

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Inzidenz und Risikofaktoren von Hirnblutungen bei Patienten mit
kardiogenem Schock und Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler
Membranoxygenierung**

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

vorgelegt von
Katharina Sophia Mauthe
aus Rüsselsheim

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. med. Martin Orban
Zweites Gutachten: Prof. Dr. med. Konstantinos Dimitriadis
Drittes Gutachten: Prof. Dr. med. Vera von Dossow

Promovierter Mitbetreuer: Prof. Dr. med. Daniel Braun
Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.12.2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Zusammenfassung..... | 1 |
| Abstract | 3 |
| Abbildungsverzeichnis..... | 4 |
| Tabellenverzeichnis | 5 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 6 |
| 1. Einleitung | 7 |
| 1.1. Der kardiogene Schock..... | 7 |
| 1.1.1. Definition und Einteilung des kardiogenen Schocks | 7 |
| 1.1.2. Pathophysiologie des kardiogenen Schocks..... | 9 |
| 1.1.3. Ursachen eines kardiogenen Schocks | 11 |
| 1.1.4. Epidemiologie des kardiogenen Schocks | 11 |
| 1.1.5. Behandlung des kardiogenen Schocks..... | 12 |
| 1.2. Die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung | 17 |
| 1.2.1. Historischer Überblick über die Nutzung der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung | 17 |
| 1.2.2. Arten und Anwendungsgebiete der extrakorporalen Membranoxygenierung ... | 18 |
| 1.2.3. Aufbau und Funktionsweise der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung | 20 |
| 1.2.4. Antikoagulation während der Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung | 21 |
| 1.2.5. Komplikationen durch die Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung | 22 |
| 1.3. Intrakranielle Blutungen..... | 24 |
| 1.3.1. Einteilung und Genese intrakranieller Blutungen..... | 24 |
| 1.3.2. Klinik und Diagnostik intrakranieller Blutungen..... | 26 |
| 1.3.3. Behandlung und Prognose intrakranieller Blutungen..... | 27 |
| 1.4. Aktuelle Studienlage..... | 28 |
| 1.5. Zielsetzung | 31 |
| 2. Material und Methoden | 32 |
| 2.1. Das LMUshock-Register | 32 |
| 2.2. Studiendesign und Patientenkollektiv der Studie..... | 32 |

| | | |
|--------|---|----|
| 2.3. | Behandlung der eingeschlossenen Patienten mit veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung | 33 |
| 2.3.1. | Implantation der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung | 33 |
| 2.3.2. | Intensivmedizinische Behandlung mit veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung | 34 |
| 2.4. | Klinische Endpunkte der Studie | 35 |
| 2.4.1. | Mortalität | 35 |
| 2.4.2. | Neurologische Behandlungsergebnisse..... | 36 |
| 2.5. | Statistische Auswertung | 37 |
| 3. | Ergebnisse | 39 |
| 3.1. | Basischarakteristika des Studienkollektivs | 39 |
| 3.2. | Charakteristika der intrakraniellen Blutungen | 40 |
| 3.3. | Intensivmedizinische Parameter der Patienten mit und ohne intrakranieller Blutung | 41 |
| 3.3.1. | Parameter der Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung | 41 |
| 3.3.2. | Allgemeine Behandlungsdaten während des Intensivaufenthalts..... | 43 |
| 3.3.3. | Säure-Basen-Haushalt, Gasaustausch und Laborparameter während des Intensivaufenthalts | 44 |
| 3.4. | Klinische Endpunkte der Patienten mit und ohne intrakranieller Blutung | 46 |
| 3.4.1. | Mortalität | 46 |
| 3.4.2. | Neurologische Behandlungsergebnisse..... | 48 |
| 3.5. | Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung | 49 |
| 4. | Diskussion | 51 |
| 4.1. | Hauptaussagen dieser Arbeit | 51 |
| 4.2. | Inzidenz | 51 |
| 4.3. | Mortalität | 52 |
| 4.4. | Neurologische Behandlungsergebnisse | 56 |
| 4.5. | Risikofaktoren | 57 |
| 4.5.1. | Thrombozytenzahl..... | 57 |
| 4.5.2. | Fibrinogen..... | 59 |
| 4.6. | Ausblick | 60 |
| 4.7. | Limitationen dieser Arbeit | 61 |

| | | |
|----|----------------------------------|-----------|
| 5. | Anhang | 63 |
| 6. | Literaturverzeichnis..... | 64 |
| 7. | Danksagung..... | 74 |
| 8. | Affidavit | 75 |
| 9. | Publikationsliste | 76 |

Zusammenfassung

Die Inzidenz des kardiogenen Schocks zeigte in Deutschland in den vergangenen 15 Jahren einen steigenden Trend bei einer weiterhin konstant hohen Mortalität. Eine wichtige Therapieoption des refraktären kardiogenen Schocks ist die Implantation einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO). Allerdings ist die Anwendung mit einer Vielzahl an Komplikationen verbunden, von denen insbesondere Blutungen häufig auftreten. Besonders schwerwiegend sind intrakranielle Hämorrhagien (ICH), welche mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert sind. Die zum jetzigen Zeitpunkt existierende Literatur ist auf Grund von geringen Fallzahlen und methodischen Problemen in ihrer Aussagekraft limitiert. Ziel dieser monozentrischen, retrospektiven Arbeit war es, Erkenntnisse zur Inzidenz, Mortalität und zu neurologischen Behandlungsergebnissen dieser Blutungen an einem erwachsenen Kollektiv zu gewinnen. Ferner sollten unabhängige Risikofaktoren für ein Auftreten identifiziert werden.

Hierzu wurden 224 erwachsene Patienten, die zwischen Januar 2016 und März 2020 mit einer VA-ECMO behandelt wurden, aus dem LMUshock-Register eingeschlossen. Primärer Endpunkt war die Diagnose einer ICH. Die Mortalität, das neurologische Behandlungsergebnis sowie mögliche unabhängige Risikofaktoren für ein ICH-Auftreten waren sekundäre Endpunkte.

36 Patienten (16%) entwickelten eine ICH. Es zeigte sich ein Trend zu einer höheren intrahospitalen Mortalität in der ICH-Kohorte (72% vs. 55%, $p=0,07$). In einem Nachverfolgungszeitraum von vier Jahren hatte das Kollektiv an ICH Patienten eine signifikant geringere Überlebensrate (91% vs. 67%, $p=0,04$). Es konnte nachgewiesen werden, dass signifikant mehr Patienten am Ende der Intensivtherapie ein sehr schlechtes neurologisches Therapieresultat (CPC 4 und 5) erreichten (81% vs. 63%, $p=0,04$). Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer ICH während VA-ECMO-Therapie konnten eine erniedrigte Thrombozytenzahl und eine verringerte Fibrinogenkonzentration identifiziert werden. Diese sind durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten oder Fibrinogen-Substitution theoretisch beeinflussbar. Diese Therapieansätze sollten in zukünftigen randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden, um deren Effekt und Sicherheit zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass ICHs während der VA-ECMO-Therapie eine häufige Komplikation sind, die das Überleben der Patienten verschlechtern. Durch Modifizierung der Anzahl an Thrombozyten oder der Fibrinogenkonzentration könnten sich Möglichkeiten ergeben, diese schwerwiegende Komplikation zu verhindern. Dies sollte in zukünftigen Studien weiter untersucht werden, um die hohe Sterblichkeit der Patienten mit Behandlung durch eine VA-ECMO möglicherweise senken zu können.

Abstract

The incidence of cardiogenic shock has been increasing over the past 15 years in Germany with mortality rates staying constantly high. An important treatment option of refractory cardiogenic shock is the implantation of a venoarterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO). However, the procedure is associated with several adverse events. Of these, bleedings are particularly common. Intracranial hemorrhage (ICH) is one of the most serious complications which is associated with increased morbidity and mortality. Current studies are limited due to small sample sizes and methodical problems. The objective of this single-center, retrospective study was to investigate the incidence, mortality, and neurological outcome of ICH during VA-ECMO in an adult cohort. Furthermore, we aimed to identify independent risk factors for an ICH occurrence.

224 adult patients from the LMUshock registry who were treated with a VA-ECMO between January 2016 and March 2020 were included in the analysis. Primary endpoint was the diagnosis of an ICH. Secondary endpoints were the mortality rates, neurological outcome and the identification of potential independent risk factors for ICH occurrence.

36 patients (16%) developed an ICH. There was a trend toward a higher in-hospital mortality in the ICH-cohort (72% vs 55%, $p=0,07$). After a follow-up time of four-years survival rates were significantly lower in the ICH group (91% vs. 67%, $p=0,04$). Significantly more patients with ICH showed a dismal result (CPC 4 and CPC 5) at the end of the therapy on the intensive care unit (81% vs. 63%, $p=0,04$). Thrombocytopenia and low fibrinogen concentration were identified as independent risk factors for ICH occurrence during VA-ECMO treatment. These could possibly be modified through transfusion of thrombocyte-concentrates or fibrinogen substitution. These potential treatment options should be evaluated in future randomized controlled studies to determine their effect and safety.

In conclusion, ICH is a common complication during VA-ECMO treatment in adult patients which is associated with significantly lower survival. Through the modification of the platelet count or fibrinogen concentration new possibilities arise to potentially prevent these bleedings. This should be further evaluated in future studies to possibly decrease the high mortality rates during VA-ECMO therapy.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| <i>Abbildung 1: Einteilung des kardiogenen Schocks</i> | 7 |
| <i>Abbildung 2: Die pathophysiologische Schockspirale</i> | 10 |
| <i>Abbildung 3: Die Behandlung des kardiogenen Schocks</i> | 13 |
| <i>Abbildung 4: Funktionsweise der Intraaortalen Ballonpumpe</i> | 15 |
| <i>Abbildung 5: Lage der Koaxialpumpe Impella®</i> | 16 |
| <i>Abbildung 6: ECMO-Nutzung in Deutschland</i> | 18 |
| <i>Abbildung 7: Mögliche Konfigurationen einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)</i> | 18 |
| <i>Abbildung 8: Aufbau und Komponenten einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung</i> 20 | |
| <i>Abbildung 9: Funktionsweise des extrakorporalen Gasaustausches über einen Membranoxygenator</i> | 20 |
| <i>Abbildung 10: Theoretische Nachteile einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung</i> ... 23 | |
| <i>Abbildung 11: Schematische Darstellung intrakranieller Blutungen</i> | 25 |
| <i>Abbildung 12: Flussdiagramm der Studie</i> | 39 |
| <i>Abbildung 13: Zeitliches Auftreten einer intrakraniellen Blutung</i> | 41 |
| <i>Abbildung 14: Indikationen für die Implantation einer extrakorporalen Membranoxygenierung</i> | 41 |
| <i>Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach 30 Tagen</i> | 46 |
| <i>Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Langzeitüberleben</i> | 47 |
| <i>Abbildung 17: Neurologische Behandlungsergebnisse der Überlebenden</i> | 48 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| <i>Tabelle 1: Definition der SCAI-Schockstadien anhand von klinischen Untersuchungsbefunden, biochemischen und hämodynamischen Parametern</i> | <i>8</i> |
| <i>Tabelle 2: Indikationen und Kontraindikationen für eine Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung.....</i> | <i>19</i> |
| <i>Tabelle 3: Mögliche Komplikationen einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung</i> | <i>22</i> |
| <i>Tabelle 4: Übersicht über die aktuelle Studienlage zu intrakraniellen Blutungen während der Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung</i> | <i>30</i> |
| <i>Tabelle 5: Einteilung der neurologischen Behandlungsergebnisse</i> | <i>36</i> |
| <i>Tabelle 6: Basischarakteristika</i> | <i>40</i> |
| <i>Tabelle 7: Charakteristika der intrakraniellen Blutungen</i> | <i>40</i> |
| <i>Tabelle 8: Parameter der Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung</i> | <i>42</i> |
| <i>Tabelle 9: Allgemeine Behandlungsdaten während des Intensivaufenthalts</i> | <i>43</i> |
| <i>Tabelle 10: Gasaustausch und Laborwerte während des Intensivaufenthalts.....</i> | <i>45</i> |
| <i>Tabelle 11: Univariate logistische Regressionsanalyse.....</i> | <i>49</i> |
| <i>Tabelle 12: Multivariate logistische Regressionsanalyse</i> | <i>50</i> |
| <i>Tabelle 13: Erhobene Parameter der Studie.</i> | <i>63</i> |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---|
| aPTT: | aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| CP: | <i>Cardiac Power</i> |
| CPC: | <i>Cerebral Performance Category</i> |
| CT: | Computertomographie |
| ELSO: | <i>Extracorporeal Life Support Organization</i> |
| IABP: | Intraaortale Ballonpumpe |
| ICB: | Intrazerebrale Blutung |
| ICH: | Intrakranielle Hämorrhagie |
| IVB: | Intraventrikuläre Blutung |
| KI: | Konfidenzintervall |
| MAP: | Mittlerer arterieller Blutdruck („ <i>Mean arterial Pressure</i> “) |
| NSTEMI: | Nicht-ST-Hebungsinfarkt („ <i>Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i> “) |
| PCI: | Perkutane Koronarintervention („ <i>Percutaneous Coronary Intervention</i> “) |
| SAB: | Subarachnoidale Blutung |
| SCAI: | <i>Society for Cardiovascular Angiography and Interventions</i> |
| SDH: | Subdural Hämatom |
| SOFA: | <i>Sequential Organ Failure Assessment</i> |
| STEMI: | ST-Hebungsinfarkt („ <i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i> “) |
| VA-ECMO: | Veno-arterielle Extrakorporale Membranoxygenierung |
| VV-ECMO: | Veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung |

1. Einleitung

1.1. Der kardiogene Schock

1.1.1. Definition und Einteilung des kardiogenen Schocks

Der kardiogene Schock wird als kritische Endorganminderperfusion aufgrund einer reduzierten Auswurfleistung des Herzens definiert (Thiele et al., 2015). Die darauf folgende Hypotonie und Ischämie des Gewebes sind charakteristisch für dieses Krankheitsbild (Thiele et al., 2010). Für viele Jahre wurden für die Diagnosestellung des kardiogenen Schocks die in Studien verwendeten Schockkriterien genutzt. Zu diesen zählen eine Hypotonie (systolischer Blutdruck < 90 mmHg für > 30 min oder systolischer Blutdruck > 90 mmHg unter Katecholamingabe), sowie eine pulmonalvenöse Stauung und klinische Zeichen einer Endorganminderperfusion (eingeschränkte Bewusstseinslage, kalte und feuchte Haut, Oligurie < 30 ml/h, Serumlaktat > 2 mmol/L) (Hochman et al., 1999; Thiele et al., 2017; Thiele et al., 2012).

Im Jahr 2019 schlug die *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* (SCAI) erstmals eine einheitliche Klassifikation des kardiogenen Schocks anhand von fünf Schweregraden vor (Baran et al., 2019). Diese wurde drei Jahre später noch einmal aktualisiert (Naidu et al., 2022) (Abbildung 1).

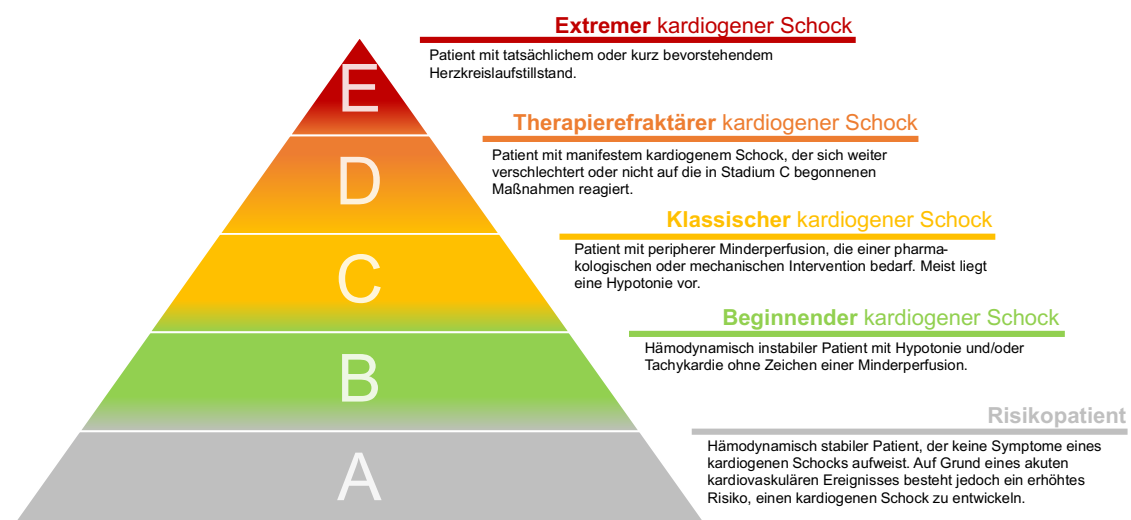


Abbildung 1: Einteilung des kardiogenen Schocks in fünf Schweregrade. Abbildung adaptiert nach Baran et al. (2019); Naidu et al. (2022).

Diese Einteilung ermöglicht die schnelle und einfache Einschätzung des Schweregrades des kardiogenen Schocks durch klinische Untersuchungsbefunde, Labor- und Kreislaufparameter (Tabelle 1). Im Stadium A zeigen sich

Risikopatienten klinisch, laborchemisch und hämodynamisch stabil. Bei Verlust von Kompensationsmechanismen und Kreislaufinstabilität, jedoch noch ohne Endorganminderperfusion ist Kategorie B erreicht. Bei weiterer Verschlechterung mit peripherer Minderperfusion werden die Patienten dem Stadium C zugeteilt. Hier weisen diese erstmals ein erhöhtes Laktat auf (>2 mmol/L) und bedürfen einer pharmakologischen oder mechanischen Intervention. Ferner können sich Zeichen eines Multiorganversagens (steigende Nierenretentionsparameter, erhöhte Leberenzyme, etc.) zeigen. Im Stadium D kommt es zu einer progredienten klinischen Verschlechterung und einem therapierefraktären Schock. Bei tatsächlichem oder bevorstehendem Herzkreislaufstillstand mit einem Laktat > 8 mmol/L oder benötigter kardiopulmonaler Reanimation werden Patienten dem Stadium E zugewiesen. Die Übergänge zwischen den einzelnen Stadien sind fließend (Baran et al., 2019; Naidu et al., 2022).

| Stadium | Klinische Untersuchungsbefunde | | Biochemische Parameter | | Hämodynamische Parameter |
|----------|--|--|---|--|---|
| | Typische Befunde | Fakultative Befunde | Typische Befunde | Fakultative Befunde | Typische Befunde |
| A | <ul style="list-style-type: none"> Keine Jugularvenenstauung Warme, gut perfundierte Haut <ul style="list-style-type: none"> Kräftige distale Pulse Normale Kognition | <ul style="list-style-type: none"> Keine pulmonalen Nebengeräusche | <ul style="list-style-type: none"> Normales Laktat | <ul style="list-style-type: none"> Normales Labor | <ul style="list-style-type: none"> Normotonie (SBD \geq 100mmHg) |
| B | <ul style="list-style-type: none"> Jugularvenenstauung Warme, gut perfundierte Haut <ul style="list-style-type: none"> Kräftige distale Pulse Normale Kognition | <ul style="list-style-type: none"> Pulmonale Rasselgeräusche | <ul style="list-style-type: none"> Normales Laktat | <ul style="list-style-type: none"> Minimale akute NI Erhöhtes BNP | <ul style="list-style-type: none"> Hypotonie <ul style="list-style-type: none"> SBD < 90mmHg MAP < 60mmHg Tachykardie <ul style="list-style-type: none"> Puls \geq 100/min Invasives Monitoring <ul style="list-style-type: none"> CI < 2,2 L/min/m² PCWP > 15mmHg |
| C | <ul style="list-style-type: none"> Volumenüberladung | <ul style="list-style-type: none"> Kognitionsänderung Kalte, feuchte Haut Starke pulmonale Rasselgeräusche Verzögerte Rekapillarisation Oligurie (< 30 ml/h) | <ul style="list-style-type: none"> Laktat \geq 2 mmol/L | <ul style="list-style-type: none"> 1,5x Kreatininanstieg oder > 50% GFR-Abfall Erhöhte Leberenzyme Erhöhtes BNP | |
| D | <ul style="list-style-type: none"> Jeder Befund aus Stadium C Symptome der Minderperfusion trotz initialer Therapie | | <ul style="list-style-type: none"> Jeder Befund aus Stadium C Steigendes Laktat, konstant > 2 mmol/L | <ul style="list-style-type: none"> Verschlechterung der Nierenfunktion Steigende Leberenzyme Steigendes BNP | |
| E | <ul style="list-style-type: none"> Bewusstlosigkeit | <ul style="list-style-type: none"> Bevorstehende Pulslosigkeit Kardialer Kollaps Multiple Defibrillationen | <ul style="list-style-type: none"> Laktat \geq 8 mmol/L | <ul style="list-style-type: none"> Reanimation Schwere Azidose <ul style="list-style-type: none"> pH < 7,2 BE > 10 mmol/L | <ul style="list-style-type: none"> Stärkste Hypotonie trotz maximaler hämodynamischer Unterstützung |

Tabelle 1: Definition der SCAI-Schockstadien anhand von klinischen Untersuchungsbefunden, biochemischen und hämodynamischen Parametern. BE: Base excess, BNP: B-Typ natriuretisches Peptid, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, MAP: mittlerer arterieller Druck, MCS: mechanische Kreislaufunterstützung, NI: Niereninsuffizienz, SBD: systolischer Blutdruck. Tabelle adaptiert nach Naidu et al. (2022).

Durch diese einfache Einteilung kann die Klassifikation in vielen Umgebungen innerhalb der Klinik und bei schneller Zustandsänderung des Patienten jederzeit und ohne Spezialdiagnostik angewendet werden. Zusätzlich gestattet sie einen Vergleich der einzelnen Schockkategorien, sodass sowohl retrospektiv als auch prospektiv die Behandlungsergebnisse der Patienten besser miteinander korreliert und unterschiedliche Studien vergleichbarer gemacht werden können (Baran et al., 2019; Naidu et al., 2022). Weiterhin konnten Validierungsstudien einen Zusammenhang zwischen SCAI-Stadium und Mortalität zeigen, sodass auch eine Prognoseabschätzung anhand der Klassifikation möglich ist (siehe Kapitel 1.1.4) (Jentzer et al., 2019; Schrage et al., 2020).

1.1.2. Pathophysiologie des kardiogenen Schocks

Die häufigste Form des kardiogenen Schocks resultiert aus einer akuten systolischen und diastolischen linksventrikulären Funktionseinschränkung des Herzens. Der damit verbundene Abfall des Herzzeitvolumens und des arteriellen Mitteldrucks bedingt eine unzureichende Perfusion von Endorganen und Koronargefäßen und führt somit zu einer Ischämie (Thiele et al., 2010; van Diepen et al., 2017). Aufgrund des verringerten Blutdrucks werden körpereigene Katecholamine freigesetzt, welche die Kontraktilität bei vorhandener Kontraktionsreserve und somit den peripheren Blutfluss verbessern können. Allerdings erhöhen diese gleichzeitig den myokardialen Sauerstoffverbrauch und können zu Rhythmusstörungen führen (Reynolds & Hochman, 2008; van Diepen et al., 2017). Eine kompensatorische Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und eine daraus resultierende Vasokonstriktion führt ebenfalls zu einer kurzfristigen Verbesserung der Durchblutung zentraler Organe. Jedoch geschieht dies auf Kosten einer erhöhten Nachlast, die durch eine weitere Reduzierung des Schlagvolumens die linksventrikuläre Pumpfunktion zusätzlich einschränkt (Thiele et al., 2010).

Je länger ein kardiogener Schock andauert, desto wahrscheinlicher wird die Entwicklung eines *Systemic-inflammatory-response-syndromes*. Über die vermehrte Bereitstellung von Stickstoffmonoxid, Interleukinen und Tumornekrosefaktor α wird die kompensatorische Vasokonstriktion durch Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands antagonisiert. Zudem sind diese

Stoffe kardiotoxisch und wirken negativ inotrop. Eine hieraus resultierende Hemmung der generellen Kontraktilität und Herabsetzung der Sensitivität auf sowohl körpereigene als auch synthetische Katecholamine bewirkt eine weitere Verschlechterung der Endorganperfusion und eine Progression der linksventrikulären Dysfunktion (Thiele et al., 2010; van Diepen et al., 2017). Zusätzlich könnte dieser Effekt durch Blutungen und Verabreichung von Blutprodukten und einer hierdurch bedingten Intensivierung der Inflammation noch gesteigert werden (Remy et al., 2018; Thiele et al., 2010).

Durch die diastolische Funktionseinschränkung des linken Ventrikels entsteht, vermittelt durch eine erhöhte Vorlast, ein Lungenödem. Dieses bedingt eine Hypoxämie und verstärkt so eine weitere Ischämie (Thiele et al., 2010).

Diese Schockspirale (Abbildung 2) entsteht somit durch einen Kreislauf aus Verstärkung einer myokardialen und generalisierten Ischämie sowie einer weiteren Verschlechterung der linksventrikulären Pumpfunktion. Hieraus resultiert die Gefahr eines progredienten Multiorganversagens und eines Versterbens des Patienten (Thiele et al., 2010).

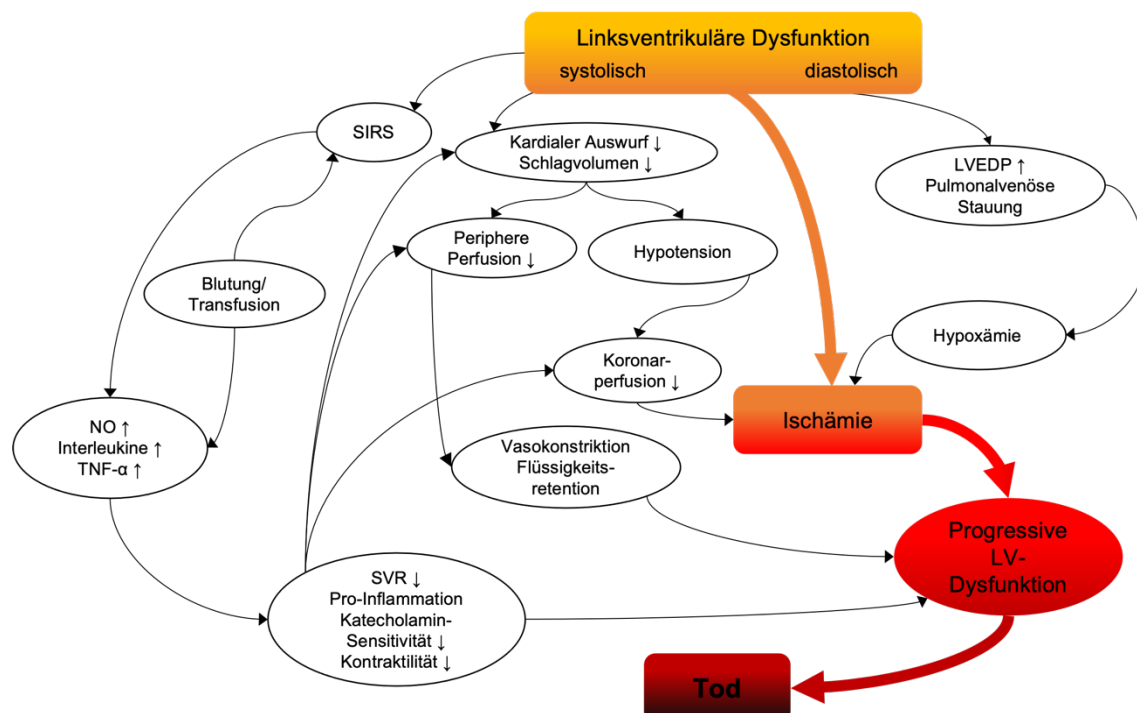


Abbildung 2: Die pathophysiologische Schockspirale. Durch eine systolische und diastolische linksventrikuläre Funktionseinschränkung kommt es zu einer vermehrten Lungenstauung mit einer folgenden Hypoxämie sowie zu einem reduzierten kardialen Auswurf. Die hierauf folgende Hypotonie und periphere Minderperfusion begünstigen eine Ischämie und eine weitere Verschlechterung der linksventrikulären Funktion. Hierdurch entsteht ein Teufelskreislauf, der durch weitere Faktoren wie Blutungen oder Inflammation verstärkt wird. LV: Linksventrikulär, LVEDP: linksventrikulärer enddiastolischer Druck, NO: Stickstoffmonoxid, SIRS: Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom, SVR: systemische vaskuläre Resistance (totaler peripherer Widerstand), TNF- α : Tumornekrosefaktor α . Abbildung adaptiert nach Thiele et al. (2010); van Diepen et al. (2017).

1.1.3. Ursachen eines kardiogenen Schocks

Der akute Myokardinfarkt ist mit bis zu 80% der häufigste Auslöser eines kardiogenen Schocks (Berg et al., 2019; Harjola et al., 2015; Petersen et al., 2021; Schrage et al., 2021). Hiervon wird bei etwa 60% der Patienten ein ST-Hebungsinfarkt (STEMI) und bei 40% ein Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) diagnostiziert (Berg et al., 2019; Harjola et al., 2015; Scherer et al., 2021). Es ist eine deutliche Zunahme einer vorbestehenden Kardiomyopathie als Ursache (bis zu ca. 45% der Fälle) zu beobachten (Berg et al., 2019; Schrage et al., 2021). Hierbei werden nicht-ischämische Genesen (ca. 60%) häufiger beobachtet als ischämische (ca. 40%) (Berg et al., 2019). Dies könnte durch eine generelle Zunahme der Prävalenz einer chronischen Herzinsuffizienz bedingt sein (Roth et al., 2020; Virani et al., 2021). Weitere Auslöser eines kardiogenen Schocks können in jeweils bis zu 10% der Fälle Rhythmusstörungen und schwere Klappenerkrankungen sein (Petersen et al., 2021). Seltenerer Ursachen sind ein isoliertes Rechtsherzversagen (u.a. ausgelöst durch, ein akutes *Respiratory distress syndrome*, eine Lungenarterienembolie, etc.), eine Myokarditis, eine Kardiomyopathie seltenerer Ätiologie (septisch, durch kardiotoxische Medikamente oder ein Takotsubo-Syndrom ausgelöst), ein Perikarderguss als mechanische Ursache oder eine herzchirurgische Operation (Chioncel et al., 2020; Guglin et al., 2019; Hochman et al., 2000; Schrage et al., 2021).

Insgesamt kann bei Vorliegen eines kardiogenen Schocks in 25-69% der Fälle ein vorrangegangener Herzkreislaufstillstand beobachtet werden (Petersen et al., 2021; Scherer et al., 2021)

1.1.4. Epidemiologie des kardiogenen Schocks

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die weltweit häufigste Todesursache. Hiervon versterben in etwa 85% der Patienten an einem Schlaganfall oder an einem Myokardinfarkt (World Health Organization, 2021). Zudem zeigt sich weltweit, wahrscheinlich einer alternden Gesellschaftsstruktur geschuldet, eine steigende Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen (Roth et al., 2020). Auch die Inzidenz eines kardiogenen Schocks wies in den vergangenen Jahren einen steigenden Trend auf (2005: 33/100000 Einwohner, 2017: 52/100000

Einwohner in Deutschland) (Osman et al., 2021; Schrage et al., 2021). Insgesamt konnten somit in Deutschland im Jahr 2017 knapp 43000 Fälle eines kardiogenen Schocks beobachtet werden (Schrage et al., 2021). Die Inzidenz des kardiogenen Schocks als natürliche Komplikation eines akuten Myokardinfarktes liegt bei ca. 5-10% (García-García et al., 2020; Goldberg et al., 2009; Lauridsen et al., 2020; Rathod et al., 2018).

Trotz intensivmedizinischer Maximaltherapie und der Koronarintervention lag die Mortalität der Patienten mit kardiogenem Schock in den Jahren 2005-2017 in Deutschland bei konstanten 60% (Schrage et al., 2021). Lediglich in der Subgruppe des infarktbedingten kardiogenen Schocks zeigt sich sowohl in Deutschland als auch in anderen Ländern ein sinkender Trend der Mortalität (2004: 44%, 2018: 35% in den USA), welcher durch die einzige Möglichkeit einer kausalen Therapie des kardiogenen Schocks mittels einer Koronarintervention erklärt werden könnte (Osman et al., 2021; Schrage et al., 2021). Mit steigender Schwere des kardiogenen Schocks nach der SCAI-Klassifikation sinkt die Überlebensrate der Patienten (Jentzer et al., 2019; Schrage et al., 2020). Dies konnte zum einen an einer heterogenen Population an Patienten einer kardiologischen Intensivstation in den USA gezeigt werden (Krankenhaus-Mortalität Stadium A: 3%, Stadium B: 6%, Stadium C: 12%, Stadium D: 40%, Stadium E: 67%) (Jentzer et al., 2019). Zum anderen bestätigte sich dies auch an einer Hochrisiko-Kohorte von Patienten mit diagnostiziertem kardiogenem Schock aus Deutschland (30-Tages-Mortalität Stadium A: 4%, Stadium B: 77%, Stadium C: 84%, Stadium D: 87%, Stadium E: 84%) (Schrage et al., 2020). Die deutlichen Unterschiede in den Überlebensraten sind durch die unterschiedlichen Studiendesigns zu erklären. Nichtsdestotrotz konnten beide Arbeiten die Robustheit der SCAI-Klassifikation für eine Mortalitätsvorhersage an diversen Patientenkohorten zeigen (Jentzer et al., 2019; Schrage et al., 2020).

1.1.5. Behandlung des kardiogenen Schocks

Die meisten evidenzbasierten Empfehlungen zur Behandlung des kardiogenen Schocks entspringen aus der Subgruppe des infarktbedingten kardiogenen Schocks. Die Therapie dieses infarktbedingten kardiogenen Schocks beruht im Wesentlichen auf drei Säulen (Abbildung 3): Revaskularisation,

Kreislaufmanagement und mechanische Unterstützungssysteme (Thiele et al., 2019). Da auch andere Organsysteme durch die Ischämie versagen können, sind häufig weitere supportive Ansätze wie beispielsweise eine Beatmung oder ein Nierenersatzverfahren von Nöten (Hochman et al., 1999; McDonagh et al., 2021; van Diepen et al., 2017; Werdan et al., 2019).

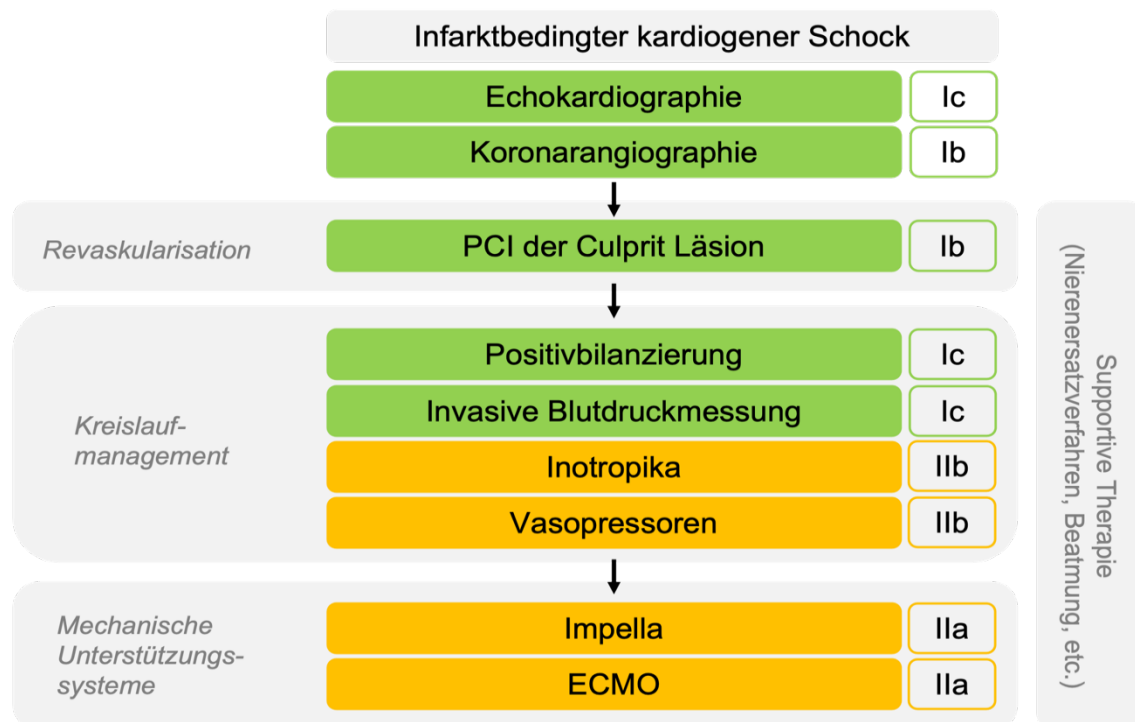


Abbildung 3: Die Behandlung des kardiogenen Schocks stützt sich im Wesentlichen auf die drei Säulen Revaskularisation, Kreislaufmanagement und mechanische Unterstützungssysteme sowie supportive Maßnahmen. ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, PCI: perkutane Koronarintervention. Grün: Klasse I-Empfehlung, Orange: Klasse II-Empfehlung.

Abbildung adaptiert nach McDonagh et al. (2021); Thiele et al. (2019).

1.1.5.1. Kreislaufmanagement

Die hämodynamische Stabilisierung der Patienten soll laut der deutsch-österreichischen Leitlinie zur Therapie des infarktbedingten kardiogenen Schocks und gemäß der europäischen Leitlinie zur akuten Herzinsuffizienz durch Flüssigkeitsgabe und bei Bedarf durch Katecholamingabe erreicht werden (McDonagh et al., 2021; Werdan et al., 2019). Die Erst-Linien Therapie ist die Positiv-Bilanzierung mittels Ringerlaktat- oder Ringeracetat-Infusionen solange keine Volumenüberladung vorliegt (Werdan et al., 2019). Der für das Überleben des Patienten notwendige Einsatz von hohen Dosen an Katecholaminen erhöht den myokardialen Sauerstoffbedarf, schränkt via Vasokonstriktion die Mikrozirkulation ein und steigert die Nachlast. Daher sollten diese mit möglichst niedriger Dosierung und für möglichst kurze Zeit eingesetzt werden, um einen

mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) von > 65 mmHg zu erreichen (Thiele et al., 2019; Werdan et al., 2019). Zur Erhöhung der myokardialen Kontraktilität sollte Dobutamin verwendet werden (McDonagh et al., 2021; Werdan et al., 2019). Das Mittel der Wahl unter den Vasopressoren ist Noradrenalin, da sich gegenüber Dopamin einen prognostischen Vorteil in der SOAP-II Studie gezeigt hat (De Backer et al., 2010; McDonagh et al., 2021; Werdan et al., 2019). Des Weiteren sollte Adrenalin nur verabreicht werden, wenn die Therapie aus Noradrenalin und Dobutamin keine ausreichende Stabilisierung ermöglicht, da es hierunter zu metabolischen Veränderungen wie beispielsweise einer Laktatazidose sowie zu tödlichen Herzrhythmusstörungen kommen kann (Levy et al., 2018; Werdan et al., 2019). Bei einem Katecholamin-refraktären kardiogenen Schock kann sowohl die Gabe von Levosimendan als auch von einem Phosphodiesterase-III-Hemmer zur hämodynamischen Stabilisierung erwogen werden. Levosimendan ist auf Grund eines Mortalitätsvorteils in einer kleinen, randomisierten Studie gegenüber eines Phosphodiesterase-III-Hemmers vorzuziehen (Fuhrmann et al., 2008; McDonagh et al., 2021; Werdan et al., 2019).

1.1.5.2. Koronarangiographie

Die primäre perkutane Koronarintervention (PCI) senkt bei infarktbedingtem kardiogenen Schock die Sterblichkeit signifikant in Nachverfolgungszeiträumen von sechs Monaten, einem und sechs Jahren (Hochman et al., 2006; Hochman et al., 1999). Ferner ist es bei Patienten mit mehreren stenosierten Koronargefäßen im kardiogenen Schock von Vorteil, zunächst das für das Auftreten des akuten Koronarsyndroms verantwortliche Gefäß („*Culprit* Läsion“) zu sanieren. Hierbei zeigte sich in der *Culprit-Shock*-Studie bei alleiniger Intervention der *Culprit*-Läsion eine 30-Tages-Mortalität von 43%, die im Vergleich zu einer Totalsanierung mit einer 30-Tages-Mortalität von 52% signifikant niedriger war. Das Verhindern einer initial langen Prozedur und das Einsparen von Kontrastmittel überwiegt hierbei den Nachteil einer wiederholten PCI (Thiele et al., 2017).

1.1.5.3. Mechanische Unterstützungssysteme

Um die theoretischen Limitationen der Vasopressoren und Inotropika zu überwinden, können mechanische Unterstützungssysteme eingesetzt werden. Diese könnten in der Theorie eine adäquate Perfusion aufrechterhalten und ein Multiorganversagen verhindern bzw. dessen Ausprägung verringern (Thiele et al., 2019; van Diepen et al., 2017). Ein genereller Einsatz eines mechanischen Unterstützungssystems kann bei steigender Schwere des kardiogenen Schocks ab SCAI Stadium C erwogen werden (Naidu et al., 2022; Werdan et al., 2019; Zeymer et al., 2020). Gegen die Anwendung sprechen ein hohes Alter, schwere Vorerkrankungen oder eine prolongierte Reanimation (Zeymer et al., 2020).

1.1.5.3.1. Intraaortale Ballonpumpe

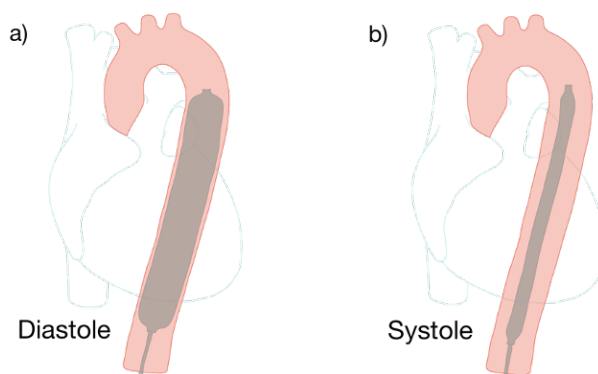


Abbildung 4: Funktionsweise der Intraaortalen Ballonpumpe. a) Inflation des Ballons in der Diastole, b) Deflation des Ballons in der Systole. Abbildung adaptiert nach Ginat et al. (2011).

Die für lange Zeit am häufigsten eingesetzte Form der mechanischen Herz-Kreislaufunterstützung ist die intraaortale Ballonpumpe (IABP) (Sandhu et al., 2015). Diese wird retrograd über die Arteria femoralis bis kurz vor den Abgang der linken Arteria subclavia in die Aorta descendens eingebracht (van Diepen et al., 2017). Die Funktionsweise der IABP beruht auf dem Prinzip der Ballonpulsation (Abbildung 4). Durch das Füllen des Ballons in der Diastole könnte theoretisch der Blutdruck in dieser Phase erhöht und die Koronarperfusion verbessert werden (Buckley et al., 1970; van Diepen et al., 2017). Der systolische Blutdruck und somit die Nachlast des Herzens könnte durch eine Deflation gesenkt werden (Buckley et al., 1970; van Diepen et al., 2017).

Im Jahr 2012 konnte allerdings in der randomisierten IABP-SHOCK II Studie kein Mortalitätsvorteil für den Einsatz der IABP festgestellt werden (Thiele et al., 2012), sodass diese nach aktuellen Empfehlungen der deutsch-österreichischen und europäischen Leitlinien nicht mehr routinemäßig implantiert werden sollte (McDonagh et al., 2021; Werdan et al., 2019).

1.1.5.3.2. Koaxialpumpe Impella®

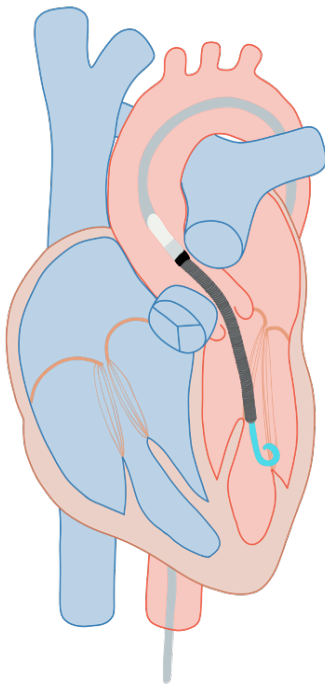


Abbildung 5: Lage der Koaxialpumpe Impella® im linken Ventrikel. Abbildung adaptiert nach Ginat et al. (2011).

Die Herzpumpe Impella® (Abiomed, Danvers, Massachusetts) ist eine transvalvuläre Koaxialpumpe, die nach dem Prinzip einer archimedischen Schraube funktioniert. Die in Deutschland aktuell am häufigsten eingesetzten Modelle Impella *Cardiac Power* (CP) und *CP Smart Assist* werden ebenfalls über die Arteria femoralis retrograd in den linken Ventrikel platziert (Abbildung 5). Dort saugen sie über einen an ihrer Spitze platzierten Einlass Blut aus der linken Herzkammer ein und fördern dieses hinter die Aortenklappe in die Aorta ascendens. So können sie einen Fluss von 3,0-3,5 l/min (Impella CP) bzw. 3,5-4 l/min (Impella CP Smart Assist) generieren (Lüsebrink, Kellnar, et al., 2022).

Aktuelle Registerstudien konnten für die Implantation einer Impella im kardiogenen Schock keinen Überlebensvorteil belegen, dafür aber ein vermehrtes Auftreten von Blutungs- und vaskulären Komplikationen zeigen (Scherer, Lüsebrink, et al., 2020; Schrage et al., 2019). Die zurzeit noch laufende randomisiert kontrollierte Studie DanGer-Shock (registriert bei ClinicalTrials.gov unter NCT01633502) könnte eine abschließende Antwort auf die Frage nach dem Nutzen einer Impella im kardiogenen Schock liefern (Udesen et al., 2019).

1.2. Die veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung

Eine dritte Möglichkeit ist die Implantation einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (VA-ECMO), die zeitweise die Funktion von Herz und Lunge komplett übernehmen und somit einen Kreislauf aufrechterhalten kann (Thiele et al., 2019). Das grundlegende Prinzip der VA-ECMO beruht auf einer zeitlichen Überbrückung der Funktionseinschränkung des Herzens. So dient sie als Unterstützungsmöglichkeit bis andere Therapien eine Wirkung zeigen und das Myokard sich erholt, der Einsatz eines dauerhaften mechanischen Unterstützungssystems bzw. eine Herztransplantation erfolgt oder eine palliative Therapie basierend auf dem Ausmaß der Endorganschädigung beschlossen wird (Guglin et al., 2019; Lüsebrink et al., 2020).

Die Begriffe VA-ECMO und extrakorporales Unterstützungssystem (*extracorporeal life support*) werden in der Literatur synonym verwendet. In dieser Promotionsarbeit wird aus Zwecken der Übersichtlichkeit ausschließlich der Begriff VA-ECMO gebraucht.

1.2.1. Historischer Überblick über die Nutzung der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Eine extrakorporale Herz-Lungen-Maschine wurde erstmals im Jahr 1953 im Rahmen einer herzchirurgischen Operation durch John Gibbon eingesetzt (Gibbon, 1954). In den darauffolgenden Jahren wurde die ECMO auch zur Behandlung einer respiratorischen oder kardialen Insuffizienz außerhalb chirurgischer Eingriffe verwendet (Bartlett et al., 1977). Allerdings waren die Überlebensraten mit < 10% initial sehr gering (Zapol et al., 1979), weshalb diese Therapieform für lange Zeit hauptsächlich in der Neonatologie Anwendung fand (Mosier et al., 2015). Durch neue technische Entwicklungen und Verbesserung der allgemeinen intensivmedizinischen Behandlung (Mosier et al., 2015) hat sich ihr Einsatz als Überbrückungsmöglichkeit in der Intensivmedizin etabliert (Guglin et al., 2019; Schmidt et al., 2015). Heute wird die VA-ECMO im kardiogenen Schock in Deutschland in 6% der Fälle implantiert (Schrage et al., 2021).

Obwohl sich die VA-ECMO Nutzung in Deutschland im Zeitraum 2007-2015 fast um den Faktor 30 erhöht hat, liegt die Sterblichkeit weiterhin konstant bei 60-70% (Abbildung 6) (Becher et al., 2018). Auch Berichte des weltweit größten ECMO-

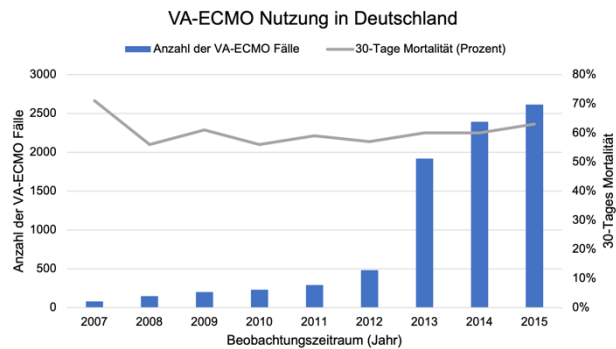


Abbildung 6: ECMO-Nutzung in Deutschland: Anzahl und Mortalität von 2007-2015. VA-ECMO: Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung. Abbildung adaptiert nach Becher et al. (2018)

Registers der *Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)* zeigen eine Krankenhaus-Mortalität bei VA-ECMO Patienten von 58% (Willers et al., 2022).

1.2.2. Arten und Anwendungsgebiete der extrakorporalen Membranoxygenierung

Abbildung 7 stellt die zurzeit relevantesten ECMO-Konfigurationen dar.

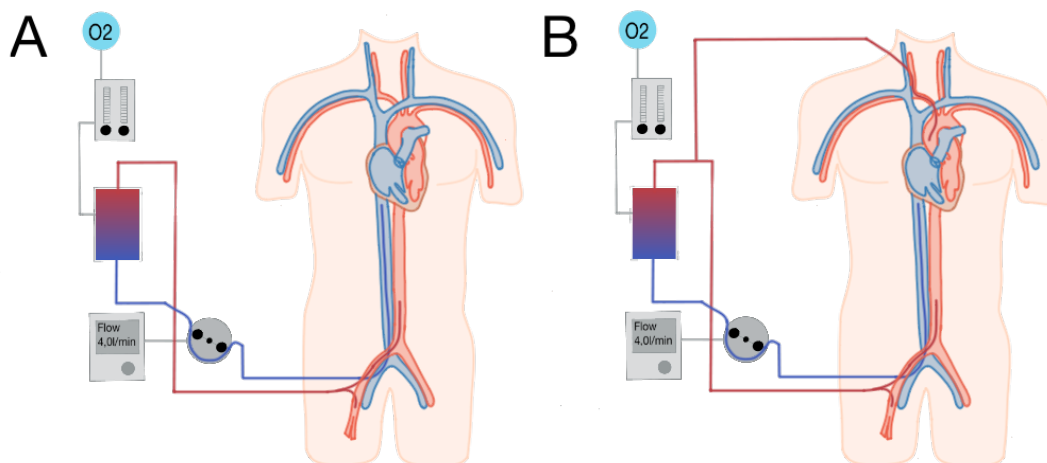


Abbildung 7: Mögliche Konfigurationen einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). A: veno-arterielle ECMO mit femorofemoralem Zugang, B: veno-arterio-venöse ECMO als Erweiterung einer konventionellen VA-ECMO mit einer zweiten venösen Kanüle in der Vena jugularis. Abbildung adaptiert nach Lüsebrink et al. (2020).

Eine VA-ECMO kann sowohl die Funktion der Lunge als auch die des Herzens zeitweise übernehmen (van Diepen et al., 2017). Diese kann über die periphere Anlage einer arteriellen Kanüle in die Arteria femoralis und einer venösen Kanüle in die Femoral- oder Jugularvene, die auf die Höhe des rechten Vorhofs vorgeschoben wird, einen Kreislauf aufrecht erhalten (Rao et al., 2018). Ihre Implantation ist somit ab dem SCAI-Stadium C oder bei prolongierten Wiederbelebungsversuchen bei Herzkreislaufstillstand als sogenannte

extrakorporale kardiopulmonale Reanimation möglich (Baran et al., 2019; Keebler et al., 2018; Mosier et al., 2015). Kann ein herzchirurgischer Patient intraoperativ nicht vom kardiopulmonalen Bypass entwöhnt werden, besteht die Möglichkeit die VA-ECMO sowohl peripher als auch zentral direkt in die Aorta ascendens und den rechten Vorhof anzuschließen (Rao et al., 2018). Eine Aufstellung von möglichen Indikationen und Kontraindikationen einer VA-ECMO-Therapie kann Tabelle 2 entnommen werden.

Bei nicht ausreichender respiratorischer Unterstützung (z. Bsp. Horowitz-Quotient <100 mmHg) oder schwerer biventrikulärer Dysfunktion kann die VA-ECMO durch die Implantation einer zweiten venösen Kanüle oder eines Shaldon-Katheters zu einem Hybrid-System (veno-arterio-venöse ECMO) erweitert werden. Dies gestattet, dass präoxygeniertes Blut direkt in den pulmonalen Kreislauf gelangt. Hierdurch kann eine lungenprotektive Beatmung und eine Verringerung der rechtsventrikulären Nachlast ermöglicht werden (Lüsebrink et al., 2020; Napp et al., 2016). Durch Erhöhung der Vorlast verbessert sich über den Frank-Starling-Mechanismus die Kontraktilität des Myokards. Somit kann der retrograde Fluss in der Aorta durch die arterielle Kanüle reduziert werden, was zu einer linksventrikulären Nachlastsenkung führt. Dies kann auch eine Lungenstauung verringern (Lüsebrink et al., 2020).

| Indikationen | Kontraindikationen |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Herzkreislaufstillstand (eCPR) • Kardiogener Schock <ul style="list-style-type: none"> – Myokardinfarkt – Myokarditis – Kardiomyopathie – Rechtsventrikuläres Herzversagen – Akute Abstoßungsreaktion nach Herztransplantation – Überdosierung kardiotoxischer Medikamente – Septische Kardiomyopathie – Therapierefraktäre ventrikuläre Tachykardien – Hypotonie (< 28°C) mit kardialer Instabilität • Fehlende Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass | <p>Absolut:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schweres, irreversibles Organversagen • Schwerer hypoxischer Hirnschaden • Metastasierte Tumorerkrankung • Schwerste Herzinsuffizienz ohne Aussicht auf Transplantation oder Langzeit-Unterstützungssystem • Aortendissektion • Unbeobachteter Herzkreislaufstillstand <p>Relativ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Koagulopathie, Kontraindikation für eine Antikoagulation • Reduzierter vaskulärer Zugang (schwere pAVK, Adipositas, etc.) • Hohes Alter |

Tabelle 2: Indikationen und Kontraindikationen für eine Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung. eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. Tabelle adaptiert nach Guglin et al. (2019) und Keebler et al. (2018).

Besteht trotz invasiver Beatmung eine schwere, rein respiratorische Insuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion des Herzens, kann eine veno-venöse ECMO (VV-ECMO) zur Anwendung kommen (van Diepen et al., 2017). Hierbei werden zwei große Kanülen über die Vena jugularis interna in den rechten Vorhof und über die Vena femoralis in die untere Hohlvene eingebracht. (Brodie & Bacchetta, 2011). Diese Form der ECMO wird in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

1.2.3. Aufbau und Funktionsweise der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

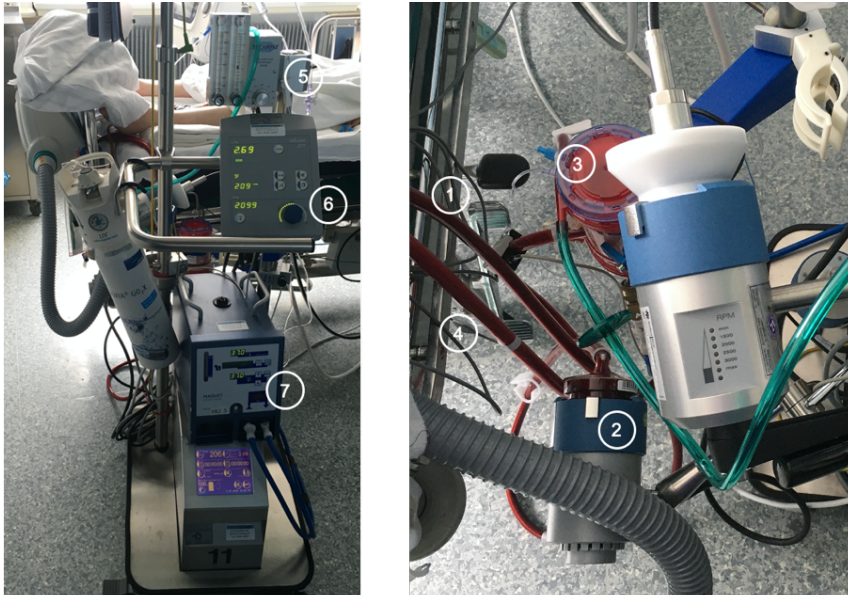


Abbildung 8: Aufbau und Komponenten einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung. Über die venöse Kanüle (1) fließt desoxygeniertes Blut aus dem Patienten zur Zentrifugalpumpe (2), die sowohl Druck als auch Fluss generieren kann. Über den Membranoxygenator (3) wird das Blut mit Sauerstoff angereichert sowie decarboxyliert und gelangt über die arterielle Kanüle (4) zurück zum Patienten. Mittels verschiedener Kontrollmonitoren kann der Blutfluss (6), die Luftzufuhr (Gasfluss) und der Sauerstoffgehalt der zugeführten Luft (5), sowie die Temperatur (7) eingestellt werden.

Die Schaltung der einzelnen Komponenten ist bei jeder VA-ECMO gleich (Abbildung 8). Das desoxygenierte und carboxylierte Blut des Patienten wird über multiple Löcher am distalen Ende der großlumigen venösen Kanüle (21 F – 25 F) angesogen (Rao et al., 2018; Scherer, Kupka, et al., 2020). Der Antrieb hierfür erfolgt mit einer magnetisch betriebenen Zentrifugalpumpe, die das Blut möglichst schonend umwälzt (Staudinger, 2018). So kann ein Blutfluss von 4-6 l/min generiert werden (Guglin et al., 2019). Über den Blutfluss lässt sich neben dem Blutdruck auch die Nachlast,

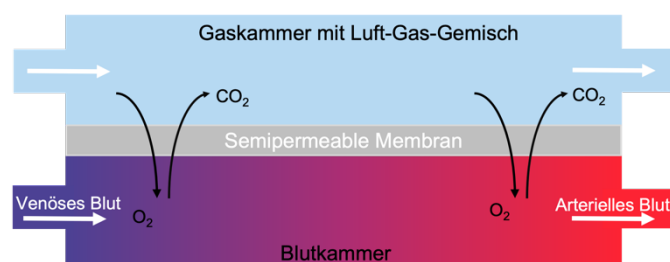


Abbildung 9: Funktionsweise des extrakorporalen Gasaustausches über einen Membranoxygenator. Abbildung adaptiert nach Brodie und Bacchetta (2011).

die Multiorganfunktion, das Serumlaktat, sowie die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes beeinflussen (Lüsebrink et al., 2021). Der extrakorporale Gasaustausch findet über einen Membranoxygenator statt (Abbildung 9). Dieser besteht aus einer Blut- und Gaskammer, welche durch eine semipermeable Membran getrennt sind. Durch Osmose wird Kohlenstoffdioxid entzogen und das Blut mit Sauerstoff angereichert (Brodie & Bacchetta, 2011).

Mit Hilfe der Einstellung des Gasflusses der VA-ECMO kann die Decarboxylierung und Oxygenierung, die ebenfalls durch den zugeführten Sauerstoffgehalt der Luft beeinflusst wird, gesteuert werden (Lüsebrink et al., 2021). Zusätzlich lässt sich über die ECMO die Körpertemperatur kontrollieren, was beispielsweise ein gezieltes Temperaturmanagement nach extra- oder intrahospitaler Reanimation ermöglicht (Lüsebrink et al., 2021; Thiele et al., 2019). Das oxygenierte Blut wird über eine arterielle Kanüle (15 F-19 F), die bis zur Aortenbifurkation reichen kann, zurück in den Patienten geführt (Scherer, Kupka, et al., 2020). Bei einigen Patienten kann die arterielle Kanüle die Beinperfusion kritisch verringern. Über eine antegrade Beinperfusion wird daher ein Teil des arteriellen Blutes nach distal in die untere Extremität der entsprechenden Seite geleitet (Lamb et al., 2017).

1.2.4. Antikoagulation während der Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Durch die extrakorporale Zirkulation wird die physiologische Homöostase der Patienten gestört, sodass ein erhöhtes Risiko für eine Thrombenbildung besteht (Keebler et al., 2018; Lüsebrink et al., 2020). Vereinfacht dargestellt wird die Thrombinbildung durch den Kontakt mit nicht-endothelialen Fremdoberflächen über das intrinsische System der Blutgerinnung aktiviert. Außerdem fördert die bei ECMO-Therapie gesteigerte Inflammation im Körper die vermehrte Aktivierung des *Tissue factors*, der Teil der extrinsischen Gerinnungskaskade ist (Esper et al., 2014). Zusätzlich wird die Thrombozytenaggregation und -aktivierung durch die Adsorption von u.a. Fibrinogen, einem zentralen Bestandteil der Thrombusbildung am Ende der sekundären Hämostase, durch die biopolymeren Bestandteile des Schlauchsystems bedingt (Guglin et al., 2019). Die hierdurch entstehenden Thromben können sich einerseits im ECMO-System selbst ablagern und somit zu einer Fehlfunktion der Pumpe oder des Oxygenators führen (Esper et al., 2014). Zum anderen kann bei keinem bzw. zu geringem Auswurf und folgender Stase aus dem linken Ventrikel ein intrakardialer Thrombus entstehen (Keebler et al., 2018; Lüsebrink et al., 2020). Hierdurch besteht das Risiko von Thrombembolien, die zu Ischämien vitaler Organe führen können (Keebler et al., 2018; Rao et al., 2018). Aus diesem Grund

ist eine Vollantikoagulation mit unfraktioniertem Heparin von Nöten (Esper et al., 2014; Guglin et al., 2019; Rao et al., 2018). Da dies wiederum mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergeht, stellt eine schwere, transfusionspflichtige Blutung eine Kontraindikation für eine VA-ECMO-Therapie dar (Keebler et al., 2018). Bei Auftreten einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II stellen direkte Thrombininhibitoren (z. Bsp. Argatroban) eine Alternative dar (Guglin et al., 2019; Keebler et al., 2018).

1.2.5. Komplikationen durch die Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Obwohl eine VA-ECMO eine Stabilisierung eines refraktären kardiogenen Schocks ermöglicht, ist ihre Anwendung durch den retrograden Fluss aus der arteriellen Kanüle mit einigen theoretischen Nachteilen (Abbildung 10) sowie mit vaskulären, neurologischen, infektiologischen und Blutungskomplikationen (Tabelle 3) verbunden (Lüsebrink et al., 2021).

| | |
|--|--|
| <p><u>Neurologische Komplikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlaganfall • Epileptische Anfälle • Anoxische Enzephalopathie • Koma • Hirntod | <p><u>Infektiologische Komplikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bakteriämie, Sepsis <ul style="list-style-type: none"> – (Aspirations-) Pneumonie – Harnwegsinfektionen – Infektion der Einstichstellen |
| <p><u>Vaskuläre Komplikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Extremitätenischämie • intravasale Hämolyse • Thrombenbildung (arteriell, intrakardial) | <p><u>Blutungskomplikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinale Blutung • Pulmonale Blutung • Intrakranielle Blutung • Perikardtampnaden |

Tabelle 3: Mögliche Komplikationen einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung. Tabelle adaptiert nach Cheng et al. (2014); Combes et al. (2020); Guglin et al. (2019).

1.2.5.1. Theoretische Nachteile durch den retrograden Fluss

Auf Grund des peripheren Kanülierungsprinzips der VA-ECMO entsteht durch den retrograden Fluss aus der arteriellen Kanüle in die Aorta eine Nachlast-Erhöhung vor der linken Herzkammer. Hierauf folgt ein gesteigerter linksventrikulärer enddiastolischer Druck sowie eine erhöhte Wandspannung und ein erhöhter Sauerstoffbedarf (Burkhoff et al., 2015; Guglin et al., 2019). Diese Kombination führt zu einem reduzierten Auswurf aus dem linken Ventrikel und somit zu einem Rückstau in den linken Vorhof und in die Lunge (Lüsebrink et al.,

2021). Hierdurch wird die Entstehung eines schweren Lungenödems bzw. eines akuten Lungenversagens ermöglicht, was auch als „ECMO-Lunge“ bezeichnet werden kann (Boulate et al., 2013; Guglin et al., 2019). Die hier beschriebene Nachlasterhöhung führt jedoch nicht bei jedem Patienten zu größeren Problemen, kann aber z. Bsp. in der Subgruppe der Patienten ohne eigenen systolischen Auswurf eine relevante Herausforderung darstellen.

Der retrograde Fluss in die Aorta begünstigt außerdem die Entstehung einer Wasserscheide zwischen oxygeniertem Blut aus der VA-ECMO und hypoxischem Blut, das aus dem linken Ventrikel ausgeworfen wird (Napp et al., 2015). Je nach Lokalisation dieser Wasserscheide kann es zu einer Sauerstoff-Unterversorgung in der oberen Körperhälfte und dem Gehirn kommen. Dieses Phänomen wird als „Harlequin-Syndrom“ bezeichnet (Lüsebrink et al., 2021; Rupprecht et al., 2015). Die Wasserscheide wird durch die Anlage einer invasiven arteriellen Druckmessung am rechten Arm kontrolliert. Durch Anpassung der VA-ECMO kann eine Unterversorgung der oberen Körperhälfte vermindert werden.

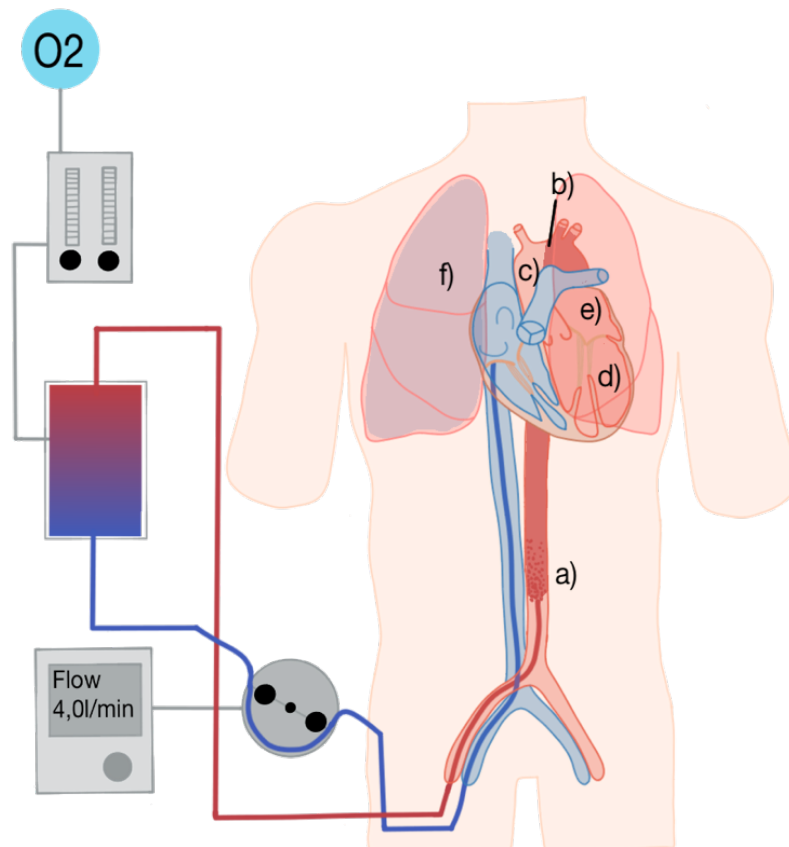


Abbildung 10: Theoretische Nachteile einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung durch den retrograden Fluss aus der arteriellen Kanüle in die Aorta (a). Hierdurch kommt es zur Bildung einer Wasserscheide (b) sowie zu einer Erhöhung der linksventrikulären Nachlast (c). Letztere bedingt einen gesteigerten linksventrikulären enddiastolischen Druck (d), was wiederum den Druck im linken Vorhof steigert (e) und somit einen Rückstau in die Lunge mit folgender Bildung eines Lungenödems bedingt (f). Abbildung adaptiert nach Lüsebrink et al. (2021).

1.2.5.2. Blutungskomplikationen

Unter den möglichen Komplikationen einer VA-ECMO Therapie sind Blutungen mit etwa 30% besonders häufig (Willers et al., 2022). In einer Analyse des ELSO-Registers waren Blutungen am häufigsten an der Kanülierungsstelle (47,8%) und an den Operationswunden (42,2%) ursächlich für eine Hämorrhagie. Gastrointestinale Blutungen traten in 13,4%, Perikardtamponaden in 11,5%, pulmonale Blutungen in 7,8% und intrakranielle Blutungen in 7,4% der Fälle auf (Willers et al., 2022). Insgesamt versterben Patienten mit jeglicher Blutung im kardiogenen Schock häufiger als diejenigen ohne Hämorrhagie (Freund et al., 2020). Auch Patienten, welche eine Blutung während einer VA-ECMO Therapie entwickelten, verstarben mit 66% signifikant häufiger als diejenigen ohne diese Komplikation (Krankenhaus-Mortalität: 55%) (Willers et al., 2022).

Intrakranielle Hämorrhagien (ICH) treten je nach Arbeit bei 2-12% aller VA-ECMO-Patienten auf (Lorusso et al., 2016; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; Willers et al., 2022). Zudem ist die Überlebensrate mit etwa 10-20% sehr gering (Le Guennec et al., 2018; Lorusso et al., 2016; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022). Sie stellen somit eine schwerwiegende und in der klinischen Versorgung relevante Komplikation dar. Im folgenden Kapitel werden diese näher beleuchtet.

1.3. Intrakranielle Blutungen

1.3.1. Einteilung und Genese intrakranieller Blutungen

ICHs lassen sich auf unterschiedliche Weise klassifizieren. Eine Möglichkeit ist die Einteilung nach Lokalisation in Bezug auf die Hirnhäute (Abbildung 11).

Ein epidurales Hämatom ist traumatisch bedingt (Unterberg & Kiening, 2016) und somit nicht Gegenstand dieser Arbeit.

Mit ca. 10% treten subdurale Hämatome (SDH) eher selten während der ECMO-Therapie auf (Fletcher-Sandersjöo, Bartek, et al., 2017; Fletcher-Sandersjöo, Thelin, et al., 2017) und entstehen durch einen Riss der Brückenvenen, die venöses Blut von der Hirnoberfläche in die Sinus drainieren. Diese können sowohl traumatisch als auch durch Gerinnungsstörungen ausgelöst werden (Bender et al., 2018; Schünke et al., 2015; Unterberg & Kiening, 2016).

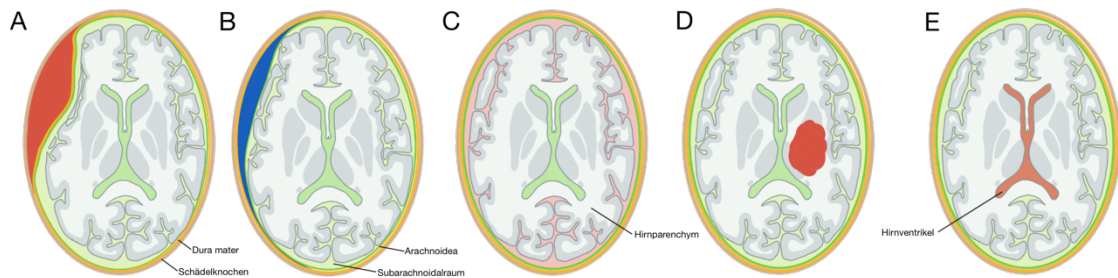


Abbildung 11: Schematische Darstellung intrakranieller Blutungen: A) Epidurales Hämatom zwischen Schädelknochen und Dura mater, B) Subdurales Hämatom zwischen Dura mater und Arachnoidea, C) Subarachnoidalblutung im Subarachnoidalraum, D) Intrazerebrale Blutung im Hirnparenchym und E) Intraventrikuläre Blutung im Ventrikelsystem. Abbildung adaptiert nach Schünke et al. (2015).

Die häufigste Form der ICH während einer ECMO-Therapie ist mit bis zu 75% eine intrazerebrale Blutung (ICB) (Fletcher-Sandersjöo, Thelin, et al., 2017; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022). Typische ICBs sind im Bereich der Stammganglien, des Kleinhirns oder der Pons lokalisiert und werden durch eine arterielle Hypertonie und einem konsekutiven Einriss der Gefäßwand an einer Bifurkation bedingt (Bösel et al., 2016; Qureshi et al., 2009). Im Gegensatz dazu, sind atypische Blutungen lobär und kortikal zu finden. Ihre Genese beruht unter anderen auf Amyloidangiopathien, Gefäßmissbildungen, Gerinnungsstörungen, Intoxikationen oder Tumoren (Bender et al., 2018; Bösel et al., 2016).

Bei ca. 50% der ICH-Patienten tritt eine subarachnoidale Blutung (SAB) auf (Fletcher-Sandersjöo, Thelin, et al., 2017; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022). Hiervon ist in 85% der Fälle ein rupturiertes Aneurysma der arteriellen intrakraniellen Gefäße Auslöser der SAB (van Gijn et al., 2007). Bei den verbliebenen 15% handelt es sich um seltenere Ursachen wie z.B. inflammatorische Gefäßläsionen, Koagulopathien, Dissektionen oder ein Kokain-Abusus (van Gijn et al., 2007).

Intraventrikuläre Blutungen (IVB) treten in etwa 30% der ICH-Fälle meist sekundär durch einen Einbruch einer ICB oder SAB in das Ventrikelsystem auf (Bösel et al., 2016; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; van Gijn et al., 2007). In seltenen Fällen kann die IVB auch primär durch eine Hypertonie, Koagulopathie oder durch vaskuläre Fehlbildungen entstehen (Weinstein et al., 2017).

Während der ECMO-Therapie treten jedoch häufig Kombinationen der verschiedenen Blutungstypen auf (Fletcher-Sandersjöo, Thelin, et al., 2017; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022).

1.3.2. Klinik und Diagnostik intrakranieller Blutungen

Beim wachen, nicht intubierten Patienten manifestiert sich eine ICH durch Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseins- oder Antriebsminderung sowie fokale neurologische Defizite wie beispielsweise Hemiparesen oder Mydriasis der Pupille (Bendszus et al., 2016; Bösel et al., 2016; Unterberg & Kiening, 2016; van Gijn et al., 2007). Viele dieser klinischen Symptome sind beim intubierten ECMO-Patienten nicht untersuchbar, sodass die Erkennung einer Hirnblutung schwierig ist. Aus diesem Grund ist eine enge neurologische Überwachung und klinische Untersuchung (z.B. *Glasgow Coma Scale*, Pupillenreaktion, periphere und Hirnstammreflexe, etc) essentiell. Zu möglichen auffälligen Befunden zählen Krampfanfälle, Auffälligkeiten der Pupillenreaktion, ein Delir, Verwirrtheit, motorische Defizite oder eine fehlende Aufwachreaktion nach Reduzierung der Sedierung (Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017).

Weitere, nicht standardmäßig genutzte Möglichkeiten zur neurologischen Überwachung sedierter Patienten sind Nahinfrarot-Spektroskopien, Elektroenzephalogramme, evozierte Potentiale, transkranielle Doppleruntersuchungen oder Serum-Biomarker (Cvetkovic et al., 2021). Ob die Nutzung dieser im klinischen Alltag hilfreich bei der Erkennung neurologischer Auffälligkeiten ist, ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht ausreichend erforscht.

Die Durchführung einer Computertomographie (CT) des Schädels ist diagnostischer Gold-Standard zur Detektion einer ICH. Diese zeigt sich hier als meist hyperdense Raumforderung (Hemphill et al., 2015; Unterberg & Kiening, 2016; van Gijn et al., 2007). Epidurale Hämatome stellen sich als bikonvexe inhomogene Raumforderungen zwischen Schädelknochen und Gehirn dar, wohingegen SDHs sichelförmig und schmaler abgebildet werden (Unterberg & Kiening, 2016). SABs zeigen sich gemäß ihrer Lokalisation als hyperdense Formation im Subarachnoidalraum (Bendszus et al., 2016). Eine ICB lässt sich als ein raumfordernder Prozess erhöhter Dichte im Hirnparenchym erkennen (Bösel et al., 2016). Allerdings ist ein CT während der ECMO-Therapie auf Grund von Instabilität der Patienten nicht immer möglich. Zudem ist ein Transport mit einem sehr großen logistischen Aufwand verbunden.

1.3.3. Behandlung und Prognose intrakranieller Blutungen

Die Therapie von Hirnblutungen lässt sich grundsätzlich in chirurgische/interventionelle und konservative Ansätze unterteilen.

Bei epiduralen Hämatomen und SDH besteht die Möglichkeit, durch chirurgische Trepanation den Druck auf das Gehirn zu entlasten (Unterberg & Kiening, 2016). Wird bei einer SAB ein Aneurysma als Blutungsquelle lokalisiert, kann dieses je nach Lage und Form interventionell *gecoiled* oder chirurgisch *geclipped* werden (van Gijn et al., 2007). Eine Hämatomevakuierung kann bei einer ICB als Einzelfallentscheidung durchgeführt werden, jedoch ist primär die konservative Therapie indiziert (Bösel et al., 2016; Hemphill et al., 2015). Gerade bei ECMO-Patienten ist auf Grund der Schwere der Komorbidität und dem hohen intraoperativen Risiko eine chirurgische Versorgung meistens nicht möglich.

Das übergeordnete Ziel der nicht-chirurgischen Behandlung ist, eine Nachblutung, welche in bis zu 40% der Antikoagulations-assoziierten ICBs auftritt, zu verhindern (Hemphill et al., 2015; Kuramatsu et al., 2015; Unterberg & Kiening, 2016). Modifizierbare Risikofaktoren hierfür sind ein erhöhter Blutdruck sowie eine gestörte Hämostase. Hierzu sollte nach der Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie der systolische Blutdruck innerhalb von zwei Stunden auf einen Zielbereich von 110-140 mmHg eingestellt werden. Zudem soll eine Gerinnungsoptimierung durch Absetzen bzw. Antagonisierung der Antikoagulation erfolgen (Steiner & Unterberg, 2021). Besonders bei ECMO-Patienten stellt dies eine nahezu unlösbare klinische Herausforderung dar, da somit das Risiko für eine Thrombenbildung innerhalb des Systems steigt und dies neben einem Pumpen-/Oxygenatorversagen zu lebensbedrohlichen Thrombembolien führen kann (siehe Kapitel 1.2.4) (Esper et al., 2014; Lüsebrink et al., 2020). Zudem sollten allgemeinen Maßnahmen zur Hirndrucksenkung (u.a. Oberkörper-Hochlagerung, Hyperventilation, externe Ventrikeldrainage, osmotische Therapie, Hypothermie) erfolgen (Bendszus et al., 2016; Bösel et al., 2016; Hemphill et al., 2015).

Die Prognose intrakranieller Blutungen ist insgesamt ungünstig. Die 1-Monatsmortalität von Patienten mit einer ICB liegt bei etwa 35% und nach einem Jahr waren ca. 50% verstorben. Zudem konnten nach einem Jahr nur etwa 15-25% der Patienten ein Leben ohne relevante funktionelle Einschränkung

führen (Pinho et al., 2019). Bei VA-ECMO Patienten mit einer ICB konnte zudem gezeigt werden, dass eine Blutung mit Einbruch in das Ventrikelsystem mit einer erhöhten Mortalität einhergeht (Prinz et al., 2021).

1.4. Aktuelle Studienlage

Die in der aktuellen Literatur zu findenden Studien beruhen alle auf retrospektiven Analysen, welche eine geringere Validität aufweisen und Ergebnisse durch z.B. mangelnde Datenqualität verzerren könnten. Tabelle 4 zeigt neben einer Übersicht zum Studiendesign, der Inzidenz und der Mortalität einer intrakraniellen Blutung während der ECMO-Therapie (VA-, VV- und gemischte Kohorten) auch mögliche Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von Hirnblutungen assoziiert werden könnten.

Einige der aufgeführten Studien sind auf Grund von geringen Fallzahlen (n=32 bis n=135) in ihrer Aussagekraft limitiert (Doymaz et al., 2015; Kasirajan et al., 1999; Laimoud & Ahmed, 2020; Lidegran et al., 2007; Luyt et al., 2016). Zudem untersuchten viele dieser Arbeiten verschiedene Patientengruppen oder fokussierten ausschließlich auf pädiatrische und neonatologische Patienten (Doymaz et al., 2015; Lidegran et al., 2007; Nasr & Rabinstein, 2015). Letztere haben auf Grund der Unreife der kindlichen Gefäße und Gehirnstrukturen bereits ohne ECMO-Therapie ein erhöhtes Risiko, eine intrakranielle Blutung zu entwickeln (Ballabh, 2010). Ebenso unterschieden viele dieser Studien nicht zwischen der Anwendung einer VA- und VV-ECMO (Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017; Nasr & Rabinstein, 2015; Omar et al., 2016; Prinz et al., 2021). Eine Generalisierbarkeit von Erkenntnissen aus gemischten ECMO-Kohorten ist auf Grund der verschiedenen Indikationen und Komorbiditäten der Patienten sowie dem unterschiedlichen Aufbau der ECMO erschwert. Dies trifft ebenso auf Arbeiten zu, in welchen nur eine VV-ECMO zur Anwendung kam (Arachchillage et al., 2018; Hunsicker et al., 2021; Lockie et al., 2017; Luyt et al., 2016). Auch eine ungenügende Beschreibung der Methoden, insbesondere der neurologischen Untersuchung der Patienten und der Indikationsstellung zur CT-Untersuchung, reduziert die Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten (Lorusso et al., 2016; Nasr & Rabinstein, 2015; Omar et al., 2016).

In reinen VA-ECMO Kohorten wurde in der Literatur eine Inzidenz der ICH von 2-12% mit einer Krankenhaus-Mortalität von 46-90% beschrieben (Laimoud & Ahmed, 2020; Le Guennec et al., 2018; Lorusso et al., 2016; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; Malfertheiner et al., 2020). Während einer VV-ECMO Therapie traten Hirnblutungen ähnlich häufig auf (4-16%), jedoch konnte mit 35-75% eine niedrigere Mortalitätsrate beobachtet werden (Arachchillage et al., 2018; Hunsicker et al., 2021; Lockie et al., 2017; Lorusso et al., 2017; Luyt et al., 2016). Insgesamt lässt sich festhalten, dass intrakranielle Blutungen eine sehr schwerwiegende Komplikation sind, die das Behandlungsergebnis der Patienten signifikant verschlechtern (Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017; Le Guennec et al., 2018; Lockie et al., 2017; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; Omar et al., 2016). Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Studie, die die neurologischen Behandlungsergebnisse einer ICH an einer reinen VA-ECMO-Kohorte untersuchte.

Die aktuelle Datenlage zu möglichen unabhängigen Risikofaktoren zur Entstehung einer ICH während einer VA-ECMO-Behandlung an einem erwachsenen Kollektiv ist sehr begrenzt. Nur die multizentrische Arbeit von Lüsebrink, Zimmer, et al. (2022), die das Auftreten von Hirnblutungen an fünf deutschen Zentren untersuchte, sowie die monozentrische Studie von Le Guennec et al. (2018) von einer Pariser Intensivstation, konnten bereits Ergebnisse zu dieser Fragestellung liefern. Diese identifizierten zum einen mit der ECMO-Behandlung selbst (zentrale Kanülierung), zum anderen mit dem Gerinnungssystem (niedrige Fibrinogenkonzentration und Thrombozytopenie) assoziierte Risikofaktoren. Zuletzt sind ein weibliches Geschlecht, ein vorbestehender Diabetes mellitus sowie ein erhöhtes Serumlaktat als nicht modifizierbare Aspekte zu nennen (Le Guennec et al., 2018; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022).

Prospektive, randomisiert kontrollierte Studien zu VA-ECMO assoziierten ICHs sind zum jetzigen Zeitpunkt nicht verfügbar. Obwohl derartige Studien benötigt werden, ist davon auszugehen, dass diese nie durchgeführt werden können.

| Studie | Design | Größe, n | Alterskohorte | VA-ECMO | ICH, n (%) | ICH-Mortalität (%) | Risikofaktoren |
|---|---|----------|--------------------|---------|------------|--------------------|---|
| Arachchilage et al. (2018) | Singlecenter, retrospektiv | 149 | Erwachsene | 0% | 23 (15) | 35 (30d) | Nierenfunktion, Thrombozyten |
| Doymaz et al. (2015) | Singlecenter, retrospektiv | 32 | Neugeborene | 59% | 11 (34) | 0 | Fibrinogen, MAP, Thrombozyten |
| Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al. (2017) | Singlecenter, retrospektiv | 253 | Erwachsene | 36% | 54 (21) | 81 (30d) | Antithrombozytäre Medikation, Thrombozyten |
| Fletcher-Sandersjö, Thelin, et al. (2017) | Singlecenter, retrospektiv | 351 | Erwachsene | N/A | 65 (19) | 74 (30d) | N/A |
| Hunsicker et al. (2021) | Singlecenter, retrospektiv | 444 | Erwachsene | 0% | 49 (11) | 69 (60d) | pCO ₂ Abfall, PEEP, Thrombozyten |
| Kasirajan et al. (1999) | Singlecenter, retrospektiv | 74 | Erwachsene | N/A | 14 (19) | 92 | Thrombozyten, weibliches Geschlecht |
| Laimoud und Ahmed (2020) | Singlecenter, retrospektiv | 67 | Erwachsene | 100% | 8 (12) | 88 (KH) | N/A |
| Le Guennec et al. (2018) | Singlecenter, retrospektiv | 878 | Erwachsene | 100% | 20 (3) | 90 (KH) | Thrombozyten, weibliches Geschlecht, zentrale Kanülierung |
| Lidegran et al. (2007) | Singlecenter, retrospektiv | 123 | Kinder, Erwachsene | 34% | 18 (15) | N/A | N/A |
| Lockie et al. (2017) | Singlecenter, retrospektiv | 250 | Erwachsene | 0% | 41 (16) | 68 (KH) | Beatmungsdauer, Fibrinogen |
| Lorusso et al. (2016) | Multicenter, ELSO-Register | 4.522 | Erwachsene | 100% | 80 (2) | 89 (KH) | N/A |
| Lorusso et al. (2017) | Multicenter, ELSO-Register | 4.988 | Erwachsene | 0% | 181 (4) | 74 (KH) | N/A |
| Lüsebrink, Zimmer, et al. (2022) | Multicenter, retrospektiv | 598 | Erwachsene | 100% | 70 (12) | 81 (KH), 86 (30d) | Diabetes mellitus, Fibrinogen, Laktat, Thrombozyten |
| Luyt et al. (2016) | Singlecenter, retrospektiv | 135 | Erwachsene | 0% | 10 (7) | 70 (ITS) | Nierenversagen, pCO ₂ Abfall |
| Malfertheiner et al. (2020) | Singlecenter, retrospektiv | 190 | Erwachsene | 100% | 11 (6) | 46 (KH) | aPTT, ECMO-Blutfluss, INR, MAP, pCO ₂ |
| Nasr und Rabinstein (2015) | Multicenter, <i>Nationwide Inpatient Sample</i> | 23.951 | Alle | N/A | 862 (4) | 60 (KH) | N/A |
| Omar et al. (2016) | Singlecenter, retrospektiv | 154 | Erwachsene | 81% | 12 (8) | 83 (KH) | ECMO-Dauer |
| Prinz et al. (2021) | Singlecenter, retrospektiv | 525 | Erwachsene | N/A | 75 (14) | 65 | N/A |

Tabelle 4: Übersicht über die aktuelle Studienlage zu intrakraniellen Blutungen während der Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung. aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, d: Tage, ELSO: Extracorporeal Life Support Organization, ICH: intrakranielle Hämorrhagie, INR: International Normalized Ratio, ITS: Intensivstation, KH: Krankenhaus, MAP: mittlere arterielle Druck, N/A: nicht untersucht/unbekannte Variable, pCO₂: Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, PEEP: positiver endexpiratorischer Druck, VA-ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung.

1.5. Zielsetzung

Die Häufigkeit einer VA-ECMO-Nutzung zur Therapie eines refraktären kardiogenen Schocks nahm in den vergangenen Jahren stetig zu. Jedoch blieb die Mortalitätsrate unverändert hoch. Blutungen sind noch immer eine häufige Komplikation dieser Behandlung. Die Rate an intrakraniellen Blutungen, die mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden sind, veränderte sich über die letzten Jahre ebenso wenig. Epidemiologische Daten wie Inzidenz und Mortalität sowie mögliche unabhängige Risikofaktoren für ein Auftreten bei einer erwachsenen VA-ECMO-Patientenkohorte sind zum jetzigen Zeitpunkt nur aus wenigen retrospektiven Arbeiten vorhanden.

Ziel dieser Arbeit ist es, weitere Erkenntnisse zur Inzidenz der ICH während der VA-ECMO Therapie an einem erwachsenen Kollektiv mit schwerem kardiogenem Schock zu gewinnen. Darüber hinaus sollen die verschiedenen Blutungsarten und ihre Verteilungsmuster näher beleuchtet werden. Des Weiteren sollen das kurz- und langfristige Überleben sowie die neurologischen Behandlungsergebnisse der eingeschlossenen Patienten untersucht werden. Ferner sollen Unterschiede zwischen den Patientenkohorten mit und ohne ICH beschrieben und potenzielle Risikofaktoren für eine ICH identifiziert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Das LMUshock-Register

Seit dem Jahr 2018 werden Patienten, die auf Grund eines kardiogenen Schocks oder nach kardiopulmonaler Reanimation auf der kardiologischen Intensivstation der Medizinischen Klinik I des LMU-Klinikums in München behandelt werden, mittels des LMUshock-Registers systematisch erfasst. Der kardiogene Schock wird hierbei mit den bereits aus früheren Studien bekannten Schockkriterien definiert (siehe Kapitel 1.1.1) (Thiele et al., 2017; Thiele et al., 2012).

Ziel des Registers ist es, intensivmedizinische Einflussfaktoren auf die neurologischen und kardiologischen Behandlungsergebnisse ausfindig zu machen. Hierzu werden das Überleben, ischämische und hämorrhagische Endpunkte sowie die neurologischen Behandlungsergebnisse untersucht. Zusätzlich werden eine Vielzahl von weiteren Parametern wie Vitalparameter, Untersuchungsbefunde, Laborwerte, Medikamentengabe und durchgeführte Prozeduren während des Intensivaufenthalts dokumentiert. Ferner wird eine telefonische Nachverfolgung durchgeführt und die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter zu aktuellem Gesundheitszustand, Lebensqualität und möglichen aufgetretenen Endpunkten befragt.

Patienten, die ihr Einverständnis für die Aufnahme in das Register gegeben haben, werden pseudonymisiert und verstorbene Patienten anonymisiert ausgewertet. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit deutschen Datenschutzgesetzen und der Deklaration von Helsinki. Hierfür wurde die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit durch die Ethikkommission der LMU bestätigt (Ethikantrag 18-001). Das Register wurde zusätzlich bei der *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (DRKS00015860) registriert.

2.2. Studiendesign und Patientenkollektiv der Studie

Bei der hier durchgeführten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Kohortenstudie. In die Analyse eingeschlossen wurden erwachsene Patienten (>18 Jahre), die zwischen Januar 2016 und März 2020 mit einer VA-ECMO auf der kardiologischen Intensivstation F2a des LMU-

Klinikums Standort Großhadern behandelt und in das LMUshock-Register aufgenommen wurden. Eine bereits bei Aufnahme diagnostizierte intrakranielle Blutung wurde vorab als Ausschlusskriterium festgelegt.

Primärer Endpunkt dieser Studie war das Auftreten einer ICH, welche mittels Schädel-CT detektiert wurde. Dieses wurde im Rahmen der klinischen Routine durch einen erfahrenen Radiologen befundet. Nachfolgend erfolgte die Einteilung in intraparenchymale, subarachnoidale, subdurale, intraventrikuläre und kombinierte Hämorrhagien. Minimale petechienartige parenchymale Blutungen wurden hierbei nicht als Hirnblutung gewertet, sofern Kontroll-Untersuchungen keine relevante Verschlechterung zeigten. Sekundärer Endpunkt der Studie war die Mortalität der Patienten sowie deren neurologische Behandlungsergebnisse und mögliche unabhängige Risikofaktoren für ein Auftreten einer ICH während VA-ECMO-Therapie.

Hierzu wurden demografische Daten, Parameter zur Abschätzung der Morbidität der Patienten bei Aufnahme, die Behandlungsdaten während des Intensivaufenthalts, die Laborwerte (inklusive Gasaustausch), die Behandlungsergebnisse und Angaben zur Charakterisierung der intrakraniellen Blutung erfasst (Tabelle 13, im Anhang). Es wurden hierbei immer die schlechtesten Laborparameter während der VA-ECMO-Therapie und vor der Diagnose der ICH dokumentiert. Alle erhobenen Daten wurden aus dem Schockregister entnommen und anhand der Patientenakte überprüft, gegebenenfalls ergänzt und daraufhin streng anonymisiert ausgewertet. Bei fehlendem aktuellem Nachverfolgungsgespräch wurden die Patienten oder ihre gesetzlichen Vertreter telefonisch zu ihrem momentanen Gesundheitszustand und möglichen Endpunkten befragt.

2.3. Behandlung der eingeschlossenen Patienten mit veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung

2.3.1. Implantation der veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung

Die Indikationsstellung zur Implantation der VA-ECMO erfolgte in einem interdisziplinären Team aus erfahrenen Kardiologen, Herzchirurgen und Intensivmedizinern.

Die Prozedur fand in einem Herzkatheterlabor unter Röntgendurchleuchtungskontrolle durch ein Team von interventionell tätigen Kardiologen und Herzchirurgen statt. Ließ der klinische Zustand des Patienten einen Transport nicht zu, wurde die Kanülierung auf der Intensivstation unter sonografischen Kontrollen durchgeführt.

Die Implantation der VA-ECMO-Kanülen erfolgte in Seldinger-Technik (Seldinger, 1953). Nach sorgfältiger Desinfektion wurde zunächst das entsprechende arterielle und venöse Gefäß punktiert und über einen Führungsdraht jeweils eine Schleuse (z. Bsp. 7 Fr) eingeführt. Nach Vorbringen des Drahtes in die vorhergesehene Position erfolgte eine Lagekontrolle mittels Durchleuchtung oder Ultraschall. Daraufhin wurde zuerst das venöse Gefäß mit Hilfe von Dilatatoren geweitet und die zu implantierende Kanüle (21-25 Fr) bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Erneut wurde die korrekte Lage bestätigt und der Draht daraufhin entfernt. Im nächsten Schritt wurde die antegrade Beinperfusion über eine spezielle Schleuse (7 Fr) gelegt. Die Kanülierung des arteriellen Gefäßes (15 F-19 F) erfolgte analog zu dem des venösen. Nach blasenfreier Konnektion mit dem VA-ECMO-System wurden die Kanülen mittels chirurgischer Umstechung gesichert und die Einstichstellen steril verbunden.

2.3.2. Intensivmedizinische Behandlung mit veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung

2.3.2.1. Überwachung der extrakorporalen Membranoxygenierung

Während der VA-ECMO Behandlung soll die bestmögliche intensivmedizinische Therapie gewährleistet und Komplikationen verhindert oder frühzeitig erkannt werden. Hierzu wurden mindestens alle drei Stunden eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt und anhand dieser die Parameter Blutfluss, Gasfluss und Sauerstoffzumischung der VA-ECMO angepasst. Dies ermöglichte zudem eine regelmäßige Kontrolle des Säure-Base-Haushalts, der Elektrolyte, des Hämoglobinwerts und des Laktats. Tägliche Kontrollen des VA-ECMO-Systems erfolgte zudem durch die Kardiotechnik. Diese überwachte neben der Thrombozytenzahl, dem Fibrinogen im Blut des Patienten und Zeichen einer signifikanten intravasalen Hämolyse auch die Formation möglicher Thromben innerhalb des VA-ECMO-Systems (Oxygenator, Pumpe, Kanülen).

2.3.2.2. Antikoagulation

Die Antikoagulation wurde anhand eines standardisierten Protokolls vorgenommen. Hierzu erhielten alle Patienten einen initialen Bolus von 5000 IE unfractioniertem Heparin und anschließend eine kontinuierliche intravenöse Infusion. Die Dosierung wurde mindestens zweimal täglich an die aktuelle Gerinnungssituation angepasst. Hierbei wurde eine aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) von 60-80 s angestrebt. Bei Zeichen einer Blutung wurde die Heparin-Gabe nach Maßgabe des verantwortlichen Intensivmediziners entweder pausiert oder entsprechend reduziert.

2.3.2.3. Neurologische Überwachung

Um Auffälligkeiten möglichst früh zu detektieren, wurden die neurologischen Reaktionen der Patienten mindestens alle zwei Stunden durch die zuständige Pflegekraft und zweimal täglich durch einen Intensivmediziner evaluiert. Hierzu wurden die Pupillen nach ihrer Größe, Form, Symmetrie und Reaktion auf Licht beurteilt. Zusätzlich wurden die Reaktionen auf verbale Anweisungen oder Schmerzreiz sowie die *Glasgow Coma Scale* dokumentiert. Eine Elektroenzephalografie wurde nicht routinemäßig durchgeführt. Bei Feststellung eines relevanten neurologischen Symptoms wurde, sofern der klinische Zustand des Patienten einen Transport zuließ, ein CT des Schädels angefertigt. Falls eine intrakranielle Blutung detektiert wurde, erfolgte eine engmaschige neurologische Überwachung inklusive CT-Kontrollen um eine Progression festzustellen. In Absprache mit der neurochirurgischen Abteilung wurde eine chirurgische Therapieoption evaluiert.

2.4. Klinische Endpunkte der Studie

2.4.1. Mortalität

Um das Überleben der Patienten mit und ohne intrakraniellen Blutungen während der VA-ECMO-Therapie im kurzfristigen Verlauf zu vergleichen, wurden die Mortalitäten zum Zeitpunkt der Entlassung und nach 30 Tagen erfasst. Zusätzlich erfolgte die Analyse des langfristigen Überlebens. Hierzu wurde die 12-Monats- sowie die 4-Jahres-Mortalität untersucht und ein Tod jeglicher Ursache

dokumentiert. Um möglichst aktuelle Daten zu erhalten, erfolgte ein telefonisches Gespräch mit den Patienten oder deren gesetzlichen Betreuern, die ihr Einverständnis für die Aufnahme in das LMUshock-Register gegeben hatten. Konnte kein Kontakt hergestellt werden, wurde das zuletzt bekannte Lebenddatum notiert.

2.4.2. Neurologische Behandlungsergebnisse

Neurologische Behandlungsergebnisse wurden mit Hilfe der *Glasgow-Pittsburgh Cerebral Performance Category* (CPC) bewertet (Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group, 1986). Diese Klassifikation ermöglicht anhand von fünf Stufen (Tabelle 5) eine Dokumentation und einen Vergleich der unterschiedlichen neurologischen Leistungsfähigkeiten sowie die damit verbundene Lebensqualität.

Die Zuordnung zu den einzelnen Kategorien erfolgte am Ende des Intensivaufenthalts.

| <i>Cerebral Performance Category</i> | <i>Beschreibung</i> |
|---|---|
| <i>CPC 1 – normales Leben</i> | Bei Bewusstsein, wach, kann arbeiten und ein normales Leben führen. Leichte psychologische oder neurologische Defizite können vorliegen. |
| <i>CPC 2 – Moderate Behinderung</i> | Bei Bewusstsein, kann in Teilzeit in geschützter Umgebung arbeiten und selbstständig täglichen Aktivitäten nachgehen (Anziehen, Transport, Nahrungszubereitung) |
| <i>CPC 3 – schwere Behinderung</i> | Bei Bewusstsein, ist abhängig von anderen beim Verrichten von alltäglichen Aufgaben (zu Hause oder in einer Einrichtung) |
| <i>CPC 4 – Komatös</i> | Nicht bei Bewusstsein, keine Wahrnehmung der Umgebung, keine verbale und/oder psychologische Interaktion mit der Umgebung möglich. |
| <i>CPC 5 – Hirntod</i> | Bestätigter Hirntod oder Tod jeder Ursache. |

Tabelle 5: Einteilung der neurologischen Behandlungsergebnisse in *Cerebral Performance Category* (CPC) 1-5 und deren Beschreibung. Adaptiert nach Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group (1986)

2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mittels SPSS® (Version 28.0, SPSS Inc.) durchgeführt.

Zur Überprüfung der Daten auf Normalverteilung wurden der Kolmogorov-Smirnov-Test, der Shapiro-Wilk-Test, q-q-Plots und Histogramme verwendet. Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden durch Mittelwerte mit Standardabweichung und nicht-normalverteilte Variablen durch den Median und Interquartilabstände (25. und 75. Perzentile) dargestellt. Kategorische Variablen wurden als absolute Zahlen und mit Prozentwerten angegeben.

Um zwei Gruppen miteinander zu vergleichen, wurde für normalverteilte kontinuierliche Variablen der unabhängige t-Test, für nicht-normalverteilte Variablen der Mann-Whitney-U-Test und für kategorische Variablen der exakte Fisher-Test bzw. der Kruskal-Wallis-Test für den Vergleich mehrerer Kategorien verwendet.

Überlebenszeitanalysen wurden mit der Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Um die Überlebenskurven zu vergleichen, wurde der Log-Rank Test verwendet.

Zur Identifikation von Risikofaktoren einer ICH wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Die Selektion der Variablen, die in die univariate Analyse eingeschlossen wurden, erfolgte nach klinischen Erfahrungswerten und existierender Literatur. Einige Variablen konnten bereits als mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer ICH unter (VA-)ECMO-Therapie identifiziert werden (siehe Tabelle 4). Andere können wiederum mit einem allgemein erhöhten Blutungsrisiko im kardiogenen Schock in Verbindung gebracht werden (Duale Plättchenhemmung, ECMO-Einsatz, Gabe von unfractioniertem Heparin, Laktat) (Freund et al., 2020; Scherer et al., 2021). Ein Diabetes mellitus oder ein Schlaganfall jeglicher Genese in der Vorgeschichte sowie eine duale Plättchenhemmung erhöhen außerdem das ICH-Risiko in der Gesamtpopulation (Ha et al., 2021; Poon et al., 2014; Sarwar et al., 2010). Bei der Auswahl der Variablen wurden zudem modifizierbare (aPTT, DAPT, ECMO-Dauer, Fibrinogen, renales Ersatzverfahren, Thrombozyten) von nicht-modifizierbaren (Alter, Bilirubin, Diabetes mellitus/ Schlaganfall in der Vorgeschichte, Laktat) Merkmalen differenziert. Ziel war es, mögliche

Einflussfaktoren auf die ICH-Entstehung während VA-ECMO-Therapie von potenziellen Störvariablen zu unterscheiden und somit die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Scheinzusammenhangs zu verringern. Merkmale mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ im univariaten wurden in das multivariate Model aufgenommen.

Alle Tests waren zweiseitig und p-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Es wurde keine statistische Power-Berechnung vor der Datenerhebung durchgeführt. Die Studiengröße basierte auf den vorhandenen Daten.

3. Ergebnisse

3.1. Basischarakteristika des Studienkollektivs

Von Januar 2016 bis März 2020 wurden 474 Patienten in das LMUshock Register aufgenommen. Davon wurden 224 Patienten mit einer VA-ECMO behandelt. Kein Patient musste auf Grund einer intrakraniellen Blutung vor Aufnahme ausgeschlossen werden. 36 Patienten (16%) entwickelten eine Hirnblutung (Abbildung 12).

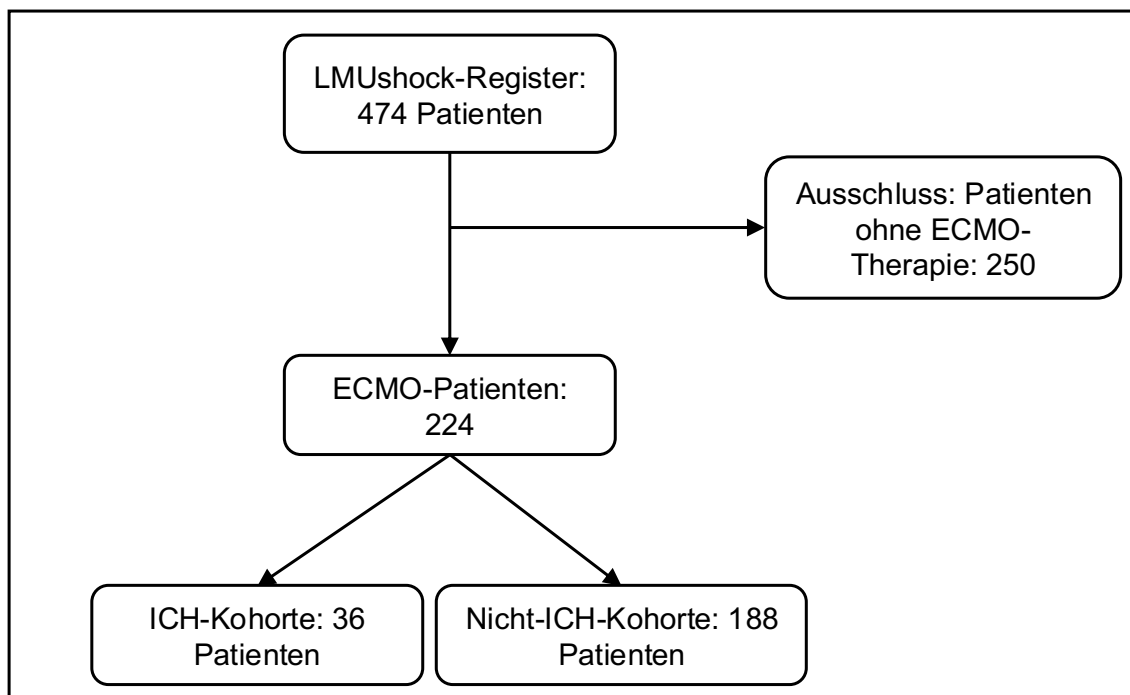


Abbildung 12: Flussdiagramm der Studie. ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, ICH: Intrakranielle Hämorrhagie.

Die Patienten in der ICH-Kohorte waren im Mittel $54,1 \pm 15,6$ und die Patienten ohne Hirnblutung $57,4 \pm 12,6$ Jahre alt ($p=0,17$). 70% der ICH-Patienten und 81% derjenigen ohne Blutung waren männlich ($p=0,12$). Der mediane *Body mass index* (kg/m^2) unterschied sich nicht zwischen den Patienten mit und ohne ICH ($p=0,92$) (Tabelle 3).

Die Patienten mit und ohne Blutung wiesen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Vorerkrankungen auf. Hierzu wurden ein Schlaganfall in der Vorgeschichte (14% vs. 8%; $p=0,33$), ein Bluthochdruck (58% vs. 55%, $p=0,72$), eine chronische Niereninsuffizienz (19% vs. 12%, $p=0,28$) und ein vorbekannter Diabetes mellitus (36% vs. 22%, $p=0,09$) ausgewertet.

Eine Übersicht der Basisdaten der Studie kann Tabelle 6 entnommen werden.

| Variable | Alle (n=224) | ICH (n=36) | Nicht ICH (n=188) | p-Wert |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <i>Demografie</i> | | | | |
| Alter (Jahre), Mittelwert \pm SD | 56,9 \pm 13,2 | 54,1 \pm 15,6 | 57,4 \pm 12,6 | 0,17 |
| Männliches Geschlecht, n (%) | 178 (80) | 25 (70) | 153 (81) | 0,12 |
| Body mass index (kg/m²), Median [IQA] | 26,6 [24,2; 29,4] | 26,8 [23,8; 29,3] | 26,4 [24,2; 29,4] | 0,92 |
| <i>Morbidität bei Aufnahme</i> | | | | |
| Schlaganfall, n (%) | 20 (9) | 5 (14) | 15 (8) | 0,33 |
| Bluthochdruck, n (%) | 124 (55) | 21 (58) | 103 (55) | 0,72 |
| Diabetes mellitus, n (%) | 54 (24) | 13 (36) | 41 (22) | 0,09 |
| Chronische Niereninsuffizienz, n (%) | 29 (13) | 7 (19) | 22 (12) | 0,28 |

Tabelle 6: Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektivs (n=224), der Patienten mit intrakranieller Blutung (ICH-Kohorte) (n=36) und der Patienten ohne intrakranieller Blutung (Nicht-ICH-Kohorte) (n=188). IQA: Interquartilabstand, SD: Standardabweichung.

3.2. Charakteristika der intrakraniellen Blutungen

| Charakteristika der intrakraniellen Blutung | ICH (n=36) |
|---|------------|
| Intraparenchymale Blutung, n (%) | 17 (47) |
| Subarachnoidale Blutung, n (%) | 20 (56) |
| Subdurale Blutung, n (%) | 13 (36) |
| Intraventrikuläre Blutung, n (%) | 8 (22) |
| Kombinierte Blutungen, n (%) | 17 (47) |
| Kombinierte intraparenchymale und subarachnoidale Blutung, n (%) | 4 (11) |
| Kombinierte intraparenchymale und subdurale Blutung, n (%) | 1 (3) |
| Kombinierte intraparenchymale und intraventrikuläre Blutung, n (%) | 1 (3) |
| Kombinierte intraparenchymale, subarachnoidale und intraventrikuläre Blutung, n (%) | 2 (6) |
| Kombinierte intraparenchymale, subarachnoidale, subdurale und intraventrikuläre Blutung, n (%) | 1 (3) |
| Kombinierte subarachnoidale und subdurale Blutung, n (%) | 5 (14) |
| Kombinierte subarachnoidale und intraventrikuläre Blutung, n (%) | 1 (3) |
| Kombinierte subdurale und intraventrikuläre Blutung, n (%) | 2 (6) |

Tabelle 7: Charakteristika der intrakraniellen Blutungen. ICH: Intrakranielle Hämorrhagie, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, IQA: Interquartilabstand.

Von den 224 eingeschlossenen Patienten wurde bei 36 (16%) durch mindestens ein Schädel-CT eine intrakranielle Blutung diagnostiziert. Die häufigste Form war eine SAB (56%), gefolgt von einer ICB (47%), SDH (36%) und IVB (22%). Kombinierte Hämorrhagien aus den oben genannten Phänotypen lagen in 47%

der Fälle vor. Eine genaue Aufstellung der unterschiedlichen Kombinationen ist Tabelle 7 zu entnehmen. Ein Patient benötigte eine chirurgische Therapie.

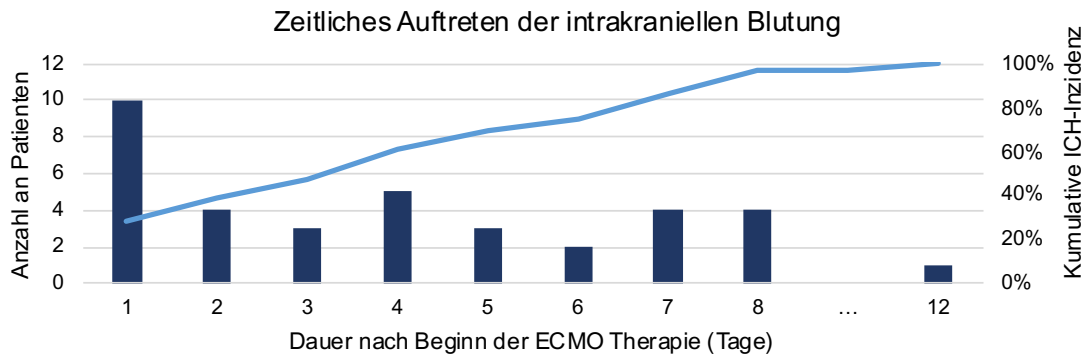


Abbildung 13: Zeitliches Auftreten einer intrakraniellen Blutung nach Beginn der Therapie mit einer veno-arteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung. Dunkelblaue Balken: Anzahl der Patienten, hellblaue Linie: kumulative ICH-Inzidenz. ECMO: extrakorporale Membranoxygenierung, ICH: intrakranielle Hämorrhagie.

Vor der Diagnose einer intrakraniellen Blutung dauerte die VA-ECMO Therapie im Median 77 Stunden [19; 141]. Die meisten Hämorrhagien traten am ersten Tag nach Implantation der VA-ECMO auf (28%) (Abbildung 13).

3.3. Intensivmedizinische Parameter der Patienten mit und ohne intrakranieller Blutung

3.3.1. Parameter der Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung

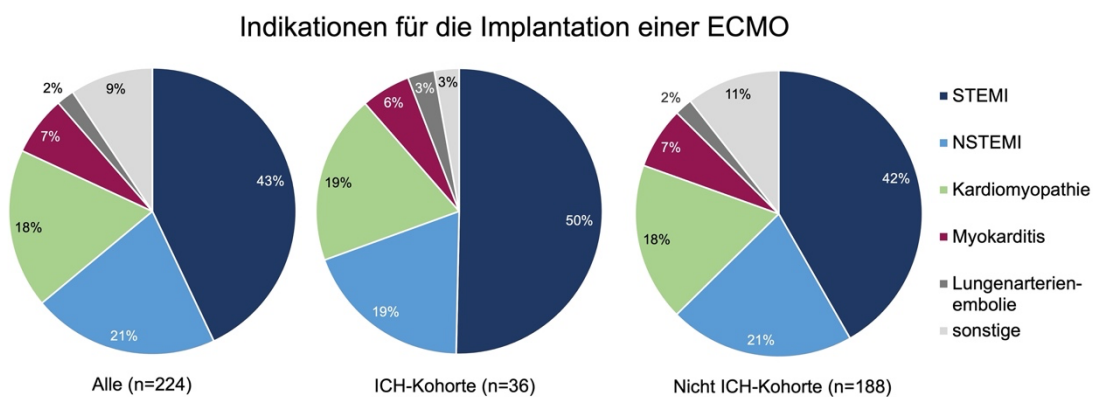


Abbildung 14: Indikationen für die Implantation einer extrakorporalen Membranoxygenierung für das gesamte Patientenkollektiv und für die Kohorten mit und ohne intrakranieller Hämorrhagie. ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, ICH: Intrakranielle Hämorrhagie, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, STEMI: ST-Hebungsinfarkt.

Um die Morbidität der Patienten mit und ohne ICH vor der VA-ECMO-Implantation abzuschätzen, wurden zwei klinisch-laborchemische Scores

ermittelt. Patienten mit ICH waren nach *Simplified acute physiology Scores II* kränker als diejenigen ohne Blutung ($p=0,02$). Im *Sequential organ failure assessment* (SOFA) konnte jedoch kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p=0,30$).

Die Häufigkeiten der einzelnen Indikationen für eine VA-ECMO-Anlage unterschieden sich nicht signifikant zwischen der Blutungs- und Vergleichsgruppe. Ein STEMI war in beiden Kohorten der häufigste Grund für eine Implantation (50% vs. 42%, $p=0,46$), gefolgt von einem NSTEMI (19% vs. 21%, $p>0,99$), einer Kardiomyopathie (19% vs. 18%, $p=0,82$) und einer Myokarditis (6% vs. 7%, $p>0,99$). Zu weiteren selteneren Indikationen zählten eine Lungenarterienembolie, ein septischer Schock, eine Intoxikation, eine Arrhythmie oder ein akutes *Respiratory Distress Syndrome* (Abbildung 14).

| Variable | Alle (n=224) | ICH (n=36) | Nicht ICH (n=188) | p-Wert |
|---|----------------|----------------|-------------------|--------|
| <i>VA-ECMO-Therapie</i> | | | | |
| SAPS II Score vor Kanülierung, Median [IQA] | 75 [64; 85] | 82 [73; 87] | 75 [61; 85] | 0,02 |
| SOFA Score vor Kanülierung, Mittelwert \pm SD | 12,6 \pm 2,7 | 13,1 \pm 2,6 | 12,5 \pm 2,7 | 0,30 |
| ECMO-Indikation, n (%) | | | | |
| STEMI | 97 (43) | 18 (50) | 79 (42) | 0,46 |
| NSTEMI | 46 (21) | 7 (19) | 39 (21) | >0,99 |
| Kardiomyopathie | 41 (18) | 7 (19) | 34 (18) | 0,82 |
| Myokarditis | 15 (7) | 2 (6) | 13 (7) | >0,99 |
| Lungenarterienembolie | 4 (2) | 1 (3) | 3 (2) | 0,51 |
| Septischer Schock | 4 (2) | 0 (0) | 4 (2) | >0,99 |
| Intoxikation | 3 (1) | 0 (0) | 3 (2) | >0,99 |
| Arrhythmie | 9 (4) | 1 (3) | 8 (4) | >0,99 |
| ARDS | 3 (1) | 0 (0) | 3 (2) | >0,99 |
| Sonstige | 2 (1) | 0 (0) | 2 (1) | >0,99 |
| Periphere Kanülierungstechnik, n (%) | 223 (100) | 36 (100) | 187 (100) | >0,99 |
| Dauer der VA-ECMO-Therapie (Stunden), Median [IQA] | 93 [44; 147] | 97 [42; 170] | 93 [45; 145] | 0,48 |

Tabelle 8: Parameter der Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung des gesamten Patientenkollektivs ($n=224$), der Patienten mit intrakranieller Blutung (ICH-Kohorte) ($n=36$) und der Patienten ohne intrakranieller Blutung (Nicht-ICH-Kohorte) ($n=188$). ARDS: akutes Respiratory Distress Syndrome, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, IQA: Interquartilabstand, NSTEMI: Nicht-ST-Hebungsinfarkt, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SD: Standardabweichung, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, STEMI: ST-Hebungsinfarkt.

Bei einem Patienten aus der Vergleichsgruppe wurde eine zentrale Kanülierung durchgeführt, bei allen anderen wurde das System peripher implantiert. Im

Median wurde die VA-ECMO-Therapie für 97 [42; 170] Stunden in der Blutungskohorte und für 93 [45; 145] Stunden in der Nicht-ICH-Kohorte durchgeführt ($p=0,47$) (Tabelle 8).

3.3.2. Allgemeine Behandlungsdaten während des Intensivaufenthalts

| Variable | Alle (n=224) | ICH (n=36) | Nicht ICH (n=188) | p-Wert |
|---|-----------------|-----------------|-------------------|--------|
| <i>Allgemeine Behandlungsdaten während des Intensivaufenthalts</i> | | | | |
| Dauer der Intensivtherapie (Tage), Median [IQA] | 9,4 [3,0; 16,1] | 9,5 [3,0; 18,8] | 9,4 [3,0; 16,0] | 0,71 |
| IABP, n (%) | 4 (2) | 0 (0) | 4 (2) | >0,99 |
| Impella, n (%) | 28 (13) | 6 (17) | 22 (12) | 0,41 |
| Nierenersatzverfahren, n (%) | 84 (38) | 18 (50) | 66 (35) | 0,10 |
| Mittlerer arterieller Druck (mmHg)¹, Mittelwert \pm SD | 97,8 \pm 16,5 | 97,9 \pm 15,4 | 97,8 \pm 16,7 | 0,98 |
| Vasopressoren, n (%) | | | | |
| Adrenalin | 168 (75) | 31 (86) | 137 (73) | 0,14 |
| Dobutamin | 86 (39) | 12 (33) | 74 (40) | 0,58 |
| Noradrenalin | 221 (99) | 34 (94) | 187 (100) | 0,07 |
| Vasopressin | 55 (25) | 9 (25) | 46 (25) | >0,99 |
| Antithrombozytäre Medikation (ASS), n (%) | 156 (70) | 29 (81) | 127 (68) | 0,17 |
| Duale Plättchenhemmung (ASS + P2Y12), n (%) | 106 (47) | 19 (53) | 87 (46) | 0,59 |

Tabelle 9: Allgemeine Behandlungsdaten während des Intensivaufenthalts des gesamten Patientenkollektivs ($n=224$), der Patienten mit intrakranieller Blutung (ICH-Kohorte) ($n=36$) und der Patienten ohne intrakranieller Blutung (Nicht-ICH-Kohorte) ($n=188$). ASS: Acetylsalicylsäure, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, IQA: Interquartilabstand, SD: Standardabweichung.

1: Niedrigster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)
2: Höchster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

Hinsichtlich der Dauer der Intensivtherapie (Tage) (9,5 [3,0; 18,8] vs. 9,4 [3,0; 16,0]; $p=0,71$) gab es keinen Unterschied zwischen der ICH- und Nicht-ICH-Gruppe. Kein Patient mit und vier Patienten ohne intrakranieller Blutung erhielten eine IABP als zusätzliches mechanisches Unterstützungssystem ($p>0,99$). Es gab keine relevanten Unterschiede bei der Häufigkeit einer zusätzlichen Impella[®]-Implantation (17% vs. 12%; $p=0,41$) oder beim Einsatz eines Nierenersatzverfahrens (50% vs. 35%, $p=0,10$) zwischen der ICH und Nicht-ICH-Kohorte.

Der niedrigste MAP (mmHg) während der VA-ECMO-Therapie (97,9 \pm 15,4 vs. 97,8 \pm 16,7; $p=0,98$) unterschied sich genauso wie die Gabe der Vasopressoren

Adrenalin ($p=0,14$), Dobutamin ($p=0,58$) und Vasopressin ($p>0,99$) nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Es zeigte sich lediglich ein nicht signifikanter Trend zu einer selteneren Noradrenalin-Nutzung ($p=0,07$) in der ICH-Gruppe. Es konnte kein Unterschied in der Verwendung von antithrombozytärer Medikation ($p=0,17$) und dualer Plättchenhemmung ($p=0,59$) beobachtet werden (Tabelle 9).

3.3.3. Säure-Basen-Haushalt, Gasaustausch und Laborparameter während des Intensivaufenthalts

Die beiden Gruppen mit und ohne Hirnblutung unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf den Gasaustausch während der VA-ECMO-Therapie. Hierzu wurde der niedrigste pH ($p=0,09$), der höchste arterielle Kohlenstoffdioxid-Partialdruck ($p=0,31$) und der niedrigste arterielle Sauerstoff-Partialdruck ($p=0,38$) ausgewertet.

Hinsichtlich der Nierenfunktion konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kohorten mit und ohne ICH beobachtet werden (Kreatinin: $p=0,16$, glomeruläre Filtrationsrate: $p=0,14$). Ebenso ähnelten sich die untersuchten Leberwerte. Die Höhe des Bilirubins ($p=0,11$), der Glutamat-Pyruvat-Transaminase ($p=0,34$), der Gamma-Glutamyltransferase ($p=0,13$) und der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ($p=0,10$) unterschied sich nicht relevant zwischen den Patienten mit und ohne intrakranieller Blutung. Sowohl bei Patienten mit als auch ohne Hirnblutung konnte gleichermaßen eine erniedrigte Hämoglobinkonzentration festgestellt werden ($p=0,85$). Die Leukozytenzahl ($p=0,57$) und das C-reaktive Protein ($p=0,55$) waren ebenso in beiden Gruppen erhöht. Zusätzlich wurden einige Parameter untersucht, die einen Einfluss auf die Blutgerinnung haben. Die Zahl der Thrombozyten (G/L) war bei Patienten mit intrakranieller Blutung signifikant niedriger als bei Patienten ohne diese Komplikation (40 [32; 65] vs. 60 [35; 105]; $p=0,02$). Ebenso war die Fibrinogenkonzentration (mg/dl) in der Blutungskohorte signifikant geringer als in der Vergleichsgruppe (132 [80; 272] vs. 244 [140; 340]; $p<0,01$). Die aPTT ($p=0,46$) und der *International Normalized Ratio* ($p=0,12$) ähnelte sich jedoch bei Patienten mit und ohne Hirnblutung. Das Laktat (mmol/L) als Maß für eine relevante Ischämie lag in der ICH-Kohorte bei 12,8 [10,4; 17,4] und in der

Vergleichskohorte bei 9,8 [4,3; 16,0] und war somit signifikant höher in der Blutungsgruppe (p=0,02).

Eine detaillierte Aufstellung der Laborparameter ist Tabelle 10 zu entnehmen.

| Variable | Alle (n=224) | ICH (n=36) | Nicht ICH (n=188) | p-Wert |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|--------|
| <i>Gasaustausch während ECMO Therapie</i> | | | | |
| pH ¹ , Median [IQA] | 7,22 [7,12; 7,29] | 7,21 [7,06; 7,27] | 7,22 [7,14; 7,29] | 0,09 |
| Arterieller PaCO ₂ ² (mmHg), Mittelwert ± SD | 50,1 ± 11,6 | 51,9 ± 11,7 | 49,8 ± 11,6 | 0,31 |
| Arterieller PaO ₂ ¹ (mmHg), Median [IQA] | 55,8 [48,4; 63,3] | 57,9 [46,4; 75,7] | 55,8 [49,2; 62,1] | 0,38 |
| <i>Laborwerte während ECMO-Therapie</i> | | | | |
| Kreatinin ² (mg/dl), Median [IQA] | 1,8 [1,3; 2,9] | 2,0 [1,6; 3,0] | 1,8 [1,3; 2,9] | 0,16 |
| GFR ¹ (ml/min), Median [IQA] | 40,5 [23,0; 58,0] | 37,5 [19,8; 50,0] | 41,5 [23,0; 59,8] | 0,14 |
| Bilirubin ² (mg/dl), Median [IQA] | 2,3 [1,3; 4,1] | 2,7 [1,5; 4,4] | 2,1 [1,2; 4,0] | 0,11 |
| GOT ² [AST] (U/L), Median [IQA] | 601 [234; 1564] | 985 [306; 2536] | 541 [231; 1474] | 0,10 |
| GPT ² [ALT] (U/L), Median [IQA] | 209 [92; 725] | 326 [109; 1163] | 205 [92; 650] | 0,34 |
| Gamma-GT ² (U/L), Median [IQA] | 104 [51; 171] | 77 [45; 130] | 106 [54; 172] | 0,13 |
| Hb ¹ g/dl, Median [IQA] | 8,1 [7,4; 8,9] | 8,2 [7,5; 8,8] | 8,1 [7,4; 8,9] | 0,85 |
| Leukozyten ² G/L, Mittelwert ± SD | 18,4 ± 7,7 | 19,1 ± 6,9 | 18,3 ± 7,9 | 0,55 |
| CRP ² mg/dl, Median [IQA] | 15,7 [9,1; 22,5] | 17,8 [5,8; 24,5] | 15,5 [9,2; 22,2] | 0,57 |
| Thrombozyten ¹ (G/L), Median [IQA] | 56 [34; 100] | 40 [32; 65] | 60 [35; 105] | 0,02 |
| Fibrinogen ¹ (mg/dl), Median [IQA] | 240 [120; 333] | 132 [80; 272] | 244 [140; 340] | <0,01 |
| aPTT ² (s), Median [IQA] | 114 [81; 160] | 119 [85; 160] | 114 [80; 160] | 0,46 |
| INR ² , Median [IQA] | 2,3 [1,7; 3,5] | 2,7 [2,0; 3,5] | 2,2 [1,7; 3,5] | 0,12 |
| Laktat ² (mmol/L), Median [IQA] | 10,9 [4,9; 16,0] | 12,8 [10,4; 17,4] | 9,8 [4,3; 16,0] | 0,02 |

Tabelle 10: Gasaustausch und Laborwerte während des Intensivaufenthalts des gesamten Patientenkollektivs (n=224), der Patienten mit (ICH-Kohorte) (n=36) und ohne intrakranieller Blutung (Nicht-ICH-Kohorte) (n=188). aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit, CRP: C-reaktives Protein, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Hb: Hämoglobin, INR: International Normalized Ratio, IQA: Interquartilabstand, PaCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, PaO₂: arterieller Sauerstoff-Partialdruck

1: Niedrigster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

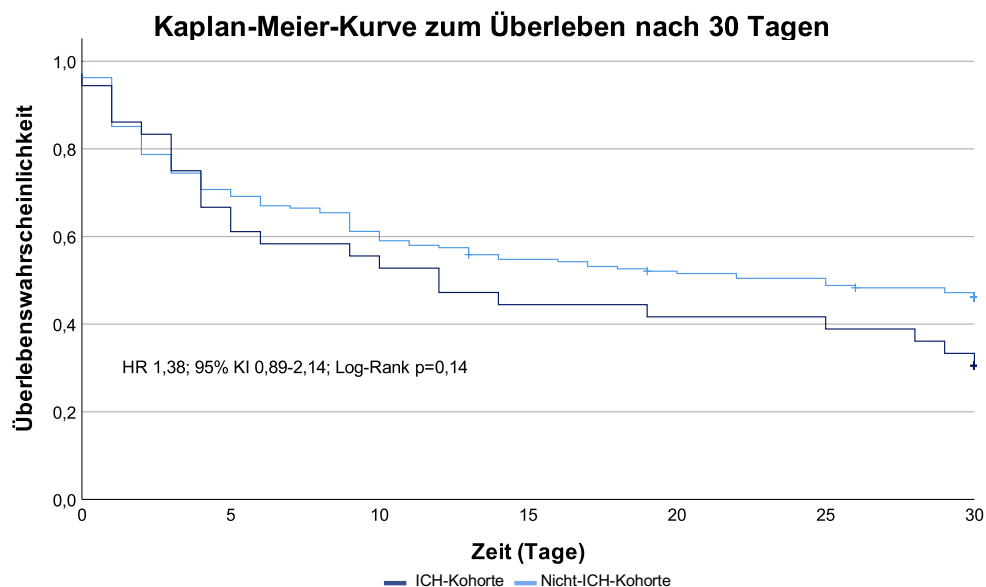
2: Höchster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

3.4. Klinische Endpunkte der Patienten mit und ohne intrakranieller Blutung

3.4.1. Mortalität

72% der Patienten, die als Komplikation der VA-ECMO-Therapie eine ICH entwickelten, verstarben während des Krankenhausaufenthalts, wohingegen 55% der Patienten ohne Blutung nicht überlebten. Es konnte ein statistisch nicht signifikanter Trend zu einer höheren intrahospitalen Mortalität bei Patienten mit intrakranieller Blutung gezeigt werden ($p=0,07$).

Nach 30 Tagen lag die Mortalitätsrate bei Patienten mit einer Hirnblutung bei 69% und bei Patienten ohne diese Blutung bei 54%. Die mediane Überlebenszeit war bei Patienten mit ICH 12 Tage [5; 19] und bei Patienten der Vergleichskohorte 25 Tage [10; 40]. Die beiden Überlebenskurven unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,14$). Die Hazard Ratio, mit einer Hirnblutung bei VA-ECMO-Therapie nach 30 Tagen zu versterben, lag bei 1,38 [95% Konfidenzintervall (KI) 0,89; 2,14] (Abbildung 15).



Patienten unter Risiko

| | | | | | | | |
|-----------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| ICH | 36 | 24 | 20 | 16 | 15 | 15 | 12 |
| Nicht-ICH | 188 | 133 | 115 | 102 | 96 | 93 | 86 |

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben nach 30 Tagen. Dunkelblau: Patienten mit intrakranieller Blutung, hellblau: Patienten ohne intrakranieller Blutung. Vertikale Striche symbolisieren den letzten Lebendkontakt. HR: Hazard Ratio, ICH: intrakranielle Hämorrhagie, KI: Konfidenzintervall.

Das Langzeitüberleben wurde nach einem und vier Jahren untersucht. Nach 12 Monaten lag die Mortalitätsrate in der Blutungskohorte bei 82% und bei 62% in der Vergleichsgruppe. Die Überlebenszeitanalyse zeigte einen gerade nicht signifikanten Mortalitätsunterschied nach einem Jahr ($p=0,06$). Die Hazard Ratio

für ein Versterben bei Vorliegen einer ICH während der VA-ECMO-Therapie lag hierbei bei 1,47 [95% KI 0,98; 2,21] (Abbildung 16a).

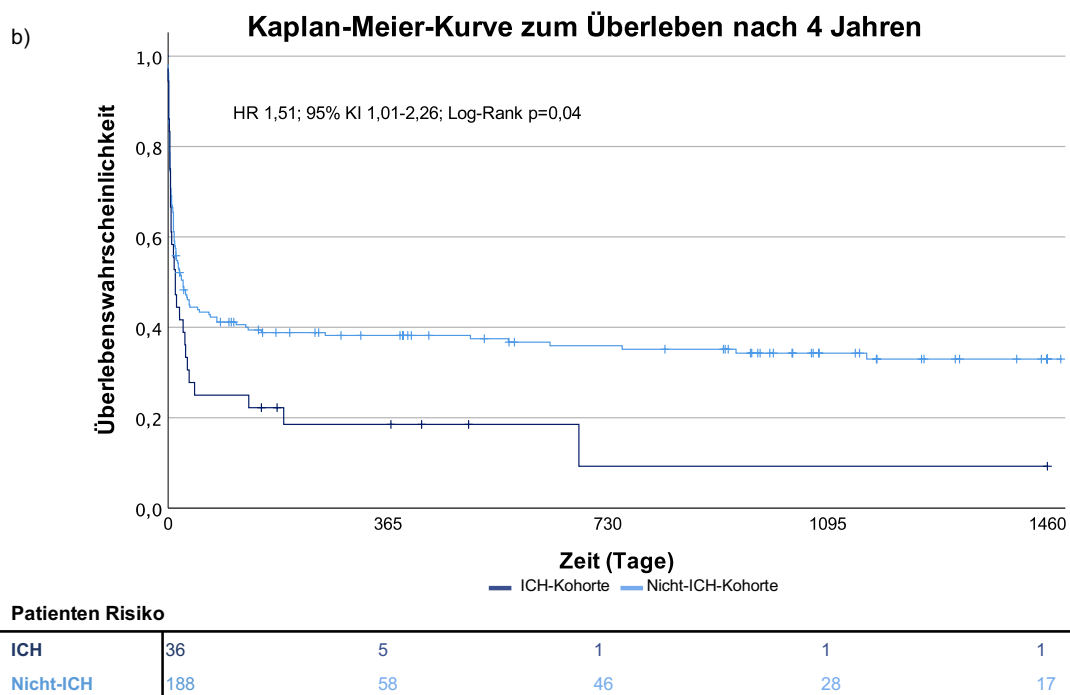
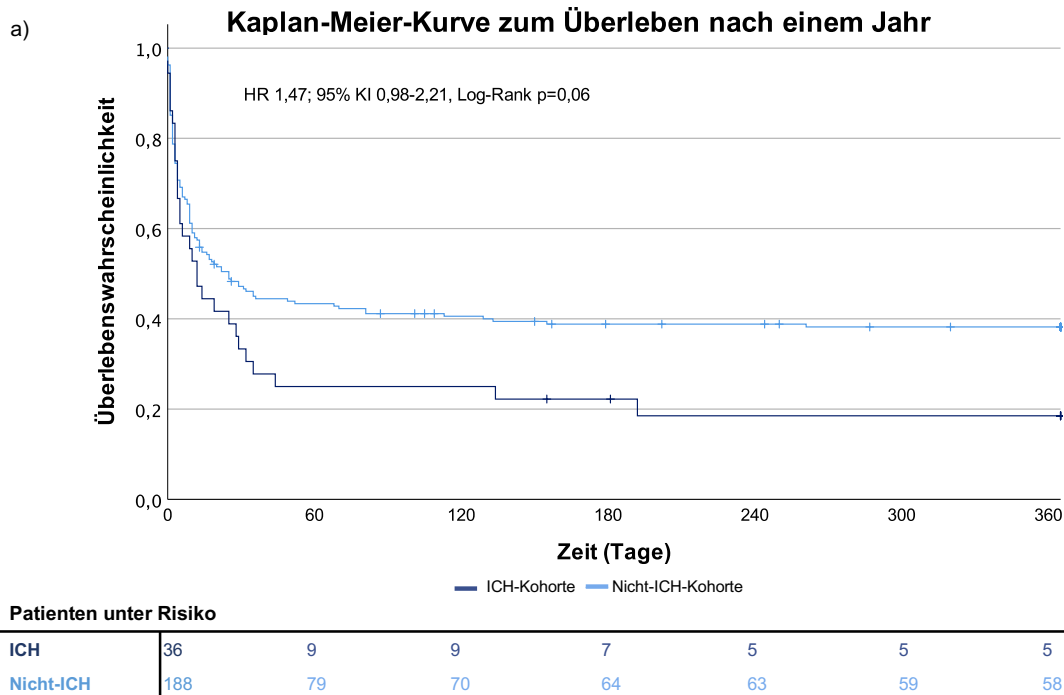


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Langzeitüberleben nach a) 12 Monaten und b) 4 Jahren. Dunkelblau: Patienten mit intrakranieller Blutung, hellblau: Patienten ohne intrakranieller Blutung. Vertikale Striche symbolisieren den letzten Lebendkontakt. HR: Hazard Ratio, ICH: intrakranielle Hämorrhagie, KI: Konfidenzintervall.

Die 4-Jahres-Mortalitätsrate lag bei Patienten mit bei 91% und bei Patienten ohne ICH bei 67%. Die Überlebenskurven der beiden Gruppen unterschieden sich signifikant (p=0,04). Die Hazard Ratio für ein Versterben bei Auftreten einer ICH

während der VA-ECMO Therapie lag bei 1,51 [95% KI 1,01; 2,26] (Abbildung 16b).

3.4.2. Neurologische Behandlungsergebnisse

Die neurologischen Behandlungsergebnisse der Überlebenden mit und ohne ICH am Ende der Intensivtherapie unterschieden sich im Kollektiv im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant voneinander ($p=0,36$) (Abbildung 17).

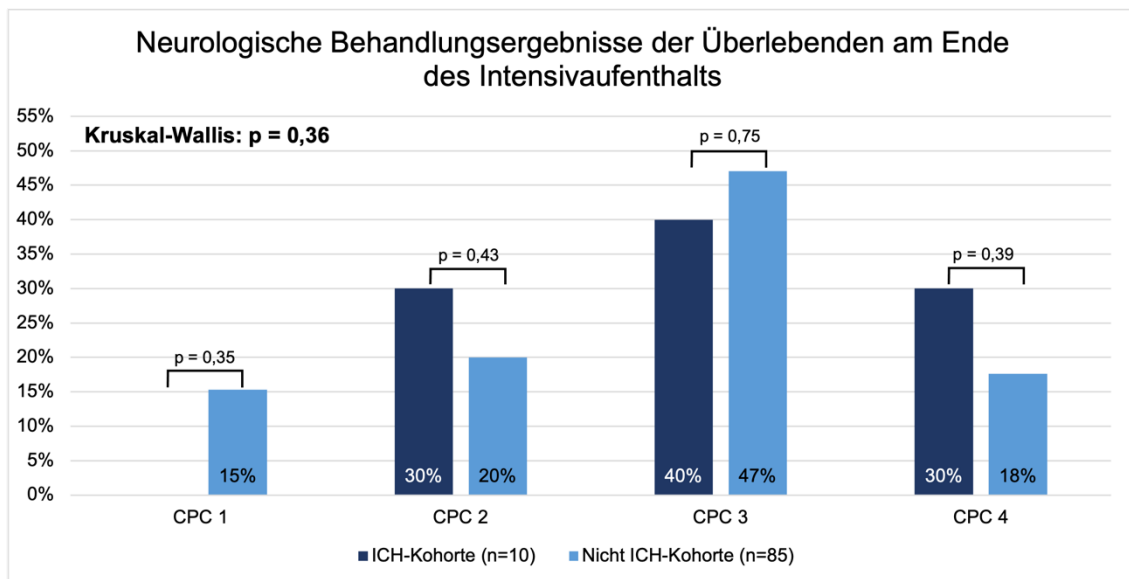


Abbildung 17: Neurologische Behandlungsergebnisse der Überlebenden am Ende des Intensivaufenthalts nach Therapie mit extrakorporalem Unterstützungssystem. CPC: Cerebral Performance Category, ICH: Intrakranielle Hämorrhagie.

Kein Patient mit ICH und 15% der überlebenden Patienten ohne Hirnblutung konnten ohne neurologische Einschränkungen (CPC 1) entlassen werden ($p=0,35$). Eine moderate Behinderung (CPC 2) konnte bei 30% der überlebenden Patienten mit und bei 20% der Patienten ohne intrakranieller Pathologie beobachtet werden ($p=0,43$). Bei Entlassung von der kardiologischen Intensivstation waren 40% der Patienten aus der ICH-Kohorte und 47% der Patienten aus der Vergleichsgruppe im Sinne eines CPC 3 schwer behindert ($p=0,75$). 30% der überlebenden Patienten mit Hirnblutung und 18% des Vergleichskollektivs waren am Ende der Intensivtherapie komatös (CPC4) und konnten nicht mit ihrer Umwelt kommunizieren ($p=0,39$). Somit unterschieden sich die neurologischen Behandlungsergebnisse der Überlebenden auch nicht bei Vergleich der einzelnen CPC-Kategorien.

Es erreichten allerdings signifikant mehr Patienten mit ICH ein sehr schlechtes neurologisches Therapieresultat (Koma, Hirntod oder Tod jeglicher Ursache) im Sinne einer CPC 4 und 5 (81% vs. 63%, $p=0,04$).

3.5. Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung

| Variable | OR [95% KI] | p-Wert |
|--|-------------------|--------|
| <i>Univariate Analyse</i> | | |
| Alter (pro Jahr) | 0,98 [0,96; 1,01] | 0,17 |
| Schlaganfall in der Vorgeschichte | 1,86 [0,63; 5,49] | 0,26 |
| Diabetes mellitus | 2,03 [0,95; 4,35] | 0,07 |
| Dauer der ECMO-Therapie (pro Tag) | 1,00 [1,00; 1,01] | 0,28 |
| Nierenersatzverfahren während des Intensivaufenthalts | 1,85 [0,90; 3,79] | 0,10 |
| Duale Plättchenhemmung (ASS + P2Y12-Hemmer) | 1,30 [0,64; 2,65] | 0,48 |
| Bilirubin² (pro 10 mg/dl) | 1,77 [0,95; 3,29] | 0,07 |
| Thrombozyten¹ (pro 100 G/L) | 0,36 [0,14; 0,90] | 0,03 |
| Fibrinogen¹ (pro 100 mg/dl) | 0,67 [0,49; 0,90] | 0,01 |
| aPTT² (pro min) | 1,17 [0,69; 1,97] | 0,56 |
| Laktat² (pro mmol/L) | 1,06 [1,00; 1,11] | 0,05 |

Tabelle 11: Univariate logistische Regressionsanalyse zur Identifizierung von Risikofaktoren für ein Auftreten einer intrakraniellen Blutung während der Therapie mit extrakorporalem Unterstützungssystem. aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit, ASS: Acetylsalicylsäure, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

1: Niedrigster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)
2: Höchster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

Für die binär logistische Regressionsanalyse wurden die Variablen nach klinischen Erfahrungswerten und bereits existierender Literatur selektiert und daraufhin in die univariate Analyse eingeschlossen. Somit wurden die Parameter Alter, ein Schlaganfall in der Vorgeschichte, ein Diabetes mellitus als Vorerkrankung, die Dauer der VA-ECMO-Therapie, der Einsatz eines Nierenersatzverfahrens während des Intensivaufenthalts, die Medikation mit einer dualen Plättchenhemmung (Acetylsalicylsäure und P2Y12-Hemmer), das höchste Bilirubin, die niedrigste Thrombozytenzahl, die niedrigste Fibrinogenkonzentration, die höchste aPTT und das höchste Serumlaktat während der ECMO-Therapie und falls zutreffend vor Diagnose der Hirnblutung ausgewertet (Tabelle 11).

Variablen mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurden in das multivariate Modell aufgenommen. Hierzu zählten die Thrombozytenzahl ($p=0,03$), die Fibrinogenkonzentration ($p=0,01$) und das Serumlaktat ($p=0,05$).

Als unabhängige Risikofaktoren für ein Auftreten einer intrakraniellen Blutung konnten in der multivariaten Analyse eine erniedrigte Thrombozytenzahl (pro 100 G/L) (Odds Ratio 0,41; 95% KI 0,17-0,99; $p=0,05$) und eine erniedrigte Fibrinogenkonzentration (pro 100 mg/dl) (Odds Ratio 0,70; 95% KI 0,52-0,95; $p=0,02$) identifiziert werden (Tabelle 12).

| Variable | OR [95% KI] | p-Wert |
|---|-------------------|--------|
| <i>Multivariate Analyse</i> | | |
| Alter (pro Jahr) | - | - |
| Schlaganfall in der Vorgeschichte | - | - |
| Diabetes mellitus | - | - |
| Dauer der ECMO-Therapie (pro Tag) | - | - |
| Nierenersatzverfahren während des Intensivaufenthalts | - | - |
| Duale Plättchenhemmung (ASS + P2Y12-Hemmer) | - | - |
| Bilirubin ² (pro 10 mg/dl) | - | - |
| Thrombozyten ¹ (pro 100 G/L) | 0,41 [0,17; 0,99] | 0,05 |
| Fibrinogen ¹ (pro 100 mg/dl) | 0,70 [0,52; 0,95] | 0,02 |
| aPTT ² (pro min) | - | - |
| Laktat ² (pro mmol/L) | 1,04 [0,98; 1,10] | 0,20 |

Tabelle 12: Multivariate logistische Regressionsanalyse zur Identifizierung von Risikofaktoren für ein Auftreten einer intrakraniellen Blutung während der Therapie mit extrakorporalem Unterstützungssystem. aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit, ASS: Acetylsalicylsäure, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, KI: Konfidenzintervall, OR: Odds Ratio

1: Niedrigster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

2: Höchster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

4. Diskussion

In der hier dargestellten retrospektiven Kohortenstudie konnten 224 Patienten, die zwischen Januar 2016 und März 2020 auf der kardiologischen Intensivstation des Klinikums der Universität München mit einer VA-ECMO behandelt wurden, eingeschlossen werden. 36 der eingeschlossenen Patienten entwickelten eine intrakranielle Blutung und wurden der ICH-Kohorte zugeordnet, die übrigen 188 Patienten bildeten die Nicht-ICH-Kohorte und somit die Vergleichsgruppe.

4.1. Hauptaussagen dieser Arbeit

Die Erkenntnisse dieser Arbeit können in den folgenden Hauptaussagen zusammengefasst werden:

1. Eine intrakranielle Blutung während der VA-ECMO-Therapie war eine häufige Komplikation und trat in 16% der Fälle auf.
2. Das Auftreten einer Hirnblutung war mit einem Trend zu einer erhöhten Krankenhaus-Mortalität (72% vs. 55%, $p=0,07$) vergesellschaftet.
3. Die Mortalitätsrate in der ICH-Kohorte war nach vier Jahren signifikant höher (91% vs. 67%, $p=0,04$).
4. Es konnte eine signifikant höhere Rate an sehr schlechten neurologischen Behandlungsergebnissen (CPC 4 und 5) in der Gruppe der Patienten mit ICH festgestellt werden (81% vs. 63%, $p=0,04$).
5. Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer ICH während der Therapie mit einer VA-ECMO konnten eine erniedrigte Thrombozytenzahl und eine verringerte Fibrinogenkonzentration identifiziert werden.

4.2. Inzidenz

In dieser Arbeit konnte eine kumulative Inzidenz der intrakraniellen Blutungen während der Therapie mit einer VA-ECMO von 16% festgestellt werden. Dies liegt im Bereich der bereits durch andere Studien berichteten Inzidenzen von 2% bis 21% (Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017; Hunsicker et al., 2021; Kasirajan et al., 1999; Le Guennec et al., 2018; Lockie et al., 2017; Lorusso et al., 2016; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; Luyt et al., 2016; Malfertheiner et al., 2020; Nasr & Rabinstein, 2015; Omar et al., 2016; Prinz et al., 2021).

Die großen Registerstudien von Lorusso et al. (2016) und Nasr und Rabinstein (2015) berichteten von einer deutlich niedrigeren Auftretenswahrscheinlichkeit von 1,8% bzw. 3,6%. Dies könnte durch das retrospektive Studiendesign und eine damit verbundene Unterschätzung der tatsächlichen Fälle bedingt sein, da beispielsweise eine eindeutige Codierung in die *International Statistical Classification of Diseases* nötig war und somit eine unvollständige oder fehlende Meldung stattgefunden haben könnte. Eine genaue Beschreibung des neurologischen Monitorings und der durchgeführten Diagnostik fehlt bei diesen Arbeiten, sodass diese Daten nur schlecht mit spezifischen Fragestellungen verglichen werden können.

Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al. (2017) fanden in ihrer Studie eine höhere Inzidenz (21%) als in der vorliegenden Arbeit. Dies könnte durch die liberale Indikationsstellung zu einem Schädel-CT bedingt sein. So wurde zusätzlich zu den Patienten mit neurologischen Auffälligkeiten bei allen, die ein CT einer anderen Körperregion erhielten, eine Bildgebung des Kopfes durchgeführt. Somit konnten auch klinisch asymptomatische Blutungen entdeckt werden. In einer anderen Arbeit konnte zudem aufgezeigt werden, dass 24% aller Patienten mit einer intrakraniellen Pathologie klinisch keine neurologischen Ausfälle zeigten (Lidegran et al., 2007). Daher könnte die wahre Häufigkeit an Hirnblutungen während VA-ECMO Therapie höher liegen als die hier berichteten 16%.

Die Therapie mit einer VA-ECMO ist zudem ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer schweren Blutung im kardiogenen Schock (Freund et al., 2020). Zusammenfassend lässt sich somit festhalten, dass intrakranielle Blutungen insgesamt eine häufige Komplikation während der Behandlung mittels VA-ECMO sind.

4.3. Mortalität

In den letzten 25 Jahren wurden Mortalitätsraten von bis zu 90% bei Vorliegen einer intrakraniellen Blutung während ECMO-Therapie berichtet (Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017; Hunsicker et al., 2021; Kasirajan et al., 1999; Laimoud & Ahmed, 2020; Le Guennec et al., 2018; Lorusso et al., 2016; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; Omar et al., 2016). In der hier durchgeführten

Arbeit lag die Krankenhaus-Mortalität bei 72% und die 30-Tage-Mortalitätsrate bei 69%.

Lorusso et al. (2016) fanden in ihrer Arbeit aus dem ELSO-Register zu neurologischen Komplikationen während VA-ECMO-Therapie eine deutlich höhere Krankenhaus-Mortalität (89%). Dies könnte durch den niedrigeren MAP vor Beginn der ECMO-Therapie bedingt sein (59 [46; 73] mmHg vs. 98 ± 15 mmHg in dieser Arbeit), da ein erniedrigter systolischer Blutdruck in einer Subanalyse der SHOCK-Studie als Risikofaktor für eine erhöhte Sterblichkeit im kardiogenen Schock identifiziert wurde (Sleeper et al., 2010). Auch die multizentrische Studie von Lüsebrink, Zimmer, et al. (2022), in welche die Daten der hier vorliegenden Arbeit einfließen, fand einen niedrigeren MAP während der Behandlung auf der Intensivstation (82 [57; 98] mmHg vs. 98 ± 15 mmHg in dieser Arbeit). Ein erhöhtes Kreatinin als Zeichen eines Nierenversagens war sowohl in den Subanalysen der SHOCK-, als auch der IABP-SHOCK-II Studie mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Pöss et al., 2017; Sleeper et al., 2010). Kasirajan et al. (1999) beobachteten die höchste bis jetzt berichtete Mortalität von 92%. Neben einem niedrigeren MAP (80 ± 11 mmHg vs. 98 ± 15 mmHg), der allerdings vor Beginn der ECMO-Therapie dokumentiert wurde, wiesen die Patienten auch ein deutlich höheres Kreatinin währenddessen ($3,2 \pm 1,0$ mg/dl vs. $2,0 [1,3; 2,9]$ mg/dl in dieser Arbeit) auf. Auch Le Guennec et al. (2018) fanden eine Krankenhaus-Sterblichkeit von 90%. 40% der ICH-Patienten dieser Studie waren jedoch herzchirurgische Fälle, was einen Vergleich mit rein internistischen Kohorten erschwert. Des Weiteren postulierten Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al. (2017) in ihrer Arbeit an einer gemischten ECMO-Kohorte, dass eine erhöhte Mortalität durch ein Selektionsbias entstehen könnte, da bei Patienten mit einer intrakraniellen Blutung eher die Entscheidung zu einer Therapielimitierung getroffen werden könnte (hier in 42% der Fälle in der ICH-Kohorte bei einer 30-Tages-Mortalität von 81%).

Eine deutlich niedrigere Krankenhaus-Mortalität bei Vorliegen einer ICH (46%) stellten Malfertheiner et al. (2020) in ihrer Arbeit an 190 VA-ECMO-Fällen fest. Eine Erklärung hierfür könnte eine verringerte Morbidität der Patienten sein. Diese hatten einen niedrigeren SOFA-Score (10 [10; 11] vs. 13 ± 3 in dieser Studie) und ein geringeres maximales Laktat ($4,0 [2,8; 7,1]$ mmol/L vs. $12,8 [10,4; 17,9]$ mmol/L) als in der vorliegenden Arbeit. Ein erhöhtes

Serumlaktat konnte zudem in der CardShock-Studie als unabhängiger Risikofaktor für ein Versterben im kardiogenen Schock identifiziert werden (Harjola et al., 2015). Ebenso konnte eine niedrigere 30-Tage-Sterblichkeit in den Arbeiten von Arachchillage et al. (2018) (35%) und Lockie et al. (2017) (32%) festgestellt werden. Beide Studien untersuchten ausschließlich die Behandlung mittels VV-ECMO. Zudem waren die Patienten jünger als das Kollektiv der hier diskutierten Arbeit (49 ± 13 Jahre bei Arachchillage et al. (2018), $44 [34;55]$ Jahre bei Lockie et al. (2017) vs. 54 ± 16 Jahre in dieser Arbeit). Ein höheres Alter war ebenso in den Subanalysen von Sleeper et al. (2010) und Pöss et al. (2017) mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet. Ebenfalls zeigte sich eine verringerte Morbidität bei dem Kollektiv von Lockie et al. (2017). Die Patienten hatten einen niedrigeren SOFA-Score ($7 [4;11]$ vs. 13 ± 3 in dieser Studie) und ein geringeres maximales Serumlaktat ($1,9 [1,5; 4,8]$ mmol/L vs. $12,8 [10,4; 17;9]$ mmol/L in der vorliegenden Arbeit). Des Weiteren wurde in diesen Studien (Arachchillage et al., 2018; Lockie et al., 2017; Malfertheiner et al., 2020) routinemäßig ein Schädel-CT innerhalb der ersten 1-2 Tage nach ECMO-Implantation durchgeführt. Somit konnten auch kleinere, klinisch asymptotische Blutungen entdeckt werden, die vermeintlich eine geringere Auswirkung auf die Mortalität der Patienten haben könnten.

In der hier durchgeführten Arbeit konnte eine Tendenz zu einem geringerem intrahospitalen Überleben bei den Patienten mit ICH im Vergleich zu denen ohne festgestellt werden ($p=0,07$). Ein statistisch nicht-signifikantes Ergebnis konnte in den Studien von Omar et al. (2016), Lockie et al. (2017) und Malfertheiner et al. (2020) detektiert werden. Ursache hierfür könnte die zu geringe Zahl an eingeschlossenen Patienten sein. Lockie et al. (2017) sowie Malfertheiner et al. (2020) postulierten in ihrer Arbeit, dass die frühe Diagnose und die damit an ihrem Zentrum starke Einschränkung der Antikoagulation ursächlich für den nicht detektierten Mortalitätsunterschied ($p=0,151$ bzw. $p=0,205$) sein könnte. In einer neurochirurgischen Arbeit konnte an 24 ECMO-Patienten mit einer großen ICB zudem gezeigt werden, dass eine Normalisierung der Blutgerinnung (Stoppen der Antikoagulation und Gabe von Prothrombinkomplex-Konzentraten) innerhalb von 12 Stunden nach Diagnose der Blutung mit einer signifikant niedrigeren Mortalität assoziiert ist (13% vs. 78%, $p=0,001$) (Prinz et al., 2021). Außerdem waren die Überlebensraten in den beiden Arbeiten deutlich höher als in der hier

diskutierten Arbeit, sodass hierdurch fehlende Unterschiede im Überleben zwischen ICH- und Nicht-ICH-Patienten bedingt sein könnten (z. Bsp. durch routinemäßige CTs, siehe oben). In vielen anderen, darunter großen multizentrischen Studien (Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017; Hunsicker et al., 2021; Kasirajan et al., 1999; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022; Nasr & Rabinstein, 2015; Prinz et al., 2021) konnte allesamt eine signifikant erhöhte Mortalität bei den Patienten mit ICH festgestellt werden. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse dieser Studien die Realität eher abbilden und der grenzwertig nicht-signifikante Überlebensunterschied in der vorliegenden Arbeit durch eine zu geringe Stichprobengröße bedingt ist. In der multizentrischen Studie von Lüsebrink, Zimmer, et al. (2022), in die Daten dieser Arbeit einfließen, bestand ein signifikanter Mortalitätsunterschied (Krankenhaus-Mortalität 81% vs. 63%, $p=0,002$; 1-Monats-Mortalität 86% vs. 64%, $p<0,001$).

In einem Nachverfolgungszeitraum von vier Jahren zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den Mortalitätsraten von Patienten mit und ohne intrakranieller Blutung ($p=0,04$). Dies könnte anzeigen, dass diese Komplikation auch viele Jahre nach der Diagnose durch folgende Komorbiditäten und neurologische Einschränkungen einen schwerwiegenderen Einfluss auf den weiteren klinischen Verlauf der Patienten haben könnte als bei Patienten ohne Hirnblutung. In der Arbeit von Laimoud und Ahmed (2020) konnte beispielsweise der einzig überlebende VA-ECMO-Patient mit ICH nur mit Tracheostoma und dialysepflichtig aus dem Krankenhaus entlassen werden. Zudem zeigten etwa zwei Drittel aller VA-ECMO Patienten in einer kleinen Studie zu neurologischen Behandlungsergebnissen ohne Betrachtung von Blutungskomplikationen nach einem medianen Nachverfolgungszeitraum von 9 Jahren eine zerebrovaskuläre Läsion in einer Bildgebung des Schädels (von Bahr et al., 2018). Diese beiden Studien unterstreichen die langfristige Beeinträchtigung der überlebenden ECMO-Patienten, die möglicherweise zu einer erhöhten Mortalität beitragen. Eine Metaanalyse zu Langzeit-Behandlungsergebnissen nach ICB ohne ECMO-Therapie konnte eine 1-Jahres Überlebensrate von 46% und eine 5-Jahresüberlebensrate von 29% zeigen (Poon et al., 2014). Dies verdeutlicht, dass eine Hirnblutung bereits ohne begleitenden kardiogenen Schock eine hohe Mortalität im Langzeitverlauf hat, die durch eine VA-ECMO-Therapie noch weiter

verschlechtert werden könnte. Dies war die erste Studie zu VA-ECMO-assoziierten ICHs, soweit zum aktuellen Zeitpunkt bekannt, welche einen Nachverfolgungszeitraum von vier Jahren erreichte.

4.4. Neurologische Behandlungsergebnisse

In der hier vorliegenden Arbeit unterschieden sich die neurologischen Behandlungsergebnisse im Kollektiv (CPC1-4) der am Ende der Intensivtherapie überlebenden Patienten mit und ohne Hirnblutung nicht signifikant ($p=0,36$). Bei Bewertung dieses Ergebnisses muss allerdings beachtet werden, dass nur 10 Patienten mit ICH die Intensivtherapie überlebten und valide Aussagen an diesem kleinen Kollektiv nicht getroffen werden können.

Es erlitten jedoch signifikant mehr Patienten mit einer Hirnblutung während der VA-ECMO-Therapie in der hier diskutierten Arbeit ein sehr schlechtes neurologisches Behandlungsergebnis (CPC 4 und 5) ($p=0,04$). Auch in der Studie von Nasr und Rabinstein (2015) konnte gezeigt werden, dass signifikant mehr Patienten mit intrakranieller Blutung aus dem Krankenhaus in eine Langzeit-Einrichtung, welche als Surrogat für eine schwere Beeinträchtigung und die fehlende Fähigkeit zu einem selbstständigem Leben (vergleichbar mit einem CPC 3 oder 4) angesehen werden kann, entlassen wurden.

Lockie et al. (2017) und Fletcher-Sandersjö, Thelin, et al. (2017) beobachteten hingegen, dass die Mehrzahl der Überlebenden einer intrakraniellen Blutung maximal eine moderate Behinderung am Ende der Behandlung aufwiesen (92% bzw. 59%). Im Vergleich dazu konnten 15% der überlebenden Patienten aus dieser Arbeit ohne Hirnblutung und kein Patient mit ICH ein normales Leben (CPC 1) am Ende der Intensivtherapie führen. Dieser numerische Unterschied war ebenfalls statistisch nicht signifikant ($p=0,183$). Eine mögliche Ursache hierfür ist, dass routinemäßig durchgeführte Schädel-CT-Untersuchungen (Lockie et al., 2017) bzw. eine zusätzliche Bildgebung des Kopfes bei einer radiologischen Untersuchung einer anderen Körperregion (Fletcher-Sandersjö, Thelin, et al., 2017) asymptomatische Hirnblutungen erkennen können. Diese haben möglicherweise neben einem geringeren Effekt auf die Mortalität (siehe Kapitel 4.3) auch weniger Auswirkungen auf die neurologischen Behandlungsergebnisse der VA-ECMO-Patienten.

Insgesamt ist eine intrakranielle Blutung eine schwerwiegende Komplikation, die mit sehr schlechten neurologischen Behandlungsergebnissen – auch ohne einen schweren kardiogenen Schock mit VA-ECMO Therapie - assoziiert ist. Auch die nicht-verstorbenen Patienten könnten von einer Hirnblutung längerfristig beeinträchtigt werden. Eine Validierung in größeren Studien ist jedoch für belastbare Aussagen notwendig.

4.5. Risikofaktoren

In dieser Studie konnten eine erniedrigte Thrombozytenzahl und eine verringerte Fibrinogenkonzentration als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer intrakraniellen Blutung während VA-ECMO-Therapie identifiziert werden.

4.5.1. Thrombozytenzahl

Eine Thrombozytopenie konnte außer in der hier vorliegenden Arbeit auch in anderen Studien als unabhängiger Risikofaktor für eine ICH während der VA-ECMO-Therapie identifiziert werden (Arachchilage et al., 2018; Doymaz et al., 2015; Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al., 2017; Hunsicker et al., 2021; Kasirajan et al., 1999; Le Guennec et al., 2018; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022).

Auf Grund der Scherkräfte, die durch die ECMO-Pumpe verursacht werden, entsteht eine erworbene Dysfunktion der Thrombozyten und folglich eine verringerte Zahl an Blutplättchen (Thomas et al., 2018). Der molekulare Mechanismus hierfür könnte auf einer reduzierten Anzahl an Oberflächenrezeptoren Glykoprotein Iba und Glykoprotein VI beruhen (Lukito et al., 2016). Ersterer ermöglicht eine Anhaftung der Blutplättchen an den von-Willebrand-Faktor und somit an das durch die Verletzung freigesetzte Kollagen, Letzterer bindet direkt an Kollagen. Demnach spielen sie eine entscheidende Rolle bei der Adhäsion der Thrombozyten an eine Endothelverletzung zu Beginn der primären Hämostase. Durch fehlende Bildung des Thrombozytenaggregats kann daher keine ausreichende Blutstillung erfolgen. Somit entsteht bei zu wenigen oder fehlerhaften Blutplättchen ein erhöhtes Blutungsrisiko (Pape et al., 2014; Thomas et al., 2018). In vitro konnte dieser Verlust an Rezeptoren je nach Stärke der

Scherkräfte nach 50-500 ms detektiert werden (Chen et al., 2015). In einer kleinen Studie an Neugeborenen konnte eine Reduktion der Thrombozytenzahl und -funktion bereits 15 min nach Implantation der ECMO beobachtet werden (Robinson et al., 1993).

Eine Thrombozytopenie ist durch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ein beeinflussbarer Risikofaktor. Inwieweit diese die Zahl an Blutplättchen längerfristig erhöhen können, ist weiterhin unklar. Robinson et al. (1993) beobachteten in ihrer Arbeit an einem sehr kleinen Kollektiv von 10 Neugeborenen, dass die Thrombozytenzahl nach einer Stunde wieder auf das Prätransfusionsniveau abfiel. Allerdings ist die Vergleichbarkeit auf Grund des sehr speziellen Kollektivs dieser Studie reduziert. Des Weiteren könnte das Risiko für eine Transfusions-assoziierte Thrombose steigen. Vor allem Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt haben bei frühzeitigem Absetzen ihrer antithrombozytären Medikation und somit auch bei einer Transfusion von Blutplättchen ein erhöhtes Risiko, eine Stent-Thrombose mit damit einhergehender hoher Mortalität zu entwickeln (Iakovou et al., 2005). Bei Patienten mit anderen Ursachen des kardiogenen Schocks könnte die Gabe jedoch mit höherer Sicherheit möglich sein (Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022).

Der von Thomas et al. (2018) in ihrem Übersichtsartikel zu Blutungs- und thrombembolischen Komplikationen während ECMO-Therapie vorgeschlagene Zielbereich der Plättchenzahl liegt bei > 100 G/L bzw. > 150 G/L bei einer Disposition für Blutungen. Auch in der retrospektiven Kohortenstudie zu neurologischen Komplikationen bei Erwachsenen während VA-ECMO-Behandlung von Le Guennec et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass eine Thrombozytenzahl < 100 G/L mit dem Auftreten einer ICH assoziiert ist. Fletcher-Sandersjö, Bartek, et al. (2017) transfundierten in ihrer Studie zu Prädiktoren einer ICH, während ECMO-Therapie Thrombozytenkonzentrate bei einer Plättchenzahl von unter 25-30 G/L. Inwiefern dieses Vorgehen das Risiko für die Entstehung einer intrakraniellen Blutung minimiert, ist weiterhin unzureichend verstanden. Eine zu liberale Thrombozytensubstitution wird durch den Mangel an Thrombozytenkonzentraten bei abnehmendem Spenderaufkommen von vornherein stark eingeschränkt. Zur abschließenden Klärung dieser Frage werden randomisierte, kontrollierte Studien benötigt, die aber höchstwahrscheinlich nie durchgeführt werden können. Außerdem sollten

Möglichkeiten zur frühen Identifizierung von Gerinnungsstörungen (inklusive der Thrombozytenfunktion) und eine ausgedehnte Nutzung von entsprechenden Testverfahren wie beispielsweise eine Testung der Reaktivität der Thrombozyten auf die Gabe einer dualen Plättchenhemmung (Sibbing et al., 2019) in zukünftigen Arbeiten diskutiert werden. Aufgrund der geschilderten Nachteile der Thrombozytengabe, stellt die Fibrinogensubstitution eine vielversprechendere Alternative dar.

4.5.2. Fibrinogen

Auch eine verringerte Fibrinogenkonzentration als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer ICH während der ECMO-Therapie konnte bereits ermittelt werden (Doymaz et al., 2015; Lockie et al., 2017; Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022).

Durch die dauerhafte Thrombinbildung, ausgelöst durch den ständigen Kontakt mit Fremdoberflächen während eines extrakorporalen Kreislaufs, und dem daraus resultierenden Fibrinogenverbrauch, kann dessen Konzentration im Plasma sinken (Thomas et al., 2018). Fibrinogen spielt nicht nur eine wichtige Rolle bei der Bildung des Thrombozytenaggregats, sondern ist auch ein entscheidender Gerinnungsfaktor während der Fibrinbildung am Ende der sekundären Hämostase (Pape et al., 2014). Hierdurch könnte ein erhöhtes Blutungsrisiko bedingt sein.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine klaren Empfehlungen, wann eine Gabe von Fibrinogenkonzentraten während der VA-ECMO-Therapie sinnvoll ist. Ranucci et al. (2016) nutzten in ihrer Arbeit zur Gerinnungstestung an 31 post-Kardiotomie-ECMO-Patienten einen Zielbereich der Plasmakonzentration von > 150 mg/dl. Bei aktiven Blutungen oder einem relevanten Verdacht hierfür sollte der angestrebte Zielbereich laut eines Übersichtsartikels erhöht werden (> 200 mg/dl) (Thomas et al., 2018). Des Weiteren könnte die Erhöhung der Fibrinogenkonzentration auch nach akuter PCI mit geringeren Bedenken als bei einer Transfusion von Thrombozyten möglich sein (Lüsebrink, Zimmer, et al., 2022). Es bleibt allerdings weiterhin fraglich, ob dieses Vorgehen das Auftreten von intrakraniellen Blutungen verhindern kann.

Ferner könnte die Gabe von Fibrinogen mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Thromben einhergehen (Bilecen et al., 2017). Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien könnten Aufschluss über die Sicherheit und Effektivität der Gabe von Fibrinogenkonzentraten während der Therapie mit einer VA-ECMO geben, bleiben aber aufgrund des schwierigen Patientenkollektivs unwahrscheinlich. Beobachtungsstudien, die klinikinterne Standards zur Fibrinogensubstitution bei VA-ECMO Patienten im kardiogenen Schock prospektiv untersuchen, sind eher realistisch.

4.6. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass eine ICH eine schwerwiegende Komplikation während VA-ECMO-Therapie ist. Eine engmaschige neurologische Überwachung scheint für eine möglichst frühzeitige Entdeckung dieser Blutung essenziell zu sein. Neue Ansätze zur Detektion von neurovaskulären Ereignissen bei tief sedierten Patienten sollten ebenso wie der Nutzen einer routinemäßig durchgeführten CT-Untersuchung des Schädels in zukünftigen Beobachtungsstudien untersucht werden. Hierzu könnten u.a. Nahinfrarot-Spektroskopien, Elektroenzephalogramme, evozierte Potentiale, transkranielle Doppler-untersuchungen oder Serum-Biomarker wie z.B. die Neuronenspezifische Enolase zählen (Cvetkovic et al., 2021).

Somit könnten Hirnblutungen zeitnah entdeckt und nötige Maßnahmen zur Reduzierung einer möglichen Progression ergriffen werden. Hierzu gehören neben einer Anpassung der antithrombozytären Medikation und der Antikoagulation auch das Überdenken des Transfusionsregimes. Ob diese Interventionen die Mortalität senken oder die neurologischen Behandlungsergebnisse verbessern können, bleibt unklar. Durch die in dieser Arbeit beobachteten beeinflussbaren Risikofaktoren (Thrombozyten und Fibrinogen) könnten sich neue Ansätze für interventionelle Studien ergeben, um die Effektivität und die Sicherheit der Modifizierung dieser durch beispielsweise Transfusionen zu untersuchen. Insgesamt werden speziell auf diese Fragestellungen konzipierte randomisierte, kontrollierte Studien benötigt, um abschließende Antworten geben zu können. Auf Grund der Schwere der Erkrankung bei VA-ECMO Patienten ist eine Durchführung solcher Studien

allerdings aus ethischen und organisatorischen Gründen äußerst schwierig, da die VA-ECMO Therapie im kardiogenen Schock an sich noch nicht evidenzbasiert ist. Außerdem ist beispielsweise eine doppelte Verblindung nicht möglich, was zu einer Verzerrung möglicher Ergebnisse führen kann. Zudem sollten zukünftige Arbeiten die molekularen Mechanismen hinter Koagulopathien und Thrombozytenfehlfunktionen, die durch mechanische Unterstützungssysteme induziert werden, analysieren.

Aktuell wird eine große randomisierte, prospektive, multizentrische Interventionsstudien durchgeführt, die den Nutzen und die Sicherheit der VA-ECMO-Therapie bei Infarkt assoziiertem kardiogenem Schock untersucht (Thiele et al., 2021). Diese betrachtet neben der 30-Tages-Mortalität als primären Endpunkt auch mögliche schwerwiegende Blutungskomplikationen. Somit könnte diese Arbeit auch Aufschluss über die Häufigkeit und Schwere von intrakraniellen Hämorrhagien geben. Die ebenfalls groß angelegte EURO-SHOCK Studie mit gleicher Fragestellung wurde wegen zu langsamer Rekrutierung vorzeitig beendet (Banning et al., 2021).

4.7. Limitationen dieser Arbeit

Auf Grund des retrospektiven Studiendesigns und der Patientenselektion dieser Arbeit, in der 224 VA-ECMO-Patienten untersucht wurden, ergeben sich einige Limitationen.

Zunächst ist die Reproduzierbarkeit und Reliabilität der Ergebnisse durch die kleine Stichprobengröße an aufgetretenen intrakraniellen Blutungen (n=36) reduziert. Des Weiteren ist die retrospektive Datenerhebung ein natürlicher Nachteil dieser Studie. Es erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung, sodass externe, nicht gemessene Einflussfaktoren oder noch unbekannte Risikofaktoren, die eine Auswirkung auf die Entstehung von Hirnblutungen während VA-ECMO-Therapie haben könnten, die Ergebnisse verzerren können. Zudem kann durch die Auswahl der Variablen für die logistische Regressionsanalyse ein Selektions-Bias nicht ausgeschlossen werden. Mit dem monozentrischen Ansatz der Studie fehlt zusätzlich die externe Validität auf Grund der möglicherweise nicht repräsentativen Stichprobe für die Grundgesamtheit an Patienten, die mit einer VA-ECMO behandelt wurden.

Es kann zudem nicht sicher ausgeschlossen werden, dass einzelne Patienten mit intrakranieller Blutung an einer unentdeckten Gerinnungsstörung litten und ihr Blutungsrisiko aus diesem Grund erhöht war. Hierzu könnte beispielsweise ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom, welches gehäuft bei VA-ECMO-Behandlung aufzutreten scheint, zählen (Heilmann et al., 2012).

Hinzu kommt, dass möglicherweise einige Patienten bereits vor Beginn der VA-ECMO-Therapie eine Hirnblutung entwickelt hatten, die durch die nicht standardmäßig durchgeführte Bildgebung bei Aufnahme unentdeckt blieb. Außerdem wurden nur klinisch auffällige Patienten mit einer CT des Schädels untersucht, sodass klinisch asymptomatische Patienten nicht detektiert wurden.

5. Anhang

| | |
|--|--|
| Demografie | GFR ¹ (ml/min) |
| Alter (Jahre) | Bilirubin ² (mg/dl) |
| Männliches Geschlecht | GOT ² (U/L) |
| Body mass index (kg/m ²) | GPT ² (U/L) |
| Morbidität bei Aufnahme | Gamma-GT ² (U/L) |
| Schlaganfall in der Vorgeschichte | Hb ¹ (g/dl) |
| Bluthochdruck | Leukozyten ² (G/L) |
| Diabetes mellitus | CRP ² (mg/dl) |
| Chronische Niereninsuffizienz | Thrombozyten ¹ (G/L) |
| Behandlungsergebnisse während des Intensivaufenthalts | Fibrinogen ¹ (mg/dl) |
| SAPS II Score vor Kanülierung | aPTT ² (s) |
| SOFA Score vor Kanülierung | INR ² |
| ECMO Indikation | Laktat ² (mmol/L) |
| Kanülierungstechnik | Behandlungsergebnisse der ECMO-Therapie |
| Dauer der ECMO-Therapie (Stunden) | Krankenhaus-Mortalität |
| Dauer der Intensivtherapie (Tage) | 30-Tage-Mortalität |
| IABP | 12-Monats-Mortalität |
| Impella | 4-Jahres-Mortalität |
| Nierenersatzverfahren | Nachverfolgungszeitraum (Tage) |
| Mittlerer arterieller Druck ¹ (mmHg) | CPC zum Ende der Intensivtherapie |
| Vasopressoren | Charakteristika der intrakraniellen Blutung |
| Antithrombozytäre Medikation (ASS) | Durchführung einer CT-Untersuchung |
| Duale Plättchenhemmung (ASS + P2Y12-Hemmer) | Diagnose intrakranielle Blutung |
| Gasaustausch während der ECMO-Therapie | Dauer der ECMO-Therapie vor Diagnose (Stunden) |
| pH ¹ | Chirurgische Therapie der ICH |
| Arterieller PaCO ₂ ² (mmHg) | Intraparenchymale Blutung |
| Arterieller PaO ₂ ¹ (mmHg) | Subarachnoidale Blutung |
| Laborwerte während ECMO-Therapie | Subdurale Blutung |
| Kreatinin ² (mg/dl) | Intraventrikuläre Blutung |

Tabelle 13: Erhobene Parameter der Studie. aPTT: aktivierte Thromboplastinzeit, ASS: Acetylsalicylsäure, CPC: Cerebral Performance Category, CRP: C-reaktives Protein, CT: Computertomographie, ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung, Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase, GFR: Glomeruläre Filtrationsrate, GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, Hb: Hämoglobin, IABP: Intraaortale Ballonpumpe, ICH: intrakranielle Hämorrhagie, INR: International Normalized Ratio, PaCO₂: arterieller Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, PaO₂: arterieller Sauerstoff-Partialdruck, SAPS: Simplified Acute Physiology Score, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment. 1: Niedrigster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend) 2: Höchster Wert während ECMO-Therapie und vor Diagnose der intrakraniellen Blutung (falls zutreffend)

6. Literaturverzeichnis

- Arachchillage, D. R. J., Passariello, M., Laffan, M., Aw, T. C., Owen, L., Banya, W., . . . Ledot, S. (2018). Intracranial Hemorrhage and Early Mortality in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Respiratory Failure. *Semin Thromb Hemost*, *44*(3), 276-286. doi:10.1055/s-0038-1636840
- Ballabh, P. (2010). Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*, *67*(1), 1-8. doi:10.1203/PDR.0b013e3181c1b176
- Banning, A. S., Adriaenssens, T., Berry, C., Bogaerts, K., Erglis, A., Distelmaier, K., . . . Gershlick, A. H. (2021). Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with cardiogenic shock: rationale and design of the randomised, multicentre, open-label EURO SHOCK trial. *EuroIntervention*, *16*(15), e1227-e1236. doi:10.4244/eij-d-20-01076
- Baran, D. A., Grines, C. L., Bailey, S., Burkhoff, D., Hall, S. A., Henry, T. D., . . . Naidu, S. S. (2019). SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv*, *94*(1), 29-37. doi:10.1002/ccd.28329
- Bartlett, R. H., Gazzaniga, A. B., Fong, S. W., Jefferies, M. R., Roohk, H. V., & Haiduc, N. (1977). Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. Experience in 28 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *73*(3), 375-386.
- Becher, P. M., Schrage, B., Sinning, C. R., Schmack, B., Fluschnik, N., Schwarzl, M., . . . Westermann, D. (2018). Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiopulmonary Support. *Circulation*, *138*(20), 2298-2300. doi:10.1161/circulationaha.118.036691
- Bender, A., Rémi, J., Feddersen, B., & Fesl, G. M. (2018). *Kurzlehrbuch Neurologie* (3. Auflage). München: Elsevier.
- Bendszus, M., Jung, C., Hacke, W., & Unterberg, A. (2016). Intrakranielle arterielle Aneurysmen und Subarachnoidalblutungen. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (14. Auflage, pp. 283-300). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Berg, D. D., Bohula, E. A., van Diepen, S., Katz, J. N., Alviar, C. L., Baird-Zars, V. M., . . . Morrow, D. A. (2019). Epidemiology of Shock in Contemporary Cardiac Intensive Care Units. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, *12*(3), e005618. doi:10.1161/circoutcomes.119.005618
- Bilecen, S., de Groot, J. A., Kalkman, C. J., Spanjersberg, A. J., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Moons, K. G., & Nierich, A. P. (2017). Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama*, *317*(7), 738-747. doi:10.1001/jama.2016.21037
- Bösel, J., Orakcioglu, B., & Steiner, T. (2016). Spontane intrazerebrale Blutungen. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (14. Auflage, pp. 241-254). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Boulate, D., Luyt, C. E., Pozzi, M., Niculescu, M., Combes, A., Leprince, P., & Kirsch, M. (2013). Acute lung injury after mechanical circulatory support implantation in patients on extracorporeal life support: an unrecognized

- problem. *Eur J Cardiothorac Surg*, 44(3), 544-549; discussion 549-550. doi:10.1093/ejcts/ezt125
- Brain Resuscitation Clinical Trial I Study Group. (1986). A randomized clinical study of cardiopulmonary—cerebral resuscitation: Design, methods, and patient characteristics. *The American Journal of Emergency Medicine*, 4(1), 72-86. doi:[https://doi.org/10.1016/0735-6757\(86\)90255-X](https://doi.org/10.1016/0735-6757(86)90255-X)
- Brodie, D., & Bacchetta, M. (2011). Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*, 365(20), 1905-1914. doi:10.1056/NEJMct1103720
- Buckley, M. J., Leinbach, R. C., Kastor, J. A., Laird, J. D., Kantrowitz, A. R., Madras, P. N., . . . Austen, W. G. (1970). Hemodynamic evaluation of intra-aortic balloon pumping in man. *Circulation*, 41(5 Suppl), li130-136. doi:10.1161/01.cir.41.5s2.ii-130
- Burkhoff, D., Sayer, G., Doshi, D., & Uriel, N. (2015). Hemodynamics of Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*, 66(23), 2663-2674. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.017
- Chen, Z., Mondal, N. K., Ding, J., Gao, J., Griffith, B. P., & Wu, Z. J. (2015). Shear-induced platelet receptor shedding by non-physiological high shear stress with short exposure time: glycoprotein Iba and glycoprotein VI. *Thromb Res*, 135(4), 692-698. doi:10.1016/j.thromres.2015.01.030
- Cheng, R., Hachamovitch, R., Kittleson, M., Patel, J., Arabia, F., Moriguchi, J., . . . Azarbal, B. (2014). Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients. *Ann Thorac Surg*, 97(2), 610-616. doi:10.1016/j.athoracsur.2013.09.008
- Chioncel, O., Parissis, J., Mebazaa, A., Thiele, H., Desch, S., Bauersachs, J., . . . Seferovic, P. (2020). Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock - a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*, 22(8), 1315-1341. doi:10.1002/ejhf.1922
- Combes, A., Price, S., Slutsky, A. S., & Brodie, D. (2020). Temporary circulatory support for cardiogenic shock. *Lancet*, 396(10245), 199-212. doi:10.1016/s0140-6736(20)31047-3
- Cvetkovic, M., Chiarini, G., Belliato, M., Delnoij, T., Zanatta, P., Taccone, F. S., . . . Hoskote, A. (2021). International survey of neuromonitoring and neurodevelopmental outcome in children and adults supported on extracorporeal membrane oxygenation in Europe. *Perfusion*, 2676591211042563. doi:10.1177/02676591211042563
- De Backer, D., Biston, P., Devriendt, J., Madl, C., Chochrad, D., Aldecoa, C., . . . Vincent, J. L. (2010). Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*, 362(9), 779-789. doi:10.1056/NEJMoa0907118
- Doymaz, S., Zinger, M., & Sweberg, T. (2015). Risk factors associated with intracranial hemorrhage in neonates with persistent pulmonary hypertension on ECMO. *J Intensive Care*, 3(1), 6. doi:10.1186/s40560-015-0071-x
- Esper, S. A., Levy, J. H., Waters, J. H., & Welsby, I. J. (2014). Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg*, 118(4), 731-743. doi:10.1213/ane.0000000000000115
- Fletcher-Sandersjö, A., Bartek, J., Jr., Thelin, E. P., Eriksson, A., Elmi-Terander, A., Broman, M., & Bellander, B. M. (2017). Predictors of

- intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *J Intensive Care*, 5, 27. doi:10.1186/s40560-017-0223-2
- Fletcher-Sandersjöö, A., Thelin, E. P., Bartek, J., Jr., Elmi-Terander, A., Broman, M., & Bellander, B. M. (2017). Management of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An observational cohort study. *PLoS One*, 12(12), e0190365. doi:10.1371/journal.pone.0190365
- Freund, A., Jobs, A., Lurz, P., Feistritzer, H. J., de Waha-Thiele, S., Meyer-Saraei, R., . . . Desch, S. (2020). Frequency and Impact of Bleeding on Outcome in Patients With Cardiogenic Shock. *JACC Cardiovasc Interv*, 13(10), 1182-1193. doi:10.1016/j.jcin.2020.02.042
- Fuhrmann, J. T., Schmeisser, A., Schulze, M. R., Wunderlich, C., Schoen, S. P., Rauwolf, T., . . . Strasser, R. H. (2008). Levosimendan is superior to enoximone in refractory cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Crit Care Med*, 36(8), 2257-2266. doi:10.1097/CCM.0b013e3181809846
- García-García, C., Oliveras, T., El Ouaddi, N., Rueda, F., Serra, J., Labata, C., . . . Bayes-Genis, A. (2020). Short- and Long-Term Mortality Trends in STEMI-Cardiogenic Shock over Three Decades (1989-2018): The Ruti-STEMI-Shock Registry. *J Clin Med*, 9(8). doi:10.3390/jcm9082398
- Gibbon, J. H., Jr. (1954). Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37(3), 171-185; passim.
- Ginat, D., Massey, H. T., Bhatt, S., & Dogra, V. S. (2011). Imaging of mechanical cardiac assist devices. *J Clin Imaging Sci*, 1, 21. doi:10.4103/2156-7514.80373
- Goldberg, R. J., Spencer, F. A., Gore, J. M., Lessard, D., & Yarzebski, J. (2009). Thirty-year trends (1975 to 2005) in the magnitude of, management of, and hospital death rates associated with cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: a population-based perspective. *Circulation*, 119(9), 1211-1219. doi:10.1161/circulationaha.108.814947
- Guglin, M., Zucker, M. J., Bazan, V. M., Bozkurt, B., El Banayosy, A., Estep, J. D., . . . Pinney, S. P. (2019). Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 73(6), 698-716. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.038
- Ha, A. C. T., Bhatt, D. L., Rutka, J. T., Johnston, S. C., Mazer, C. D., & Verma, S. (2021). Intracranial Hemorrhage During Dual Antiplatelet Therapy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*, 78(13), 1372-1384. doi:10.1016/j.jacc.2021.07.048
- Harjola, V. P., Lassus, J., Sionis, A., Køber, L., Tarvasmäki, T., Spinar, J., . . . Mebazaa, A. (2015). Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail*, 17(5), 501-509. doi:10.1002/ejhf.260
- Heilmann, C., Geisen, U., Beyersdorf, F., Nakamura, L., Benk, C., Trummer, G., . . . Zieger, B. (2012). Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med*, 38(1), 62-68. doi:10.1007/s00134-011-2370-6
- Hemphill, J. C., 3rd, Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., . . . Woo, D. (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke

- Association. *Stroke*, 46(7), 2032-2060.
doi:10.1161/str.0000000000000069
- Hochman, J. S., Buller, C. E., Sleeper, L. A., Boland, J., Dzavik, V., Sanborn, T. A., . . . LeJemtel, T. (2000). Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol*, 36(3 Suppl A), 1063-1070. doi:10.1016/s0735-1097(00)00879-2
- Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G., Dzavik, V., Buller, C. E., Aylward, P., . . . White, H. D. (2006). Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Jama*, 295(21), 2511-2515. doi:10.1001/jama.295.21.2511
- Hochman, J. S., Sleeper, L. A., Webb, J. G., Sanborn, T. A., White, H. D., Talley, J. D., . . . LeJemtel, T. H. (1999). 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*, 341(9), 625-634. doi:10.1056/nejm199908263410901
- Hunsicker, O., Beck, L., Krannich, A., Finger, T., Prinz, V., Spies, C., . . . Menk, M. (2021). Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*, 49(2), e120-e129. doi:10.1097/ccm.0000000000004762
- Iakovou, I., Schmidt, T., Bonizzoni, E., Ge, L., Sangiorgi, G. M., Stankovic, G., . . . Colombo, A. (2005). Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama*, 293(17), 2126-2130. doi:10.1001/jama.293.17.2126
- Jentzer, J. C., van Diepen, S., Barsness, G. W., Henry, T. D., Menon, V., Rihal, C. S., . . . Baran, D. A. (2019). Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol*, 74(17), 2117-2128. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.077
- Kasirajan, V., Smedira, N. G., McCarthy, J. F., Casselman, F., Boparai, N., & McCarthy, P. M. (1999). Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15(4), 508-514. doi:10.1016/s1010-7940(99)00061-5
- Keebler, M. E., Haddad, E. V., Choi, C. W., McGrane, S., Zalawadiya, S., Schlendorf, K. H., . . . Lindenfeld, J. (2018). Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock. *JACC Heart Fail*, 6(6), 503-516. doi:10.1016/j.jchf.2017.11.017
- Kuramatsu, J. B., Gerner, S. T., Schellinger, P. D., Glahn, J., Endres, M., Sobesky, J., . . . Huttner, H. B. (2015). Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *Jama*, 313(8), 824-836. doi:10.1001/jama.2015.0846
- Laimoud, M., & Ahmed, W. (2020). Acute neurological complications in adult patients with cardiogenic shock on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Egypt Heart J*, 72(1), 26. doi:10.1186/s43044-020-00053-5
- Lamb, K. M., DiMuzio, P. J., Johnson, A., Batista, P., Moudgill, N., McCullough, M., . . . Cavarocchi, N. C. (2017). Arterial protocol including prophylactic distal perfusion catheter decreases limb ischemia complications in

- patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Vasc Surg*, 65(4), 1074-1079. doi:10.1016/j.jvs.2016.10.059
- Lauridsen, M. D., Rørth, R., Lindholm, M. G., Kjaergaard, J., Schmidt, M., Møller, J. E., . . . Fosbøl, E. L. (2020). Trends in first-time hospitalization, management, and short-term mortality in acute myocardial infarction-related cardiogenic shock from 2005 to 2017: A nationwide cohort study. *Am Heart J*, 229, 127-137. doi:10.1016/j.ahj.2020.08.012
- Le Guennec, L., Cholet, C., Huang, F., Schmidt, M., Bréchet, N., Hékimian, G., . . . Luyt, C. E. (2018). Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*, 8(1), 129. doi:10.1186/s13613-018-0475-6
- Levy, B., Clere-Jehl, R., Legras, A., Morichau-Beauchant, T., Leone, M., Frederique, G., . . . Vignon, P. (2018). Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 72(2), 173-182. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.051
- Lidegran, M. K., Mosskin, M., Ringertz, H. G., Frenckner, B. P., & Lindén, V. B. (2007). Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: Clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol*, 14(1), 62-71. doi:10.1016/j.acra.2006.10.004
- Lockie, C. J. A., Gillon, S. A., Barrett, N. A., Taylor, D., Mazumder, A., Paramesh, K., . . . Wyncoll, D. L. A. (2017). Severe Respiratory Failure, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Intracranial Hemorrhage. *Crit Care Med*, 45(10), 1642-1649. doi:10.1097/ccm.0000000000002579
- Lorusso, R., Barili, F., Mauro, M. D., Gelsomino, S., Parise, O., Rycus, P. T., . . . Thiagarajan, R. R. (2016). In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med*, 44(10), e964-972. doi:10.1097/ccm.0000000000001865
- Lorusso, R., Gelsomino, S., Parise, O., Di Mauro, M., Barili, F., Geskes, G., . . . Thiagarajan, R. R. (2017). Neurologic Injury in Adults Supported With Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Crit Care Med*, 45(8), 1389-1397. doi:10.1097/ccm.0000000000002502
- Lukito, P., Wong, A., Jing, J., Arthur, J. F., Marasco, S. F., Murphy, D. A., . . . Davis, A. K. (2016). Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Iba and glycoprotein VI. *J Thromb Haemost*, 14(11), 2253-2260. doi:10.1111/jth.13497
- Lüsebrink, E., Kellnar, A., Krieg, K., Binzenhöfer, L., Scherer, C., Zimmer, S., . . . Orban, M. (2022). Percutaneous Transvalvular Microaxial Flow Pump Support in Cardiology. *Circulation*, 145(16), 1254-1284. doi:10.1161/circulationaha.121.058229
- Lüsebrink, E., Kellnar, A., Scherer, C., Krieg, K., Orban, M., Petzold, T., . . . Orban, M. (2021). New challenges in cardiac intensive care units. *Clin Res Cardiol*. doi:10.1007/s00392-021-01869-0
- Lüsebrink, E., Orban, M., Kupka, D., Scherer, C., Hagl, C., Zimmer, S., . . . Orban, M. (2020). Prevention and treatment of pulmonary congestion in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock. *Eur Heart J*, 41(38), 3753-3761. doi:10.1093/eurheartj/ehaa547

- Lüsebrink, E., Zimmer, S., Schrage, B., Dabboura, S., Majunke, N., Scherer, C., . . . Orban, M. (2022). Intracranial haemorrhage in adult patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. doi:10.1093/ehjacc/zuac018
- Luyt, C. E., Bréchet, N., Demondion, P., Jovanovic, T., Hékimian, G., Lebreton, G., . . . Combes, A. (2016). Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*, 42(5), 897-907. doi:10.1007/s00134-016-4318-3
- Malfertheiner, M. V., Koch, A., Fisser, C., Millar, J. E., Maier, L. S., Zeman, F., . . . Müller, T. (2020). Incidence of early intra-cranial bleeding and ischaemia in adult veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation patients: a retrospective analysis of risk factors. *Perfusion*, 35(1_suppl), 8-17. doi:10.1177/0267659120907438
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., . . . Kathrine Skibelund, A. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 42(36), 3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- Mosier, J. M., Kelsey, M., Raz, Y., Gunnerson, K. J., Meyer, R., Hypes, C. D., . . . Spaite, D. W. (2015). Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care*, 19, 431. doi:10.1186/s13054-015-1155-7
- Naidu, S. S., Baran, D. A., Jentzer, J. C., Hollenberg, S. M., van Diepen, S., Basir, M. B., . . . Henry, T. D. (2022). SCAI SHOCK Stage Classification Expert Consensus Update: A Review and Incorporation of Validation Studies: This statement was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), American College of Emergency Physicians (ACEP), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Thoracic Surgeons (STS) in December 2021. *J Am Coll Cardiol*. doi:10.1016/j.jacc.2022.01.018
- Napp, L. C., Brehm, M., Kühn, C., Schäfer, A., & Bauersachs, J. (2015). Heart against veno-arterial ECMO: Competition visualized. *Int J Cardiol*, 187, 164-165. doi:10.1016/j.ijcard.2015.03.311
- Napp, L. C., Kühn, C., Hoepfer, M. M., Vogel-Claussen, J., Haverich, A., Schäfer, A., & Bauersachs, J. (2016). Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol*, 105(4), 283-296. doi:10.1007/s00392-015-0941-1
- Nasr, D. M., & Rabinstein, A. A. (2015). Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Neurol*, 11(4), 383-389. doi:10.3988/jcn.2015.11.4.383
- Omar, H. R., Mirsaedi, M., Mangar, D., & Camporesi, E. M. (2016). Duration of ECMO Is an Independent Predictor of Intracranial Hemorrhage Occurring During ECMO Support. *Asaio j*, 62(5), 634-636. doi:10.1097/mat.0000000000000368
- Osman, M., Syed, M., Patibandla, S., Sulaiman, S., Kheiri, B., Shah, M. K., . . . Patel, B. (2021). Fifteen-Year Trends in Incidence of Cardiogenic Shock Hospitalization and In-Hospital Mortality in the United States. *J Am Heart Assoc*, 10(15), e021061. doi:10.1161/jaha.121.021061

- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagel, S. (2014). *Physiologie* (7. Auflage): G. Thieme.
- Petersen, L. T., Riddersholm, S., Andersen, D. C., Polcwiartek, C., Lee, C. J., Lauridsen, M. D., . . . Kragholm, K. H. (2021). Temporal trends in patient characteristics, presumed causes, and outcomes following cardiogenic shock between 2005 and 2017: a Danish registry-based cohort study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, *10*(9), 1074-1083. doi:10.1093/ehjacc/zuab084
- Pinho, J., Costa, A. S., Araújo, J. M., Amorim, J. M., & Ferreira, C. (2019). Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci*, *398*, 54-66. doi:10.1016/j.jns.2019.01.013
- Poon, M. T., Fonville, A. F., & Al-Shahi Salman, R. (2014). Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*(6), 660-667. doi:10.1136/jnnp-2013-306476
- Pöss, J., Köster, J., Fuernau, G., Eitel, I., de Waha, S., Ouarrak, T., . . . Desch, S. (2017). Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, *69*(15), 1913-1920. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.027
- Prinz, V., Manekeller, L., Menk, M., Hecht, N., Weber-Carstens, S., Vajkoczy, P., & Finger, T. (2021). Clinical management and outcome of adult patients with extracorporeal life support device-associated intracerebral hemorrhage—a neurocritical perspective and grading. *Neurosurg Rev*, *44*(5), 2879-2888. doi:10.1007/s10143-020-01471-4
- Qureshi, A. I., Mendelow, A. D., & Hanley, D. F. (2009). Intracerebral haemorrhage. *Lancet*, *373*(9675), 1632-1644. doi:10.1016/s0140-6736(09)60371-8
- Ranucci, M., Baryshnikova, E., Cotza, M., Carboni, G., Isgrò, G., Carlucci, C., & Ballotta, A. (2016). Coagulation monitoring in postcardiotomy ECMO: conventional tests, point-of-care, or both? *Minerva Anesthesiol*, *82*(8), 858-866.
- Rao, P., Khalpey, Z., Smith, R., Burkhoff, D., & Kociol, R. D. (2018). Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. *Circ Heart Fail*, *11*(9), e004905. doi:10.1161/circheartfailure.118.004905
- Rathod, K. S., Koganti, S., Iqbal, M. B., Jain, A. K., Kalra, S. S., Astroulakis, Z., . . . Jones, D. A. (2018). Contemporary trends in cardiogenic shock: Incidence, intra-aortic balloon pump utilisation and outcomes from the London Heart Attack Group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, *7*(1), 16-27. doi:10.1177/2048872617741735
- Remy, K. E., Hall, M. W., Cholette, J., Juffermans, N. P., Nicol, K., Doctor, A., . . . Muszynski, J. A. (2018). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion*, *58*(3), 804-815. doi:10.1111/trf.14488
- Reynolds, H. R., & Hochman, J. S. (2008). Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. *Circulation*, *117*(5), 686-697. doi:10.1161/circulationaha.106.613596
- Robinson, T. M., Kickler, T. S., Walker, L. K., Ness, P., & Bell, W. (1993). Effect of extracorporeal membrane oxygenation on platelets in newborns. *Crit Care Med*, *21*(7), 1029-1034. doi:10.1097/00003246-199307000-00018
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., . . . Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular

- Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 76(25), 2982-3021.
doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010
- Rupprecht, L., Lunz, D., Philipp, A., Lubnow, M., & Schmid, C. (2015). Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation. *Heart Lung Vessel*, 7(4), 320-326.
- Sandhu, A., McCoy, L. A., Negi, S. I., Hameed, I., Atri, P., Al'Aref, S. J., . . . Bradley, S. M. (2015). Use of mechanical circulatory support in patients undergoing percutaneous coronary intervention: insights from the National Cardiovascular Data Registry. *Circulation*, 132(13), 1243-1251.
doi:10.1161/circulationaha.114.014451
- Sarwar, N., Gao, P., Seshasai, S. R., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., . . . Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*, 375(9733), 2215-2222.
doi:10.1016/s0140-6736(10)60484-9
- Scherer, C., Kupka, D., Stocker, T. J., Joskowiak, D., Scheuplein, H., Schönegger, C. M., . . . Orban, M. (2020). Isoflurane Sedation in Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment for Cardiogenic Shock-An Observational Propensity-Matched Study. *Crit Care Explor*, 2(3), e0086.
doi:10.1097/cce.0000000000000086
- Scherer, C., Lüsebrink, E., Kupka, D., Stocker, T. J., Stark, K., Kleeberger, J., . . . Orban, M. (2021). ADP-induced platelet reactivity and bleeding events in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Platelets*, 1-10. doi:10.1080/09537104.2021.1913577
- Scherer, C., Lüsebrink, E., Kupka, D., Stocker, T. J., Stark, K., Stremmel, C., . . . Orban, M. (2020). Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care. *J Clin Med*, 9(12). doi:10.3390/jcm9123803
- Schmidt, M., Hodgson, C., & Combes, A. (2015). Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care*, 19(1), 99. doi:10.1186/s13054-015-0806-z
- Schrage, B., Becher, P. M., Goßling, A., Savarese, G., Dabboura, S., Yan, I., . . . Westermann, D. (2021). Temporal trends in incidence, causes, use of mechanical circulatory support and mortality in cardiogenic shock. *ESC Heart Fail*, 8(2), 1295-1303. doi:10.1002/ehf2.13202
- Schrage, B., Dabboura, S., Yan, I., Hilal, R., Neumann, J. T., Sörensen, N. A., . . . Westermann, D. (2020). Application of the SCAI classification in a cohort of patients with cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv*, 96(3), E213-e219. doi:10.1002/ccd.28707
- Schrage, B., Ibrahim, K., Loehn, T., Werner, N., Sinning, J. M., Pappalardo, F., . . . Westermann, D. (2019). Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation*, 139(10), 1249-1258. doi:10.1161/circulationaha.118.036614
- Schünke, M., Schulte, E., & Schumacher, U. (2015). *Prometheus LernAtlas der Anatomie - Kopf, Hals und Neuroanatomie* (4. Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Seldinger, S. I. (1953). Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol*, 39(5), 368-376.
doi:10.3109/00016925309136722
- Sibbing, D., Aradi, D., Alexopoulos, D., Ten Berg, J., Bhatt, D. L., Bonello, L., . . . Angiolillo, D. J. (2019). Updated Expert Consensus Statement on

- Platelet Function and Genetic Testing for Guiding P2Y₁₂ Receptor Inhibitor Treatment in Percutaneous Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv*, 12(16), 1521-1537. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.034
- Sleeper, L. A., Reynolds, H. R., White, H. D., Webb, J. G., Dzavík, V., & Hochman, J. S. (2010). A severity scoring system for risk assessment of patients with cardiogenic shock: a report from the SHOCK Trial and Registry. *Am Heart J*, 160(3), 443-450. doi:10.1016/j.ahj.2010.06.024
- Staudinger, T. (2018). Extrakorporale Lungenersatzverfahren – was gibt es Neues, was kommt? *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 113(5), 401-408. doi:10.1007/s00063-016-0182-8
- Steiner, T., & Unterberg, A. (2021). Behandlung von spontanen intrazerebralen Blutungen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Abgerufen von www.dgn.org/leitlinien Zugriff am 06.09.2021
- Thiele, H., Akin, I., Sandri, M., Fuernau, G., de Waha, S., Meyer-Saraei, R., . . . Zeymer, U. (2017). PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med*, 377(25), 2419-2432. doi:10.1056/NEJMoa1710261
- Thiele, H., Allam, B., Chatellier, G., Schuler, G., & Lafont, A. (2010). Shock in acute myocardial infarction: the Cape Horn for trials? *Eur Heart J*, 31(15), 1828-1835. doi:10.1093/eurheartj/ehq220
- Thiele, H., Freund, A., Gimenez, M. R., de Waha-Thiele, S., Akin, I., Pöss, J., . . . Zeymer, U. (2021). Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock - Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. *Am Heart J*, 234, 1-11. doi:10.1016/j.ahj.2021.01.002
- Thiele, H., Ohman, E. M., de Waha-Thiele, S., Zeymer, U., & Desch, S. (2019). Management of cardiogenic shock complicating myocardial infarction: an update 2019. *Eur Heart J*, 40(32), 2671-2683. doi:10.1093/eurheartj/ehz363
- Thiele, H., Ohman, E. M., Desch, S., Eitel, I., & de Waha, S. (2015). Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J*, 36(20), 1223-1230. doi:10.1093/eurheartj/ehv051
- Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F. J., Ferenc, M., Olbrich, H. G., Hausleiter, J., . . . Werdan, K. (2012). Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med*, 367(14), 1287-1296. doi:10.1056/NEJMoa1208410
- Thomas, J., Kostousov, V., & Teruya, J. (2018). Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*, 44(1), 20-29. doi:10.1055/s-0037-1606179
- Udesen, N. J., Møller, J. E., Lindholm, M. G., Eiskjær, H., Schäfer, A., Werner, N., . . . Hassager, C. (2019). Rationale and design of DanGer shock: Danish-German cardiogenic shock trial. *Am Heart J*, 214, 60-68. doi:10.1016/j.ahj.2019.04.019
- Unterberg, A., & Kiening, K. L. (2016). Schädel- und Hirntraumen. In W. Hacke (Ed.), *Neurologie* (14. Auflage, pp. 667-684). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- van Diepen, S., Katz, J. N., Albert, N. M., Henry, T. D., Jacobs, A. K., Kapur, N. K., . . . Cohen, M. G. (2017). Contemporary Management of Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 136(16), e232-e268. doi:10.1161/cir.0000000000000525

- van Gijn, J., Kerr, R. S., & Rinkel, G. J. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*, 369(9558), 306-318. doi:10.1016/s0140-6736(07)60153-6
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., . . . Tsao, C. W. (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254-e743. doi:10.1161/cir.0000000000000950
- von Bahr, V., Kalzén, H., Hultman, J., Frenckner, B., Andersson, C., Mosskin, M., . . . Holzgraefe, B. (2018). Long-Term Cognitive Outcome and Brain Imaging in Adults After Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*, 46(5), e351-e358. doi:10.1097/ccm.0000000000002992
- Weinstein, R., Ess, K., Sirdar, B., Song, S., & Cutting, S. (2017). Primary Intraventricular Hemorrhage: Clinical Characteristics and Outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26(5), 995-999. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.11.114
- Werdan, K., Ruß, M., Boeken, U., Buerke, M., Briegel, J., Delle-Karth, G., . . . Zwißler, B. (2019). *Deutsch-österreichische S3 Leitlinie: Infarktbedingter kardiogener Schock - Diagnose, Monitoring und Therapie. AWMF-Leitlinien-Register Nr. 019/013*. Abgerufen von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/019-013l_S3_Infarktbedingter_kardiogener_Schock_2019-11.pdf Zugriff am 22.08.2020
- Willers, A., Swol, J., Buscher, H., McQuilten, Z., van Kuijk, S. M. J., Ten Cate, H., . . . Tonna, J. E. (2022). Longitudinal Trends in Bleeding Complications on Extracorporeal Life Support Over the Past Two Decades-Extracorporeal Life Support Organization Registry Analysis. *Crit Care Med*, 50(6), e569-e580. doi:10.1097/ccm.0000000000005466
- World Health Organization. (2021, 11. Juni). Cardiovascular diseases (CVDs). Abgerufen von [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) Zugriff am 28.10.2021
- Zapol, W. M., Snider, M. T., Hill, J. D., Fallat, R. J., Bartlett, R. H., Edmunds, L. H., . . . Miller, R. G., Jr. (1979). Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *Jama*, 242(20), 2193-2196. doi:10.1001/jama.242.20.2193
- Zeymer, U., Bueno, H., Granger, C. B., Hochman, J., Huber, K., Lettino, M., . . . Thiele, H. (2020). Acute Cardiovascular Care Association position statement for the diagnosis and treatment of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: A document of the Acute Cardiovascular Care Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 9(2), 183-197. doi:10.1177/2048872619894254

7. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Personen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Promotion unterstützt haben.

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Steffen Massberg für die Möglichkeit danken, meine Dissertation in der medizinischen Klinik I des LMU Klinikums zu absolvieren.

Ein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Martin Orban für die unermüdliche Unterstützung sowie die Vielzahl an wertvollen Hilfestellungen und Ratschlägen bei der Umsetzung dieser Arbeit. Vielen Dank für die ausgezeichnete Betreuung!

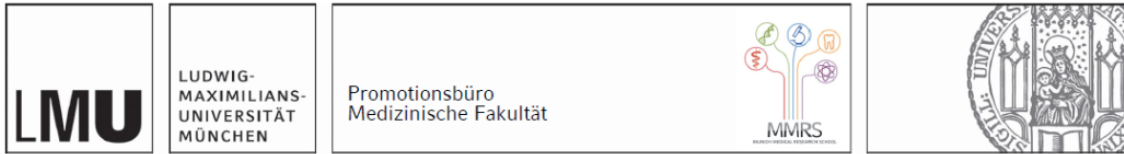
Auch den Mitgliedern meiner Betreuungskommission, Herrn PD. Dr. med. Konstantinos Dimitriadis und Herrn PD Dr. med. Daniel Braun, möchte ich danken.

Außerdem möchte ich mich bei allen Mitarbeitenden bedanken, die an der Erstellung und Aufrechterhaltung des LMUshock-Registers beteiligt waren. Insbesondere möchte ich Dr. Dr. med. Enzo Lüsebrink für die Hilfestellung und Korrekturen bei der Fertigstellung dieser Arbeit danken.

Des Weiteren möchte ich mich bei der medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilian-Universität München für die freundliche Unterstützung meiner Dissertation durch das Promotionsstipendium bedanken.

Zuletzt möchte ich allen Menschen, die mich nicht nur beim Fertigstellen dieser Arbeit, sondern ebenfalls im Rahmen meiner gesamten Ausbildung begleitet haben, meinen großen Dank aussprechen. Auch an alle Korrekturlesenden dieser Dissertation ein herzliches Danke. Meinen Freunden danke ich zudem fürs Zuhören und ständige Ermutigungen. Meiner Familie möchte ich für die bedingungslose Unterstützung, ihre Geduld und Zusprüche aus tiefstem Herzen danken.

8. Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Mauthe, Katharina Sophia

Name, Vorname

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

Inzidenz und Risikofaktoren von Hirnblutungen bei Patienten mit kardiogenem Schock und Therapie mittels veno-arterieller extrakorporaler Membranoxygenierung

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.

Puchheim, den 06.01.2024

Katharina Sophia Mauthe

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

9. Publikationsliste

- Lüsebrink, E., Zimmer, S., Schrage, B., Dabboura, S., Majunke, N., Scherer, C., Aksoy, A., Krogmann, A., Hoffmann, S., Szczanowicz, L., Binzenhöfer, L., Peterss, S., Kühn, C., Hagl, C., Massberg, S., Schäfer, A., Thiele, H., Westermann, D., Orban, M., & **ICH-VA-ECMO Investigator Group*** (2022). Intracranial haemorrhage in adult patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *European heart journal. Acute cardiovascular care*, zuac018. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuac018>

*ICH-VA-ECMO-Investigator Group: Kupka D., Schmid T., **Mauthe K.**, Joskowiak D., Kääb S., Petzold T., Orban M., & Klaus G. Parhofer K.G.

- Scherer, C., Lüsebrink, E., Kupka, D., Stocker, T. J., Stark, K., Stremmel, C., Orban, M., Petzold, T., Germayer, A., **Mauthe, K.**, Kääb, S., Mehilli, J., Braun, D., Theiss, H., Brunner, S., Hausleiter, J., Massberg, S., & Orban, M. (2020). Long-Term Clinical Outcome of Cardiogenic Shock Patients Undergoing Impella CP Treatment vs. Standard of Care. *Journal of clinical medicine*, 9(12), 3803. <https://doi.org/10.3390/jcm9123803>