: _____ms Vena contracta: _____mm
 Z.n. Klappenprozedur: ja welche: _____ nein

Mitralklappe

Stenose: keine leichtgradig mittelgradig hochgradig
 dpmax: _____mmHg dpmean: _____mmHg
 PHT: _____ms
 Insuffizienz: keine leichtgradig mittelgradig hochgradig
 Vena contracta: _____mm
 Z.n. Klappenprozedur: ja welche: _____ nein

Trikuspidalklappe

Insuffizienz: keine leichtgradig mittelgradig hochgradig
 Vena contracta: _____mm
 PAPsys: _____mmHg
 Z.n. Klappenprozedur: ja welche: _____ nein

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)

NAME :
 Ausbildung :
 Geschlecht :

Geburtsdatum :
 DATUM :

VISUOSPATIAL / EXEKUTIV							PUNKTE
<p style="text-align: center;">Würfel nachzeichnen</p>	Eine Uhr zeichnen (Zehn nach elf) (3 Punkte)					[] / 5	
BENENNEN							PUNKTE
							[] [] [] ___/3
GEDÄCHTNIS							PUNKTE
Wortliste vorlesen, wiederholen lassen. 2 Durchgänge. Nach 5 Minuten überprüfen (s.u.)		GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Keine Punkte
1. Versuch							
2. Versuch							
AUFMERKSAMKEIT							PUNKTE
Zahlenliste vorlesen (1 Zahl/ Sek.)		In der vorgegebenen Reihenfolge wiederholen [] 2 1 8 5 4					___/2
		Rückwärts wiederholen [] 7 4 2					
Buchstabenliste vorlesen (1 Buchst./Sek.). Patient soll bei jedem Buchstaben „A“ mit der Hand klopfen. Keine Punkte bei 2 oder mehr Fehlern		[] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1
Fortlaufendes Abziehen von 7, mit 100 anfangen		[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 65	___/3
		4 oder 5 korrekte Ergebnisse: 3 P., 2 oder 3 korrekt: 2 P., 1 korrekt: 1 P., 0 korrekt: 0 P.					
SPRACHE							PUNKTE
Wiederholen: „Ich weiß lediglich, dass Hans heute an der Reihe ist zu helfen.“		[]					___/2
„Die Katze versteckte sich immer unter der Couch, wenn die Hunde im Zimmer waren.“		[]					
Möglichst viele Wörter in einer Minute benennen, die mit dem Buchstaben F beginnen		[] _____ (N ≥ 11 Wörter)					___/1
ABSTRAKTION							PUNKTE
Gemeinsamkeit von z.B. Banane und Apfelsine = Frucht		[] Eisenbahn - Fahrrad [] Uhr - Lineal					___/2
ERINNERUNG							PUNKTE
Wörter erinnern OHNE HINWEIS	GESICHT	SAMT	KIRCHE	TULPE	ROT	Punkte nur bei richtigem Nennen OHNE Hinweis	___/5
	[]	[]	[]	[]	[]		
Optional Hinweis zu Kategorie							
Optional Mehrfachauswahl							
ORIENTIERUNG							PUNKTE
[] Datum [] Monat [] Jahr [] Wochentag [] Ort [] Stadt							___/6
© Z Nasreddine MD Version 7, Nov. 2004 deutsche Übersetzung: SM Bartusch, SG Zipper		Normal ≥ 26 / 30					TOTAL ___/30
www.mocatest.org Untersucher: _____							+ 1 Punkt wenn ≤ 12 Jahre Ausbildung

Name:

Datum/Uhrzeit:

	Skala / Item	Abstufungen / Punktwert	Punktwert
1a	Bewußtseinslage (Vigilanz)	(0) Wach, unmittelbar antwortend (1) Benommen, aber durch geringe Stimulation zum Befolgen von Aufforderungen, Antworten oder Reaktionen zu bewegen (2) Somnolent, bedarf wiederholter Stimulation um aufmerksam zu sein, oder ist soporös und bedarf starker oder schmerzhafter Stimulation zum Erzielen von Bewegungen (keine Stereotypen) (3) Koma, antwortet nur mit motorischen oder vegetativen Reflexen oder reagiert gar nicht, ist schlaff und ohne Reflexe	
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter (Anmerkung: auch eindeutige nonverbale Antworten werden gewertet) (0) Beantwortet beide Fragen richtig (1) Beantwortet eine Frage richtig (2) Beantwortet keine Frage richtig	
1c	Befolgung von Aufforderungen	Aufforderung die Augen und die nicht-paretische Hand zu öffnen und zu schließen (0) führt beide Aufgaben richtig aus (1) führt eine Aufgabe richtig aus (2) führt keine Aufgabe richtig aus	
2	Blickbewegungen (Okulomotorik)	(0) Normal (1) „Partielle Blickparese“ Dieser Punktwert wird vergeben, wenn die Blickrichtung von einem oder beiden Augen abnormal ist, jedoch keine forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese besteht) (2) forcierte Blickdeviation oder komplette Blickparese, die durch Ausführen des okulozephalen Reflexes nicht überwunden werden kann	
3	Gesichtsfeld	(0) keine Einschränkung (1) partielle Hemianopsie (e. g. Quadrantenanopsie) (2) komplette Hemianopsie (3) bilaterale Hemianopsie (Blindheit oder kortikaler Blindheit)	
4	Fazialisparese	(0) normale symmetrische Bewegungen (1) geringe Parese (abgeflachte Nasolabialfalte, Asymmetrie beim Lächeln) (2) partielle Parese (vollständige oder fast vollständige Parese des unteren Gesichts) (3) vollständige Parese einer oder zwei Seiten (Fehlende Bewegungen ob. und unterer Teil des Gesichts)	
5	Motorik Arme	(0) kein Absinken, (Extremität wird über 10 Sek. in der 90°(oder 45°) Position gehalten) (1) Absinken, (Extremität wird zunächst bei 90° (oder 45°) gehalten, sinkt aber vor Ablauf von 10 Sek. ab; das Bett (oder eine andere Unterlage) wird nicht berührt) (2) Anheben gegen Schwerkraft möglich; (Extremität kann die 90° (oder 45°) Position nicht erreichen od. halten, sinkt auf das Bett ab, kann gegen Schwerkraft angehoben werden (3) Kein (aktives) Anheben gegen die Schwerkraft, Extremität fällt (4) Keine Bewegung <i>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Null Punkte!</i>	Linker Arm
			Rechter Arm
6	Motorik Beine	(0) kein Absinken, (Bein bleibt über 5 Sekunden in der 30° Position) (1) Absinken, (Bein sinkt am Ende der 5 Sekundenperiode, berührt das Bett jedoch nicht) (2) Aktive Bewegung gegen die Schwerkraft; (das Bein sinkt binnen 5 Sekunden auf das Bett ab, kann aber gegen die Schwerkraft gehoben werden) (3) Kein Anheben gegen die Schwerkraft, Bein fällt sofort auf das Bett (4) Keine Bewegung <i>Anmerkung: Amputation oder Gelenkversteifung angeben! Zählt Null Punkte!</i>	Linkes Bein
			Rechtes Bein
7	Extremitätenataxie	(0) fehlend (1) in einer Extremität vorhanden (2) in zwei Extremitäten vorhanden <i>Anmerkung: Wird bei Verständnisschwierigkeiten oder Plegie als fehlend gewertet!</i> Welche Extremität? Re Arm <input type="checkbox"/> Li Arm <input type="checkbox"/> Re Bein <input type="checkbox"/> Li Bein <input type="checkbox"/>	
8	Sensibilität	(0) Normal; kein Sensibilitätsverlust (1) Leichter bis mittelschwerer Sensibilitätsverlust; Patient empfindet Nadelstiche auf der betroffenen Seite als wenig scharf oder stumpf, oder es besteht ein Verlust des Oberflächenschmerzes für Nadelstiche, doch nimmt der Patient die Berührung wahr. (2) Schwere bis vollständiger Sensibilitätsverlust; Patient nimmt die Berührung von Gesicht, Arm und Bein nicht wahr.	
9	Sprache	(0) Keine Aphasie; normal (1) Leichte bis mittelschwere Aphasie; deutliche Einschränkung der Wortflüssigkeit oder des Sprachverständnisses, keine relevante Einschränkung von Umfang oder Art des Ausdrucks. Die Einschränkung des Sprachvermögens und/oder des Sprachverständnisses macht die Unterhaltung über die vorgelegten Untersuchungsmaterialien jedoch schwierig bis unmöglich. Beispielsweise kann der Untersucher in einer Unterhaltung über die vorgelegten Materialien anhand der Antwort des Patienten ein Bild oder eine Wortkarte zuordnen. (2) Schwere Aphasie, die gesamte Kommunikation findet über fragmentierte Ausdrucksformen statt. Der Zuhörer muß das Gesagte in großem Umfang interpretieren, nachfragen oder erraten. Der Umfang an Informationen, der ausgetauscht werden kann, ist begrenzt; der Zuhörer trägt im wesentlichen die Kommunikation. Der Untersucher kann die vorgelegten Materialien anhand der Antworten des Patienten nicht zuordnen. (3) Stumm, globale Aphasie; keine verwertbare Sprachproduktion oder kein Sprachverständnis (auch bei Koma)	
10	Dysarthrie	(0) Normal (1) Leicht bis mittelschwer, der Patient spricht zumindest einige Wörter verwaschen und kann, schlimmstenfalls, nur mit Schwierigkeiten verstanden werden (2) Schwer, die verwaschene Sprache des Patienten ist unverständlich und beruht nicht auf einer Aphasie oder übersteigt das auf eine Aphasie zurückzuführende Maß oder Patient ist stumm/anarthrisch <i>Bitte Intubation oder andere mechanische Behinderungen angeben! Sie werden mit Null Punkten bewertet!</i>	
11	Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)	(0) Keine Abnormalität (1) Visuelle, taktile, auditive oder personenbezogene Unaufmerksamkeit oder Auslöschung bei der Überprüfung von gleichzeitiger bilateraler Stimulation in einer der sensiblen Qualitäten (2) Schwere halbseitige Unaufmerksamkeit oder halbseitige Unaufmerksamkeit in mehr als einer Qualität. Kein Erkennen der eigenen Hand oder Orientierung nur zu einer Seite des Raums. <i>(Anmerkung: bei fehlender Beurteilbarkeit = 0)</i>	
Gesamtpunktwert			SUMME
			Hz

Im Rahmen der Studie wurden die kostenpflichtigen Originalfragebögen des Beck-Depressions-Inventar II und des Short Form-36 Gesundheitsfragebogens verwendet. Eine Reproduktion dieser ist nicht gestattet.

12 Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau PD Dr. med. Sabina Günther für die Einleitung in die Thematik, Überlassung des Titels und die Hilfestellung im Rahmen der Datenerhebung. Ein herzliches Dankeschön geht an PD Dr. med. Sven Peterß für den stets konstruktiven sowie geduldigen Beistand bei der Anfertigung der Promotionsarbeit. Bei Dr. Roman Hornung bedanke ich mich für die statistische Beratung zur Darstellung der Ergebnisse. Ebenso bedanke ich mich bei Prof. Dr. med. Christian Hagl für die Möglichkeit der Promotion und dem gesamten Team der Herzchirurgischen und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München für die fachliche sowie persönliche Unterstützung.

Diese Arbeit widme ich meiner Familie. Ein großes Dankeschön geht an meine Eltern Daniele und Valid, meinen Bruder Jan und Lebensgefährten Rok, die ausschlaggebend zu meinem Werdegang beigetragen haben und mich durchgehend mit einem großen persönlichen Engagement unterstützt haben. Ebenso bedanke ich mich bei der gesamten Familie Kovač und Prof. Dr. Saba Battelino für den persönlichen Rückhalt während des Studiums und ärztlichen Weiterbildung.

Vielen Dank!

13 Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Maja Hanuna

Name, Vorname

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

ERGEBNISSE NACH EXTRACORPOREAL LIFE SUPPORT (ECLS)-THERAPIE IM THERAPIEREFRAKTÄREN KARDIOGENEN SCHOCK

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

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

München, 11.12.2022

Ort, Datum

Maja Hanuna

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

14 Publikationen

14.1 Artikel in Fachzeitschriften

- **Hanuna, M.**, Kääb, S., Hagl, C., Mueller, C.S., Do it "RIGHT": HeartMate 3 as Destination Therapy Right Ventricular Assist Device in a Patient With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *ASAIO J.* 2023 Jan 1;69(1):e46-e48. doi: 10.1097/MAT.0000000000001746.
- Born, F., Müller, C., **Hanuna, M.**, Boeken, U., Hagl, C., Patiententransport und Netzwerke beim Einsatz des Extracorporeal Life Support [Patient transport and networks for use of extracorporeal life support]. *Z Herz Thorax Gefasschir.* 2021;35(5):283-290. German. doi: 10.1007/s00398-021-00453-y.
- Scherer, C., Stremmel, C., Lüsebrink, E., Stocker, T.J., Stark, K., Schönegger, C., Kellnar, A., Kleeberger, J., **Hanuna, M.**, Petzold, T., Peterss, S., Braun, D., Hausleiter, J., Hagl, C., Massberg, S., Orban, M., Manual Compression versus Suture-Mediated Closure Device Technique for VA-ECMO Decannulation. *J Interv Cardiol.* 2022 Mar 18;2022:9915247. doi: 10.1155/2022/9915247.
- Wert, L., Stewart, G.C., Mehra, M.R., Milwidsky, A., Jorde, U.P., Goldstein, D.J., Selzman, C.H., Stehlik, J., Alshamdin, F.D., Khaliel, F.H., Gustafsson, F., Boschi, S., Loforte, A., Ajello, S., Scandroglio, A.M., Tučanová, Z., Netuka, I., Schlöglhofer, T., Zimpfer, D., Zijderhand, C.F., Caliskan, K., Dogan, G., Schmitto, J.D., Maier, S., Schibilsky, D., Jawad, K., Saeed, D., Faerber, G., Morshuis, M., **Hanuna, M.**, Müller, C.S., Mulzer, J., Kempfert, J., Falk, V., Potapov, E.V., A multicenter evaluation of external outflow graft obstruction with a fully magnetically levitated left ventricular assist device. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2022 Oct 3:S0022-5223(22)01042-X. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.09.051.
- **Hanuna, M.**, Pabst von Ohain, J., Haas, N., Mueller, C.S., Dalla-Pozza, R., Fischer, M., Born, F., Kamla, C., Jakob, A., Hagl, C., Hörer, J., Michel, S.G., Case report: Heart Mate III for systemic right ventricular support in a patient with hypoplastic left heart syndrome. *Front.Cardiovasc.Med.* 9:1070314. doi: 10.3389/fcvm.2022.1070314.

14.2 Kongressbeiträge

- **Hanuna, M.**, Herz, G., Hornung, R., Wassilowsky, D., Dashkevich, A., Müller, C.S., Hagl, C., Joskowiak, D., Extracorporeal life support in postcardiotomy cardiogenic shock: perioperative risk factors and in-hospital mortality. 35th EACTS Annual Meeting in Barcelona, Spanien, Oktober 2021.
- **Hanuna, M.**, Peterß, S., Müller, C.S., Herz, G., Stanzl, A., Li, Y., Hagl, C., Joskowiak, D., Extracorporeal life support in postcardiotomy cardiogenic shock: recovery and quality of life. 36th EACTS Annual Meeting in Mailand, Italien, Oktober 2022.
- Wert, L., Stewart, G.C., Mehra, M.R., Milwidsky, A., Jorde, U.P., Goldstein, D.J., Selzman, C.H., Stehlik, J., Alshamdin, F.D., Khaliel, F.H., Gustafsson, F., Boschi, S., Loforte, A., Ajello, S., Scandroglio, A.M., Tucanová, Z., Netuka, I., Schlöglhofer, T., Zimpfer, D., Dogan, G., Schmitto, J.D., Maier, S., Schibilsky, D., Jawad, K., Saeed, D., Faerber, G., Morshuis, M., **Hanuna, M.**, Müller, C.S., Mulzer, J., Kempfert, J., Falk, V., Potapov, E., A Multi-Center Evaluation of Outflow Graft Obstruction with a Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 41(4):S24-S25. ISHLT 42nd Annual Meeting and Scientific Sessions in Boston, Massachusetts, USA, April 2022.
- **Hanuna, M.**, Pabst von Ohain, J., Born, F., Haas, N., Fischer, M., Mueller C.S., Hagl, C., Hörer J., Michel, S., Implantation des HeartMate III als Unterstützung für den systemischen rechten Ventrikel bei einem Patienten mit hypoplastischem Linksherzsyndrom. 51. Internationale Jahrestagung der DGfK und 14. Fokustagung Herz der DGTHG und DGfK. Münster, Deutschland, November 2022.