

Aus der
Universitätsklinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie Tübingen

**Outcome und Management von Patienten mit
Wasserscheidephänomen unter laufender ECLS-Therapie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Buob, Jana Christina**

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. T. Walker

2. Berichterstatter: Professor Dr. N. Stefan

Tag der Disputation: 25.04.2022

Für meine Eltern Dr. Rolf und Christel Buob

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Historie der Extrakorporalen Zirkulation.....	1
1.1.1 Prinzip der extrakorporalen Zirkulation	3
1.2 Begriffsdefinitionen ECMO / ECLS	4
1.3 ECLS	6
1.4 Die ECLS – Maschine und ihre Komponenten.....	6
1.5 Kanülen.....	7
1.6 Indikationen für ECLS.....	9
1.6.1 INTERMACS-Profil	13
1.6.2 Outcome bei Patienten mit ECLS-Therapie	15
1.7 Kontraindikationen für ECLS.....	15
1.8 Kanülierungstechniken der ECLS	16
1.8.1 veno-venöse ECMO.....	17
1.8.2 veno-arterielle ECMO oder ECLS	18
1.8.3 ECLS bei Sternotomie	21
1.9 Sonderformen der Kanülierungstechniken.....	21
1.10 Geplante, permanente linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme	25
1.10.1 Linksventrikuläre Unterstützungssysteme.....	26
1.10.2 Funktionsweise des LVAD	27
1.11 Zusammenfassung	31
1.12 Komplikation – Wasserscheidephänomen bei ECLS	33
1.12.1 Diagnose eines Wasserscheidephänomens	39
1.12.2 Therapiemöglichkeiten bei Wasserscheidephänomen.....	40
1.12.3 Umkanülierung/ Zusatzkanülierung.....	40
1.12.4 Betablockertherapie	42
1.13 Fragestellung	45
2 Material und Methoden	46
2.1 Studiendesign	46
2.2 Datenerfassung.....	46
2.3 Patientenkollektiv	48
2.4 Einschlusskriterien	49
2.5 Ausschlusskriterien	49
2.6 Operatives Vorgehen	49
2.6.1 Implantation ECLS	49

2.6.2	Insertion einer Zusatzkanüle	50
2.7	Messzeitpunkte	52
2.7.1	Messzeitpunkte für Labor- & Beatmungsparameter.....	53
2.7.2	Messzeitpunkte für Katecholamine	54
2.8	Parameter	55
2.8.1	Demografische Daten.....	55
2.8.2	Beatmungsparameter.....	56
2.8.3	Laborparameter.....	56
2.8.4	Katecholamine – Medikation	57
2.9	Bestimmung der Endpunkte Überleben und Tod	57
2.10	Statistische Auswertung.....	58
2.10.1	Statistische Datenanalyse.....	58
3	Ergebnisse	60
3.1	Patientenkollektiv.....	60
3.1.1	Patientenkollektiv & Grunderkrankungen mit Wasserscheidephänomen (Studienpatienten).....	61
3.1.2	Patientenkollektiv & Grunderkrankungen der Vergleichspatienten ohne Wasserscheidephänomen.....	61
3.2	Beatmungsparameter	63
3.2.1	Sauerstoffpartialdruck (paO ₂) der A. radialis dextra	63
3.2.2	Horovitz-Quotient.....	65
3.3	Laborparameter / Blutgasanalyse.....	68
3.3.1	pO ₂	68
3.3.2	pCO ₂	70
3.3.3	pH-Wert.....	73
3.3.4	Laktat.....	75
3.3.5	LDH.....	77
3.3.6	CK.....	79
3.3.7	CK-MB	82
3.3.8	GOT	84
3.3.9	GPT	86
3.3.10	Kreatinin.....	88
3.3.11	GFR	90
3.3.12	Bilirubin	93
3.4	Katecholamin-Unterstützung.....	97
3.4.1	Adrenalin (Suprarenin®)	97
3.4.2	Noradrenalin (Arterenol®).....	99
3.5	Betablocker.....	101
3.6	Überleben & Mortalität	103
3.6.1	Statistiken Überleben & Mortalität.....	103
3.6.2	Überleben bei Patienten mit KHK	106
4	Diskussion	108

4.1	Studienbeschreibung	110
4.2	Diskussion der Parameter und Grunderkrankungen.....	111
	4.2.1. Grunderkrankungen	111
	4.2.2 Parameter	111
4.3	Diskussion des Katecholaminbedarfs & Herz-Kreislauf unterstützender Medikamente.....	112
4.4	Diskussion Betablockertherapie.....	113
4.5	Outcome der Studienpatienten unter ECLS-Therapie.....	113
4.6	KHK und das Wasserscheidephänomen	114
4.7	Konsequenzen für die klinische Praxis	115
4.8	Limitationen	117
4.9	Weiteres Studykonzept.....	118
5	Zusammenfassung.....	119
	Literaturverzeichnis	122
	Eidesstattliche Erklärung	129
	Danksagung	130

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ADH	Antidiuretisches Hormon
ATS	ANOVA-Type Statistic
BTR	“Bridge-to-Recovery”
BTT	“Bridge-to-Transplantation”
CK	Kreatin-Kinase
CO	Kohlenstoffmonoxid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPR	Cardio-Pulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
DT	Destination Therapy
ECLA	Extracorporeal Lung Assistance
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FDA	Food and Drug Administration
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HIT	Heparin-Induzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HTX	Herztransplantation
HVAD	HeartWare® Ventricular Assist Device
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
INN	Vasopressin
LDH	Laktatdehydrogenase
LVAD	Left-Heart Ventricular Assist Device
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MKU	Mechanische Kreislaufunterstützung
mmHG	Millimeter-Quecksilbersäule
O ₂	Sauerstoff

paO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PDE	Phosphodiesterase
PEEP	Positiv End Expiratory Pressure
PVR	Pulmonaler Gefäßwiderstand
SBH	Säure-Basen-Haushalt
SO ₂	Sauerstoffsättigung
svO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffversorgung
V.	Vene
VAD	Ventricular Assist Device
VA-ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV-ECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung
ZVD	Zentraler Venendruck

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikationen einer ECLS-Therapie	10
Tabelle 2: Indikationen der DGTHG für eine ECLS-Therapie	11
Tabelle 3: INTERMACS-Profile.....	14
Tabelle 4: mögliche Kanülierungstechniken bei ECLS-Therapie	21
Tabelle 5: Beeinflussung der Herzaktion.....	43
Tabelle 6: Demografische Daten.....	55
Tabelle 7: Statistik Sauerstoffpartialdruck Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic (ATS))	63
Tabelle 8: Statistik Sauerstoffpartialdruck Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	64
Tabelle 9: Statistik Horovitz-Quotient Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	66
Tabelle 10: Statistik Horovitz-Quotient Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	67
Tabelle 11: Statistik pO ₂ Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)	68
Tabelle 12: Statistik pO ₂ Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)	69
Tabelle 13: Statistik pCO ₂ Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	71
Tabelle 14: Statistik pCO ₂ Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	72
Tabelle 15: Statistik pH-Wert Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)	73
Tabelle 16: Statistik pH-Wert Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)	74
Tabelle 17: Statistik Laktat Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	76
Tabelle 18: Statistik Laktat Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	76
Tabelle 19: Statistik LDH Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)	78
Tabelle 20: Statistik LDH Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)	79
Tabelle 21: Statistik CK Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	80
Tabelle 22: Statistik CK Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	81
Tabelle 23: Statistik GOT Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	84
Tabelle 24: Statistik GOT Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	85
Tabelle 25: Statistik GPT Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)	86
Tabelle 26: Statistik GPT Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)	87
Tabelle 27: Statistik Kreatinin Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)	88
Tabelle 28: Statistik Kreatinin Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)	89
Tabelle 29: Statistik GFR Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	91
Tabelle 30: Statistik GFR Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	92
Tabelle 31: Statistik Bilirubin Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic).....	94
Tabelle 32: Statistik Bilirubin Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic).....	95
Tabelle 33: Post Hoc Analyse Bilirubin	95
Tabelle 34: Statistik Überleben & Mortalität Studien- und Vergleichspatienten (*Chi square)	103
Tabelle 35: Statistik Überleben & Mortalität zw. Vergleichs- und Betablocker- und Umkanülierungspatienten (*Fisher test).....	103
Tabelle 36: Statistik Überleben & Mortalität zw. Betablocker- und Umkanülierungspatienten (*binary logistic regression).....	103

Tabelle 37: Überleben bei Patienten mit KHK.....106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ECMO (VV-ECMO), Kanülierung A. femoralis dextra/ rechtes Atrium cordis (Bildquelle: Deutsches Herzzentrum München - https://www.dhm.mhn.de/shared/data/pdf/in42012_artikel_ecmo.pdf 18.04.2020)	18
Abbildung 2 ECLS (VA-ECMO) mit Cardiohelp von MAQUET, Kanülierung A. & V. femoralis.....	19
Abbildung 3 veno-veno-arterielle Kanülierung (Bildquelle: IntechOpen - https://api.intechopen.com/chapter/pdf-preview/51211 22.04.2020)	23
Abbildung 4 veno-arterio-venöse Kanülierung (Bildquelle: IntechOpen - https://api.intechopen.com/chapter/pdf-preview/51211 22.04.2020)	25
Abbildung 5: Darstellung HeartWare® HVAD (Bildquelle: Medtronic HeartWare-System - https://www.heartware.com/de/products-technology/hvad-advantage 31.12.2019).....	29
Abbildung 6: Darstellung HeartMate 3™ (Bildquelle: HeartMate - https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715068394?via%3Dihub	30
Abbildung 7: Aortendruck & Aortographie (Bildquelle: Publikation PubMed- (Napp et al., 2015)).....	36
Abbildung 8 schematisches Diagramm der Blutzirkulation während ECLS-Therapie (Bildquelle: Publikation PubMed - (Choi et al., 2014))	38
Abbildung 9: schematisches Diagramm der Blutzirkulation während ECLS-Therapie (Bildquelle: Publikation PubMed - (Choi et al., 2014))	41
Abbildung 10: Patientenkollektiv	48
Abbildung 11: Messzeitpunkte der Labor- & Beatmungsparameter der Studienpatienten.....	53
Abbildung 12: Messzeitpunkte der Labor- & Beatmungsparameter im Vergleich zw. Studien- & Vergleichspatienten	53
Abbildung 13: Messzeitpunkte der Katecholamin-Medikation	54
Abbildung 14: Patientenkollektiv	60
Abbildung 15: Studienpatienten vs. ECLS-Patienten	62
Abbildung 16: Sauerstoffpartialdruck (1).....	63
Abbildung 17: Sauerstoffpartialdruck (2).....	64
Abbildung 18: Horovitz-Quotient (1).....	65
Abbildung 19: Horovitz-Quotient (2).....	66
Abbildung 20: pO ₂ (1).....	68
Abbildung 21: pO ₂ (2).....	69
Abbildung 22: pCO ₂ (1).....	70
Abbildung 23: pCO ₂ (2).....	71
Abbildung 24: pH-Wert (1)	73

Abbildung 25: pH-Wert (2)	74
Abbildung 26: Laktat (1)	75
Abbildung 27: Laktat (2)	76
Abbildung 28: LDH (1)	77
Abbildung 29: LDH (2)	78
Abbildung 30: CK (1).....	80
Abbildung 31: CK (2).....	81
Abbildung 32: CK-MB (1)	82
Abbildung 33: CK-MB (2).....	83
Abbildung 34: GOT (1)	84
Abbildung 35: GOT (2).....	85
Abbildung 36: GPT (1)	86
Abbildung 37: GPT (2)	87
Abbildung 38: Kreatinin (1).....	88
Abbildung 39: Kreatinin (2).....	89
Abbildung 40: GFR (1)	91
Abbildung 41: GFR (2)	92
Abbildung 42: Bilirubin (1).....	94
Abbildung 43: Bilirubin (2).....	95
Abbildung 44: Therapie mit Adrenalin	98
Abbildung 45: Therapie mit Noradrenalin.....	100
Abbildung 46: Therapie mit Esmolol/ Brevibloc©	102
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve Studienpatienten - Vergleichspatienten ...	104
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve Betablockerpatienten – Umkanülierungspatienten - Vergleichspatienten	105
Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve Betablocker - Umkanülierung	105

1 Einleitung

1.1 Historie der Extrakorporalen Zirkulation

Die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation und deren schrittweise Einführung in die klinische Routine ist ein Meilenstein in der kardiochirurgischen Medizingeschichte. Den Anstoß für die Entwicklung gab ein Ereignis des Arztes John Gibbon im Jahre 1931. Es verstarb eine Patientin an einer Lungenembolie, welche nach einem Gallenblaseneingriff eintrat. Die durchgeführte operative Behandlung der Lungenembolie blieb ohne Erfolg (Gibbon, 1978). Nach diesem für ihn belastenden Erlebnis wollte Gibbon diese Situation verändern, er wollte eine Technik entwickeln, welche desoxygeniertes Blut aus dem Patienten entnimmt, es außerhalb des Körpers mit Sauerstoff anreichert, und es anschließend wieder in das arterielle System zurückpumpt (Gibbon, 1954). Im Herbst 1934 begann er in Zusammenarbeit mit seiner Frau Dr. Mary Gibbon diverse Experimente, um eine derartige Maschine zu konstruieren. Hierfür gewährte ihm sein damaliger Lehrer Dr. Edward Churchill, Abteilung für Chirurgie am Massachusetts General Hospital, ein kleines Labor in einem chirurgischen Forschungslabor, in dem er für ein Jahr an solch einer Entwicklung arbeiten durfte (Miller et al., 1953) (Hill, 1982). Nach etlichen Tierversuchen gelang es John Gibbon Jr. im Jahre 1942 erstmalig Katzen während einer Bypass-OP mit Hilfe einer extrakorporalen Zirkulation am Leben zu erhalten.

Im Jahre 1953 gelang es Gibbon zunehmend mehr die Prinzipien einer extrakorporalen Zirkulation zu etablieren, er führte die auch heute noch gültigen Prinzipien der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ein. Dank dieser bahnbrechenden Innovation gelang es erstmals 1970 während einer Operation, die Funktion von Herz und Lunge für 26 Minuten zu übernehmen. Dabei wurde ein Vorhofseptumdefekt einer jungen Frau geschlossen (Gibbon, 1970). Diese Maschine bestand aus einer Rollerpumpe und einem Oxygenator aus rostfreiem Stahl. Über einen vertikalen Blutfluss wurden Turbulenzen erzeugt, welche für einen guten Gasaustausch im Oxygenator sorgten. In dieses geschlossene

System wurde Sauerstoff eingeleitet, um das Blut zu oxygenieren (Gibbon, 1978) (Jones et al., 1955).

Diese Operation blieb zunächst die einzige erfolgreiche Operation mit der von Gibbon gebauten HLM, die nächsten 4 Patienten verstarben (Kirklin, 1989). Daraufhin folgten weitere Modifikationen an dem Device seitens Dr. John Kirklin, Mayo Clinic, Minnesota. Ab März 1955 setzte Kirklin die „Mayo-Gibbon-Herz-Lungen-Maschine“ für Operationen an Vorhofseptumdefekten ein (Hill, 1982). Die Ergebnisse mit dieser HLM waren im Großen und Ganzen zufriedenstellend, jedoch war die gesamte Apparatur sehr sperrig und auch die Sterilisation war extrem aufwändig (Moffitt et al., 1959).

Aber ab diesem Zeitpunkt war es möglich, Eingriffe am offenen, stillgelegten Herzen durchzuführen.

Die ersten experimentellen Vorarbeiten der extrakorporalen Zirkulation in Deutschland, begannen im Jahre 1956 in Marburg (Borst and Mohr, 2001). Die erste erfolgreiche Operation mit Anwendung einer HLM in Deutschland gelang dem Marburger Team am 18.02.1958, darunter Prof. Dr. Rudolf Zenker als Operateur (Zenker et al., 1958). Bei einer Dauer der extrakorporalen Zirkulation von 22 Minuten, wurde ein Vorhofseptumdefekt einer 29-jährigen Patientin geschlossen und „das Herz übernahm ohne Störung die Pumpleistung“ (Borst HG, 2004). In den weiteren 6 Jahren wurden in München, wohin R. Zenker berufen wurden, über 1.000 Patienten am Herzen operiert (Klinner, 1968). Somit war ein Meilenstein der heutigen Chirurgie, nämlich die Operation am offenen Herzen, auch in Deutschland gelegt.

Ein weiterer wichtiger Milestone welcher eine extrakorporale Zirkulation erst ermöglicht, war die Entdeckung des Heparins durch Jay McLean im Jahre 1916 (Lim, 2006). Jay McLean konnte in experimentellen Studien mit Hunden, an der John Hopkins University in Baltimore, einen Stoff aus deren Herzmuskel isolieren, welches die Blutgerinnung verhinderte (Hammerschmidt, 2004). Heparin, welches hemmend auf die Gerinnungskaskade wirkt, schützt das Blut im extrakorporalen Kreislauf vor einer Koagulation und damit vor einer Thrombenbildung bei Fremdoberflächenkontakt und im menschlichen

Organismus. Durch eine Thrombenbildung kann es zu einer sogenannten Thrombembolie, einer Verschleppung eines Thrombus in der Blutbahn, kommen. Dabei wird ein Gefäßsegment oder Gefäßast teilweise verlegt oder komplett verschlossen und es können lebensbedrohliche klinische Folgen eintreten. Oder die Thromben verhindern einen suffizienten Gasaustausch im Oxygenator. Ohne die Entdeckung des Heparins, wäre die Therapie der extrakorporalen Zirkulation in der heutigen Form also nicht denkbar gewesen.

1.1.1 Prinzip der extrakorporalen Zirkulation

Für die extrakorporale Zirkulation in Form einer HLM, wird dem Patienten, durch eine venöse Kanüle, Blut aus dem Körperkreislauf entnommen. Anschließend wird es im sogenannten Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und von Kohlenstoffdioxid entsättigt und anschließend wieder per Kanüle in den Organismus gepumpt, in der Regel über die Aorta. Somit umgeht das Blut während einer Operation, den Herz- und Lungenkreislauf. Dies gibt dem Operateur die Möglichkeit am offenen Herzen zu operieren.

In den anfänglichen Zeiten der HLM kamen Blut und Gas zur Oxygenierung beziehungsweise Decarboxylierung, im Oxygenator in direkten Kontakt. Bei diesem direkten Kontakt von Blut und Gas, kam es zu Schädigungen des Blutes, wie Denaturierung von Plasmaproteinen, Hämolyse und Bildung von Mikroblasen im Blut (Kolff et al., 1956). Aus diesem Grund konnte die HLM anfänglich nicht länger als eine Stunde betrieben werden (Wolfson, 2003).

Um längere Eingriffe zu gewährleisten, wurde in der Folge eine semipermeable Membran in den Oxygenator verbaut, somit wurde die direkte Exposition von Blut und Sauerstoff vermieden (Burns, 1969), (Iwahashi et al., 2004) und die primär beschriebenen Komplikationen eliminiert. Eine längere Zeitspanne für die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation wurde geschaffen.

Die erste länger anhaltende, kardiopulmonale Unterstützung, fand in den 1970er Jahren statt. Aufgrund eines Motorradunfalls mit daraus folgendem „Acute Respiratory Distress Syndrom“ (ARDS), wurde ein 24-jähriger Patient an die

Herz-Lungen-Maschine angeschlossen. Seine Lunge wurde für 75 Stunden mit diesem Gerät unterstützt. Das ARDS verbesserte sich unter dieser Therapie zunehmend und der Patient erholte sich (Bartlett, 2005).

Durch weitere Entwicklungen und Modifizierungen der HLM-Technik entstand die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) und der Extracorporeal Life Support (ECLS).

ECMO und ECLS sind im Vergleich zu der herkömmlichen HLM wesentlich kleiner und auf die Hauptbestandteile, wie Zentrifugalpumpe und einen Membran-Oxygenator, reduziert (Beckmann et al., 2011).

Erste erfolgreiche Anwendungen der ECMO in Deutschland gelangen in den Jahren 1971 und 1983 an der Universität Düsseldorf (Schulte et al., 1972), (Thies et al., 1985).

1.2 Begriffsdefinitionen ECMO / ECLS

Unter dem Begriff ECMO wird die „Extrakorporale Membranoxygenierung“ beschrieben. Sie wird zur pulmonalen Unterstützung angewendet, um die Lungenfunktion, darunter Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes, zu gewährleisten.

Als Synonym für ECMO wird auch die Bezeichnung „Extrakorporale Lungenunterstützung“ („Extracorporeal Lung Assistent“, ECLA) verwendet. Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), eine Form der extrakorporalen Zirkulation, wird mithilfe von einer Kanüle das Blut des Patienten aus dem rechten Herzvorhof geleitet. Daraufhin wird es außerhalb des Körpers im sogenannten Oxygenator, aufbereitet. Das, bedeutet, dem Blut wird Kohlendioxid (CO₂) entzogen und gleichzeitig Sauerstoff (O₂) hinzugefügt. Anschließend fließt es, je nachdem welche Organe geschädigt sind (isolierte Lungenschädigung (s. Kapitel 1.8.1 VV-ECMO) oder kombinierte Herz- und Lungenschädigung (siehe Kapitel 1.8.2 VA-ECMO)), durch eine rückführende Kanüle über einen venösen oder arteriellen Zugang, in den Organismus zurück.

Diese sogenannten verschiedenen Kanülierungstechniken, bei unterschiedlichen Organschädigungen, werden später genau dargestellt (s. Kapitel 1.8 Kanülierungstechniken bei ECLS). Die ECMO basiert somit auf einer Art modifizierten Herz-Lungen-Maschine. Durch einen Wärmetauscher besteht zusätzlich die Möglichkeit, die Ein- und Ausgangstemperatur zu steuern (Murphy et al., 2009).

Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist der Begriff „Extracorporeal Life Support“ (ECLS) von zentraler Bedeutung. Oft wird auch der Begriff „Extrakorporale Lebensunterstützung“ verwendet. Als Synonym für ECLS steht der Begriff VA-ECMO (venös-arteriell-kanülierte Extrakorporale Membranoxygenierung).

Bei der ECLS-Therapie werden sowohl die Herz- als auch Lungenfunktion vorübergehend unterstützt. Ein ECLS-System kann das Herz-Zeit-Volumen (HZV) mit mehr als 100 % übernehmen. Der Unterschied der ECLS (VA-ECMO) zur ECMO (VV-ECMO) liegt in der Kanülierung. Bei der ECLS erfolgt der Abfluss über eine venöse, der Zufluss über eine arterielle Kanüle, wodurch das Herz und die Lunge entlastet, beziehungsweise umgangen werden (Beckmann et al., 2011).

Zur Anwendung der ECLS beschreibt die „Extracorporeal Life Support Organization“ (ELSO) folgendes: „Die Hauptindikation für ECLS, oder VA-ECMO, ist die kardiale Dysfunktion. Dazu gehören Patienten mit primären Kardiomyopathien, Myokarditis und postoperative herzchirurgische Fälle.“ Bei einigen Patienten wird ECLS ebenfalls zur Überbrückung der Herzfunktion verwendet, bis ein geeignetes Spenderorgan gefunden wird (Paden et al., 2013).

Da die Anwendung von ECLS und ECMO mit hohen Risiken für Blutungen, Blutgerinnung, Infektionen, Extremitätenischämien und Organversagen einhergehen (Alsoufi et al., 2009), (Yie, 2010), (Hajj-Chahine et al., 2010), wird das System nur für eine begrenzte Zeit und häufig als „Bridge-to-Bridge“ oder „Bridge-to-Decision“-Therapie angewendet (Beckmann et al., 2011).

1.3 ECLS

Ein Extrakorporal Life Support (ECLS) unterstützt den partiellen oder totalen Ausfall von Lungen- sowie Herzfunktion (Butt and MacLaren, 2016). Es ist eine Art modifizierte Herz-Lungen-Maschine (HLM), mit dem Fortschritt, dass sie mobil ist und Patienten mit ihr transportiert werden können. Es besteht also die Möglichkeit den Patienten, sowohl auf Station, im Katheterlabor, im Operationssaal und auch außerhalb des Krankenhauses, notfallmäßig, zu versorgen (Arlt et al., 2011), (Lebreton et al., 2011).

Mit den modernen Systemen können Patienten auch mittels Krankenwagen, Hubschrauber und Flugzeug über kürzere und längere Strecken mit der ECLS transportiert werden, das heißt die Systeme können auch außerhalb der ursprünglich behandelnden Klinik implantiert und der Patient an Spezialzentren verlegt werden (Gariboldi et al., 2010), (Lebreton et al., 2012).

1.4 Die ECLS – Maschine und ihre Komponenten

Jedes ECLS Gerät besteht im Prinzip aus mehreren Bauelementen.

- Steuereinheit und Monitorsystem
- Membranoxygenator
- Zentrifugalpumpe
- Kanülen und Schlauchsysteme
- Wärmetauscher

Der Membran-Oxygenator stellt die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes sicher. Bei der Pumpe, die den Blutfluss aufrechterhält, handelt es sich um eine Zentrifugalpumpe, welche eine Leistung von 10L/min erreichen kann (Ganslmeier et al., 2011). Die Zentrifugalpumpen erhalten, im Gegensatz zum natürlichen pulsierenden Blutfluss, einen regelmäßigen, laminaren Blutfluss aufrecht.

Der optimale Perfusionsfluss (Murphy et al., 2009) wird nach einer Formel berechnet:

$$\text{Körperoberfläche} \times \text{Herzindex}$$

Der Herzindex sollte im Bereich von 2,2-2,8 l pro Minute pro m² liegen. Bei kritisch kranken Patienten kann ein Herzindex von 3,0 l pro Minute pro m² erforderlich sein (Nishimura et al., 2006).

1.5 Kanülen

Bevor im Weiteren näher auf die Kanülierungsarten eingegangen wird, nenne ich wichtige Eigenschaften der Kanülen selbst.

Die Kanülen bestehen meist aus Polyurethan, welche flexibel und zugleich in sich starr sind. Durch ihre Röntgenopazität bzw. guten Darstellbarkeit in einer Ultraschalluntersuchung wird eine simple Kontrolle des Einführens und der Lage erreicht.

Obwohl die Kanülen aus biokompatiblen Material bestehen, handelt es sich bei den Kanülen um nicht-biologische, nicht-körpereigene (autologe) Oberflächen. Deshalb ist es wichtig, eine Antikoagulation während des Fremdoberflächenkontakts des Bluts zu gewährleisten.

Sobald Blut mit einer künstlichen Oberfläche in Kontakt gerät, führt es zu einer Entzündungs- und Gerinnungsreaktion, die Gerinnungskaskade des Blutes wird dabei aktiviert.

Um diese während der Behandlung kritischen physiologischen Effekte zu unterdrücken muss es ein Ziel sein, die Thrombozytenaggregation und die Gerinnungsinduktion zu verhindern, wobei eine vollständige Aufhebung der Gerinnungseigenschaft ebenso schädlich ist, da dabei die Gefahr von Blutungskomplikationen enorm ansteigt.

Mit modernen Techniken kann die aktive Gerinnungszeit der Patienten gemessen werden, daraufhin wird die Heparindosis eingestellt.

Ein optimaler Wert der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT), ein Wert des intrinsischen Systems der Blutgerinnung, liegt im physiologischen Setting von 20-40 Sekunden. Durch Heparin wird die PTT während der ECLS- Therapie um den Faktor 2-3 verlängert.

Da Heparin nicht vom humanen Magen-Darm-Trakt resorbiert werden kann, muss es parenteral verabreicht werden. Im Falle einer ECLS- Therapie ist eine genaue Steuerung essentiell, so dass hochmolekulares, nicht-fraktioniertes Heparin intravenös verabreicht wird.

Normalerweise befindet sich die Dosis von Heparin zwischen 20-70 u/kg/h bei der extrakorporalen Membranoxygenierung, so Oliver in seiner Studie zu „Anticoagulation and Coagulation – Management for ECMO“ (Oliver, 2009).

Durch seine schnelle Wirkung, der Möglichkeit der Antagonisierung mithilfe von Protamin, einer günstigen Verfügbarkeit und einer guter Biokompatibilität unseres Organismus, stellt Heparin den Goldstandard bei der Behandlung mit extrakorporalen Systemen dar.

1.6 Indikationen für ECLS

Die Hauptindikation für eine ECLS-Therapie stellt der kardiogene Schock mit konsekutivem Versagen der Lungenfunktion dar (Beckmann et al., 2011). Diese Schockform wird durch ein Pumpversagen des Herzens ausgelöst, so dass das für die Aufrechterhaltung der Organfunktion benötigte Herzzeitvolumen nicht gewährleistet werden kann. Die Ursachen für einen kardiogenen Schock können mannigfaltig sein. Wie zum Beispiel ein Myokardinfarkt, eine Myokarditis oder verschiedene Kardiomyopathien. Darüber hinaus kann es ebenso durch mechanische Faktoren zu einem kardiogenen Schock kommen. Hier sind Valvulopathien, Flussbehinderungen durch Thromben oder Lungenembolien exemplarisch zu nennen. Ein kardiogener Schock kann außerdem nach ausgedehnten kardiochirurgischen Eingriffen, als Postkardiotomie-Versagen, aber auch nach einer Herztransplantation als sogenanntes Transplantatversagen, eintreten.

Die Symptome des kardiogenen Schocks sind unter anderem die allgemeinen Schocksymptome, wie Hypotonie und Blässe, Tachykardie und eine kalte, nasse Haut. Je nach Ursache des Schocks können zusätzliche Symptome wie Thoraxschmerz, Dyspnoe oder gestaute Halsvenen auftreten. Als weitere, sekundäre Folge kann es zu einem Multiorganversagen unter Beteiligung von Leber, Niere, Darm und zentralem Nervensystem kommen. Ohne Behandlung endet der kardiogene Schock in aller Regel tödlich und gilt nach wie vor als die häufigste Todesursache bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt (Becker et al., 1996), (Goldberg et al., 1991).

Kann durch konservative therapeutische Maßnahmen keine Besserung des kardiogenen Schocks erzielt und die Pumpleistung des Herzens nicht stabilisiert werden so ist die Implantation einer ECLS indiziert um einen weiteren Circulus vitiosus zu unterbrechen.

Eine weitere Aufgliederung zur Indikation einer ECLS-Therapie wird in der folgenden Tabelle veranschaulicht.

Tabelle 1: Indikationen einer ECLS-Therapie

Indikationen ECLS	
1. Kardiogener Schock ausgelöst durch:	<ul style="list-style-type: none">• akuter Myokardinfarkt• akute Myokarditis• akute postpartale Kardiomyopathie• KHK• Lungenembolie
2. ECLS-Anlage zur Überbrückung bis zu einer geplanten Therapie	<ul style="list-style-type: none">• "Bridge-to-Recovery"• "Bridge-to-Decision"• "Bridge-to-Lung-Transplantation"• "Bridge-to-Ventricular-Assist-Device"

Die weiteren Indikationen zur Behandlung mit einem ECLS-System hängen von verschiedenen Faktoren ab, welche die DGTHG (Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz-, Gefäßchirurgie) in ihrer Veröffentlichung (Beckmann et al., 2011), wie folgt darstellt:

Tabelle 2: Indikationen der DGTHG für eine ECLS-Therapie

- Postkardiotomes Pumpversagen / Herz-Versagen nach Herz-OP
- Akute Verschlechterung einer chronischen schweren Herzinsuffizienz
- Akute Herzinsuffizienz aufgrund einer Drogenvergiftung
- Akute Herzinsuffizienz durch Myokardinfarkt
- Unterkühlung
- Akutes Kreislaufversagen durch hartnäckige Herzrhythmusstörungen
- Herzstillstand, welcher eine kardiopulmonale Reanimation (CRP) benötigt

Bevor die ECLS-Therapie begonnen wird, sollten alle Möglichkeiten zur Verbesserung der kardialen Pumpfunktion eingeleitet werden („best medical treatment“). Diese bestehen insbesondere in der Gabe von vasoaktiven und inotropen Substanzen. Zur Steigerung der Inotropie dient unter anderem auch Dobutamin, welches ein synthetisches Sympathikomimetikum ist. Falls die Wirkung von Dobutamin insuffizient bleibt, kann die Gabe von potenteren vasoaktiven und inotropen Substanzen erfolgen. Noradrenalin ist ein Katecholamin, welches vor allem als alpha-2-Agonist an den alpha-2-Rezeptoren dient und dort als Neurotransmitter fungiert. Dabei kommt es zu einer Kontraktion im Bereich der kleinen Blutgefäße so dass der systemische Blutdruck ansteigt. Als weiteres Medikament kann das Katecholamin Adrenalin eingesetzt werden. Dieses wirkt wie auch Noradrenalin als Neurotransmitter an Adrenozeptoren, und steigert dabei den Gefäßtonus, erhöht den Blutdruck und die Herzfrequenz. Weitere Medikamente zur Steigerung der Herzleistung sind Levosimendan, aus der Gruppe der Calcium-Sensitizer oder Phosphodiesterase (PDE)-Hemmer (Lemm et al., 2017) und Milrinon. Durch Vasodilatoren der Lunge wird die Nachlast des rechten Ventrikels verringert, was die benötigte Kontraktionskraft des Herzens herabsetzt und dieses somit entlastet (Schmid et al., 2009). Kann der kardiogene Schock durch die genannten medikamentösen Therapiemöglichkeiten nicht stabilisiert werden, kann eine Therapie mit einem ECLS-System in Betracht gezogen werden, die dann so lange angewendet wird,

bis sich das Myokard regeneriert hat. Die ECLS wird dabei als „Bridge-To-Recovery“ – als Überbrückung bis zur Erholung von Herz und Lunge, eingesetzt.

Darüber hinaus wird die ECLS als „Bridge-To-Decision“ (Beckmann et al., 2011) verwendet – als notfallmäßige Maßnahme um den Patienten zu stabilisieren und um Zeit zu gewinnen, zum Beispiel für einen Transport in eine Spezialklinik, oder auch als „Bridge-To-Ventricular-Assist-Device-Implantation“ – um Zeit zu gewinnen, bis ein linksventrikuläres Herzunterstützungssystem (LVAD) implantiert werden kann. Über die verschiedenen permanenten linksventrikulären Unterstützungssysteme die im Anschluss an eine ECLS implantiert werden können, komme ich an einer anderen Stelle zu sprechen.

In der Regel wird der Patient während ECLS-Therapie sediert und mechanisch beatmet, wodurch gewisse Risiken bei länger anhaltender Immobilität und Komplikationen im Zusammenhang mit mechanischer Beatmung und Sedierung möglich sind. Mohite et al. untersuchen in ihrer Studie eine Gruppe mit „wachen“ ECLS-Patienten und eine Vergleichsgruppe mit sedierten und beatmeten ECLS-Patienten, welche alle auf eine Lungentransplantation (LTX) warteten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das Einbringen der Kanüle in lokaler Betäubung und milder Sedierung eine Möglichkeit mit geringer Komplikationsrate ist und gleichzeitig die Folgen einer tiefen Sedierung umgangen werden können. Die Patienten waren in der Lage zu essen, trinken und auch zu kommunizieren. Diese Methode ermöglicht dem Patienten ebenso physiotherapeutische Übungen durchzuführen, dazu wird wirksam gegen die Langzeitfolgen einer Immobilisierung vorgebeugt darunter zum Beispiel Dekubitus, Muskelatrophie und Osteomalazie. (Mohite et al., 2015).

Die Indikation für „Bridge-To-Heart-Transplantation“ – also Überbrückung bis hin zur Transplantation eines Spenderherzens, stellt sich für ECLS als schwierig dar, da mit steigender Therapiedauer die Häufigkeit von Komplikationen unter der ECLS-Therapie steigt. Das Unterstützungsintervall begrenzt sich in der Regel auf Tage bis wenige Wochen, wobei der Gerätefluss meist bei 2,5 – 5,0 l/min liegt (Schmid et al., 2009).

1.6.1 INTERMACS-Profil

Das INTERMACS-Profil (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) ist eine Datenbank bzw. ein Instrument zur Einteilung von Krankheitsstadien um die Erfolgsaussichten für eine mechanische Kreislaufunterstützung, darunter eine LVAD- Implantation, besser einschätzen zu können.

INTERMACS wurde unter der Schirmherrschaft des „National Heart, Lung and Blood Institute“ (NHLBI) als Leitlinie entworfen, um das Verständnis und die Anwendung mechanischer Kreislaufunterstützung, voranzutreiben (Kirklin et al., 2008). Die Datenbank wurde durch Komitees der Fachgebiete Kardiologie, Chirurgie, Krankenpflege, Ingenieurwesen und Geräteentwicklung entworfen. Dieses Profil ist in insgesamt 7 Level/ Profile gegliedert, dabei ist die Notwendigkeit und der zeitliche Rahmen, in dem eine Indikationsstellung für eine ECLS oder auch andere MKUs getroffen werden sollte, beschrieben,

Die folgende Tabelle soll eine kompakte Übersicht der 7 INTERMACS-Level darstellen.

Tabelle 3: INTERMACS-Profile

Level 1	Kardiogener Schock trotz Katecholaminen und intraaortale Ballonpumpe (IABP); sofortige MKU notwendig; meist ECLS oder Impella
Level 2	Hämodynamische Stabilität mit Katecholaminen/ IABP; beginnendes Nierenversagen; mechanische Kreislaufunterstützung (MKU) innerhalb von Tagen indiziert
Level 3	Klinisch stabil unter moderaten Katecholamindosen, Weaning jedoch nicht möglich; MKU innerhalb Wochen/ Monaten indiziert
Level 4	Wiederholt katecholaminpflichtig, Weaning jedoch immer möglich; MKU innerhalb Wochen/ Monaten
Level 5	Zu Hause mit Beschwerden bei Belastung; Zeitpunkt MKU variabel
Level 6	Kann das Haus verlassen, eingeschränkte Belastbarkeit; Zeitpunkt MKU variabel
Level 7	Auswurfraction reduziert, klinisch stabil; keine MKU-Indikation

Wie man der Tabelle 3 entnehmen kann, ist eine ECLS-Therapie im akuten Schock-Zustand, im Level 1 indiziert.

1.6.2 Outcome bei Patienten mit ECLS-Therapie

Die Anzahl an weltweiten ECLS-Zentren hat in den letzten Jahrzehnten, nach den Weiterentwicklungen der Geräte und stetigen Verbesserungen des Sicherheitsprofils, stark zugenommen (Al-Fares et al., 2019). Aus einem internationalen Bericht mit den Daten der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) geht hervor, dass Patienten mit einem Überleben von 57% bei Ateminsuffizienz und 41% mit Herzinsuffizienz, nach einer entsprechenden Therapie aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten (Thiagarajan et al., 2017). Eine ECLS-Therapie bei kardiogenem Schock soll zudem zu einer hämodynamischen Verbesserung (Goldstein et al., 1997) der Patienten führen und darüber hinaus zu einer signifikanten Verringerung von Entzündungsparametern wie den Interleukin-6 und Interleukin-10-Spiegeln (Kawahito et al., 1998). Die ECLS-Therapie stellt somit eine wertvolle Therapieerweiterung sowohl bei akuter und kurzer geplanter Unterstützung dar, als auch für eine mittelfristige Therapie.

1.7 Kontraindikationen für ECLS

Die häufigste Kontraindikation, für die Verwendung von ECLS, basiert auf einer irreversiblen Kreislauffunktionsstörung mit Multi-Organ-Versagen, d.h. wenn die Aussichten auf eine Genesung der Organfunktionen eingeschränkt oder gering sind. Falls die ECLS nur dazu dient, die Lebenserwartung des Patienten zu verlängern, ohne realistische Chance auf Erholung der Organfunktion und ohne die Herstellung einer annehmbaren Lebensqualität, so sollte auf die Anwendung von ECLS verzichtet werden, so schreiben Beckmann et. al. (Beckmann et al., 2011) in ihrer Veröffentlichung im Januar 2011.

Eine weitere wichtige Kontraindikation für die Anwendung einer ECLS-Therapie ist eine schwere Aortenklappeninsuffizienz, da durch den retrograden Blutfluss der ECLS der linke Ventrikel überdehnt werden kann. In der Folge kommt es dann zu einem schweren Rückstau in die Lungen, so dass ein Lungenödem verursacht werden kann (Pappalardo et al., 2016).

Auch eine stark begrenzte Lebenserwartung des Patienten, wie zum Beispiel eine maligne Erkrankung im Endstadium, kann eine Kontraindikation für die ECLS-Therapie sein.

Eine weitere Kontraindikation der ECLS-Therapie liegt vor, wenn der Patient nicht oder nur unzureichend antikoaguliert werden kann. Dies kann zum Beispiel bei akuten Hirnblutungen oder gastrointestinalen Blutungen durch Ulzera der Fall sein. Dennoch zeigen Einzelberichte, dass es in Ausnahmefällen gelingen kann, ohne eine suffiziente Antikoagulation eine extrakorporale Therapie zu initiieren (Pappalardo et al., 2016).

1.8 Kanülierungstechniken der ECLS

Je nach Diagnose und Therapieform werden verschiedene Kanülierungstechniken im Rahmen einer extrakorporalen Therapie gewählt.

Prinzipiell wird das desoxygenierte Blut über einen venösen Abfluss aus dem Organismus, über die Rollerpumpe, in einen Membranoxygenator geleitet. Dazu ist es notwendig, dass viel Blut in kurzer Zeit aus dem Patienten entnommen werden kann. Deshalb hat sich als suffiziente Lage der venösen Kanülenspitze der rechte Vorhof etabliert. Im Weiteren wird das entnommene venöse Blut durch eine semipermeable Membran geleitet und es kann ein Gasaustausch wie in der Lunge stattfinden. Sauerstoff diffundiert durch die semipermeable Membran an das Hämoglobin des Blutes (Oxygenierung), Kohlenstoffdioxid diffundiert in die gegensätzliche Richtung und wird abgegeben (Decarboxylierung). Anschließend wird das oxygenierte Blut über die Pumpe zurück in den Kreislauf gepumpt.

Aufgrund der diversen Kanülierungstechniken und Anschlüsse der extrakorporalen Zirkulation an die Gefäße, sind die Auswirkungen auf den Kreislauf des Patienten unterschiedlich, ebenso wie die Unterstützungsfunktion der Maschine für Herz und Lunge.

1.8.1 veno-venöse ECMO

Bei einem isolierten Lungenversagen kann eine veno-venöse ECMO indiziert sein. Durch die veno-venöse Kanülierung bleibt der Blutvolumenstrom durch Herz und Lunge unverändert, da die gleiche Menge Blut aus der Vene entnommen, wie ihr auch wieder zugeführt wird. Es ändert sich alleinig die Sauerstoffversorgung des Blutes, indem die ECMO das Blut oxygeniert und decarboxyliert. Erst anschließend fließt das Blut über eine großkalibrige Vene in den rechten Vorhof zurück und folgt dem natürlichen Blutfluss durch rechtes Herz, der Lunge, dem linken Herz und dann in die zentralen und peripheren Organe. Die klassische Kanülierung zur Entnahme des Blutes aus dem Körper erfolgt über die Vena femoralis dextra oder sinistra. Dabei wird eine großvolumige Kanüle eingebracht, deren Spitze wiederum im rechten Vorhof zum Liegen kommt (siehe Abbildung 1). Die Einlage erfolgt meist im klassischen Seldinger-Verfahren und einer sonographischen, echokardiographischen Kontrolle. Napp et al. bestätigen in ihrer Veröffentlichung 2016, dass die optimale Lage der Kanülenspitze der rechte Herzvorhof ist, da der gesamte Blutrückstrom des Organismus dorthin verläuft (Napp et al., 2016). Die Kontrolle der exakten Lage im rechten Vorhof, erfolgt nach dem Einbringen der Kanüle, mit bildgebendem Verfahren wie Röntgen oder Ultraschall.

Analog der ECLS-Therapie wird das Blut im Weiteren extrakorporal über eine semipermeable Membran geleitet, oxygeniert und desoxygeniert, aber dann im Gegensatz zu einer ECLS nicht in das arterielle System zurückgeleitet, sondern in das venöse Blutsystem.

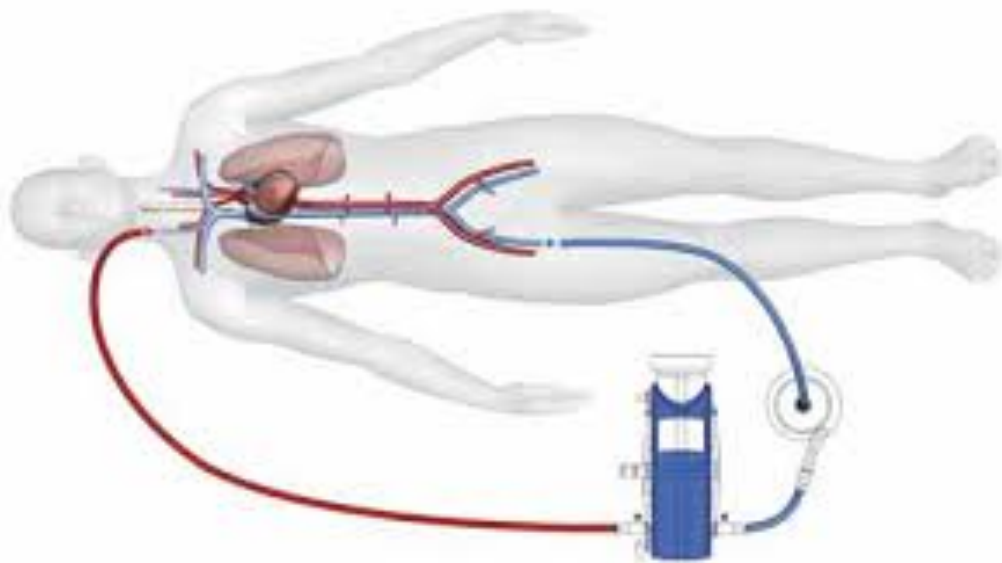


Abbildung 1: ECMO (VV-ECMO), Kanülierung A. femoralis dextra/ rechtes Atrium cordis
 (Bildquelle: Deutsches Herzzentrum München -
https://www.dhm.mhn.de/shared/data/pdf/in42012_artikel_ecmo.pdf 18.04.2020)

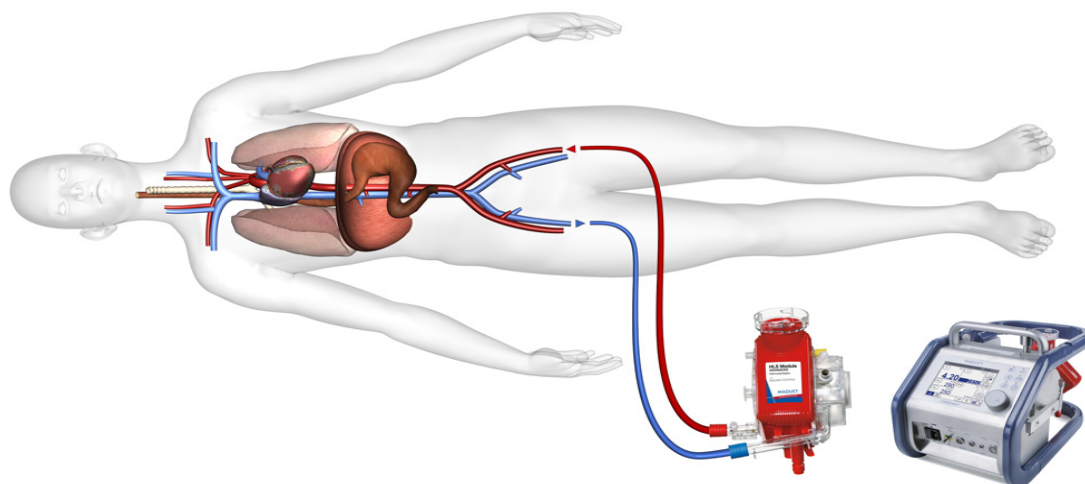
1.8.2 veno-arterielle ECMO oder ECLS

Liegt eine Kombination aus Herz- und Lungenversagen vor, so ist in der Regel eine ECLS (VA-ECMO) indiziert. Dabei werden die Begrifflichkeiten ECLS und VA-ECMO synonym verwendet.

Bei der ECLS-Therapie wird das Blut, wie bei der VV-ECMO beschrieben, aus der Vena femoralis entnommen. Es erfolgt die analoge Kanüleneinlage und -platzierung wie bereits unter VV-ECMO dargestellt. Im Gegensatz zur VV-ECMO erfolgt die Rückführung des oxygenierten und decarboxylierten Blutes in ein arterielles Gefäß, in der Regel über die A. femoralis. Dabei leitet die extrakorporale Pumpe das oxygenierte Blut entgegen der physiologischen Flussrichtung und es kommt zu einer Vermischung mit dem nicht oder nur unzureichend oxygenierten Restauswurf, des Herzens. Wo diese Durchmischungszone lokalisiert ist, ist abhängig von den Volumina und Drucken in dem ECLS-System und dem Patientenkreislauf. Mit Anschluss der ECLS ändert sich das Blutstromvolumen im Kreislauf, es kommt zu einer Umverteilung. Da aus dem venösen System Blut entnommen wird und es erst in den arteriellen

Kreislauf zurückgegeben wird, ist das Blutvolumen, welches durch Herz und Lunge fließt, reduziert. (siehe Abbildung 2)

Bei einer ECLS wird ein sogenannter Rechts-Links-Shunt gebildet, um die Vorlast des geschwächten Herzens zu reduzieren (Napp et al., 2016) und somit eine Entlastung der Herzarbeit zu schaffen, denn diese kostet Sauerstoff und belastet das Herz. Mit dieser Möglichkeit der extrakorporalen Zirkulation wird ein stabiler, konstanter Blutfluss im arteriellen System des Organismus sichergestellt.



© MAQUET Cardiopulmonary AG

Abbildung 2 ECLS (VA-ECMO) mit Cardiohelp von MAQUET, Kanülierung A. & V. femoralis (Bildquelle: Healthcare in Europe - <https://healthcare-in-europe.com/de/news/mit-ecmo-ins-ct.html> 15.04.2020)

In Abbildung 2 wird die schematische Funktionsweise der ECLS verdeutlicht. Der blaue Pfeil markiert den venösen Zugang zur Vena femoralis dextra, der rote Pfeil den arteriellen Zugang zur Arteria femoralis sinistra. Den Pfeilrichtungen ist ebenfalls zu entnehmen, wohin das Blut geleitet wird. Aus der Vena femoralis dextra (blau) wird das venöse Blut aus dem Körper entnommen und über das Schlauchsystem in das ECLS-System geleitet. Hier erfolgt der Gasaustausch.

Das Blut wird, wie bereits oben beschrieben, decarboxyliert und anschließend oxygeniert. Anschließend folgt es dem roten Pfeil zurück, über die Arteria femoralis sinistra, und wird von retrograd in das arterielle System eingespeist.

Für die ECLS wird in der Regel die Oberschenkelvene (V. femoralis) für die venöse Kanüle punktiert. Als arterielle Rückgabe wird die ipsilateral gelegene Oberschenkelarterie (A. femoralis) verwendet. Ist die ipsilaterale Arterie nicht kanülierbar, so kann auf das kontralaterale Bein ausgewichen werden. (siehe Abb.: 2)

Dennoch kann sich aufgrund von einer Komorbidität des Patienten die Notwendigkeit für alternative Kanülierungstechniken ergeben (siehe Tabelle 4). Liegt zum Beispiel eine periphere, arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) in den Femoralisgefäßen vor, gibt es die Möglichkeit die Kanülen zentral (rechtes Atrium) oder über eine Freilegung der V. subclavia im Bereich des Oberkörpers einzuführen. Ein weiterer Grund der für die Kanülierung im Oberkörperbereich spricht, ist die erleichterte Mobilisation des Patienten und die Vermeidung eines sogenannten Wasserscheidephänomens, auf das wir noch näher zu sprechen kommen.

Eine alternative venöse Kanülierung kann in die Drosselvene (V. jugularis interna) über dem Schlüsselbein des Patienten, oder in die Schlüsselbeinvene (V. subclavia) erfolgen (Javidfar et al., 2012). Durch die Kanülierung im Oberkörper kann der Patient einfacher mobilisiert werden.

Es kann, bei Bewusstsein und einer möglichen Mitarbeit des Patienten, beispielsweise mit aktiven physiotherapeutischen Übungen begonnen werden. Die frühe Mobilisation bringt wie bereits beschrieben wichtige Vorteile, zum Beispiel für die Aufrechterhaltung der körperlichen Kondition, bei der Behandlung von intensivmedizinischen Patienten (Abrams et al., 2019).

Tabelle 4: mögliche Kanülierungstechniken bei ECLS-Therapie

Vena femoralis	-	Arteria femoralis
Vena jugularis	-	Arteria femoralis
Vena subclavia	-	Arteria femoralis
Vena femoralis	-	Aorta ascendens
Vena jugularis	-	Aorta ascendens
Vena subclavia	-	Aorta ascendens
Rechter Vorhof (direkt)	-	Aorta ascendens
Rechter Vorhof (direkt)	-	Arteria femoralis

1.8.3 ECLS bei Sternotomie

Eine weitere Alternative für eine arterielle Kanülierung ergibt sich durch eine direkte Kanülierung der Aorta die sich vor allem dann anbietet, wenn der Thorax im Rahmen einer operativen Maßnahme bereits eröffnet ist. In diesem Fall wird der rechte Vorhof direkt kanüliert und das Blut entnommen. Nach erfolgtem Gasaustausch wird das Blut dann direkt in die Aorta zurückgeleitet (Beckmann et al., 2011). Der Thorax wird nur in seltensten Fällen extra für eine ECLS-Anlage eröffnet, jedoch wird diese Form der Kanülierung vor allem bei Patienten angewendet, die z.B. im Rahmen großer und ausgedehnter Herzoperationen ein generalisiertes Herz- & Kreislaufversagen haben oder unter einem Postkardiotomie-Syndrom leiden.

1.9 Sonderformen der Kanülierungstechniken

Die „Triple Cannulation“ stellt eine Sonderform der Kanülierungstechnik dar. Sie kann auf zwei verschiedene Weisen durchgeführt werden (Napp et al., 2016).

Eine „Triple Cannulation“ bedeutet, wie der Name schon sagt, dass zusätzlich zu den zwei herkömmlichen Kanülen, eine weitere und somit dritte Kanüle inseriert wird. Mit dieser dritten Kanülierung wird der Blutstrom, wie im nächsten Abschnitt beschrieben, erneut anders verteilt.

Eine Möglichkeit dieser dreifachen Kanülierungstechnik ist eine zusätzliche zweite venöse Kanüle, welche das Blut wie auch die normale venöse Kanüle, vor dem Passieren des Herzens entnimmt. Es handelt sich um die veno-veno-arterielle Kanülierung (VVA-ECMO). Nun liegen zwei Kanülen zur Entnahme des Blutes ein. Die arterielle, rückführende Kanüle bleibt als Monokanüle erhalten. Diese Kanülierungstechnik hat eine noch stärkere Entlastung des Herzens zur Folge, da bei korrekter Lage beider Kanülenspitzen nahezu das komplette Blut entnommen wird und nur geringe Blutvolumina in das Herz gelangen.

Die fehlende Vorlast führt letztendlich zu einem verminderten Auswurf des Herzens, so dass ein Auswurf von nicht oxygeniertem Blut vermieden wird.

Eine VVA–Kanülierung wird vor allem dann angewendet, wenn durch eine insuffiziente Drainage der ersten venösen Kanüle, ein zu hoher Restauswurf des Herzens bestehen bleibt. Durch die zweite venöse entnehmende Kanüle aus der oberen Körperhälfte, kann genügend Blutvolumen aus dem Körper entnommen und der Restauswurf des Herzens verringert werden. (siehe Abb.: 3)

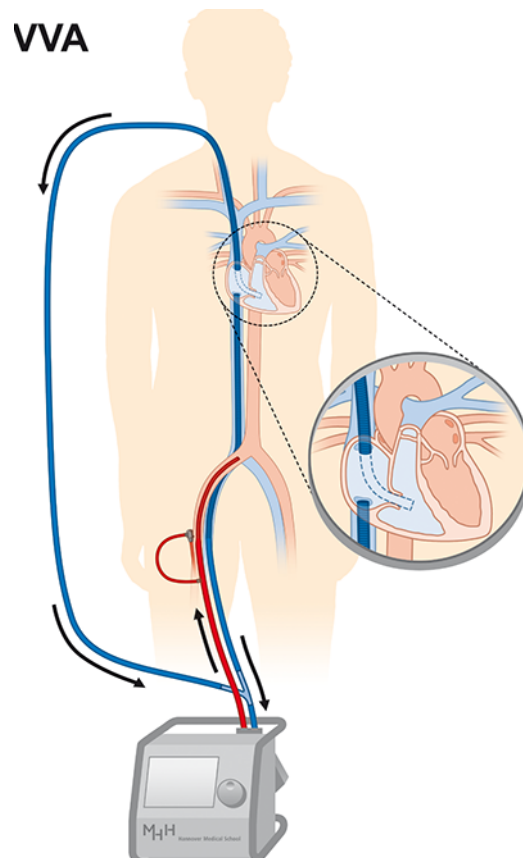


Abbildung 3 veno-veno-arterielle Kanülierung (Bildquelle: IntechOpen - <https://api.intechopen.com/chapter/pdf-preview/51211> 22.04.2020)

Als zweite Möglichkeit der „Triple Cannulation“ existiert die veno-arterio-venöse Kanülierung (VAV-ECMO). Die VAV-ECMO kombiniert die Techniken von ECMO und ECLS, da Lungen- sowie Herzkreislauf gleichzeitig unterstützt werden. Bei der VAV gibt es zwei rückführende Kanülen, welche durch einen Y-Stecker verbunden sind. Diese leiten den Blutfluss einerseits in den Aortenkreislauf und andererseits in den Lungenkreislauf (Napp et al., 2016). (siehe Abb.: 4)

Als Indikation hierfür gilt eine Sauerstoffunterversorgung der oberen Körperhälfte, da die Gefahr einer Unterversorgung der Koronararterien oder auch des Gehirns besteht. Bei dieser Kanülierungstechnik passiert das oxygenierte Blut den Lungenkreislauf und kann anschließend die Sauerstoffversorgung der Koronararterien und des Gehirns gewährleisten. Man kann die VAV auch wie

zwei getrennte Kreisläufe betrachten, der Erste versorgt die obere-, der Zweite die untere Körperhälfte mit nährstoffreichem Blut.

Da sich jeder Patient in einem unterschiedlichen Status einer Organeinschränkung befindet, ist eine strenge Kontrolle der rückführenden Kanülen, und ggf. Anpassung der Flussverhältnisse, nötig. Dies ist essentiell, da eine Regeneration der Organfunktion bei Herz- und Lungengewebe in unterschiedlichen Tempi ablaufen. Durch eine schnellere Regeneration des Herzens gegenüber der Lunge, kann es vorkommen, dass im Verhältnis viel Blut in den Organismus geleitet wird, welches noch nicht ausreichend durch die Lunge oxygeniert wurde, da ein sich zunehmend mehr regeneriertes Herz eine zunehmende Auswurfleistung zeigt. (Choi et al., 2014), (Hou et al., 2015). Deshalb ist es wichtig eine gute Balance zu finden, da sich bei geringen Veränderungen der nativen Organfunktion, die Werte von Vorlast, Nachlast und das Auftreten und die Position einer sogenannten Wasserscheide verändern kann.

Auf das Phänomen einer Wasserscheide komme ich im letzten Teil meiner Einleitung zu sprechen. Diese tritt genau bei dem Zusammenspiel eines Auswurfs von nicht oxygeniertem Blut aus dem Herzen und einer Durchmischung von oxygeniertem Blut aus der extrakorporalen Zirkulation auf.

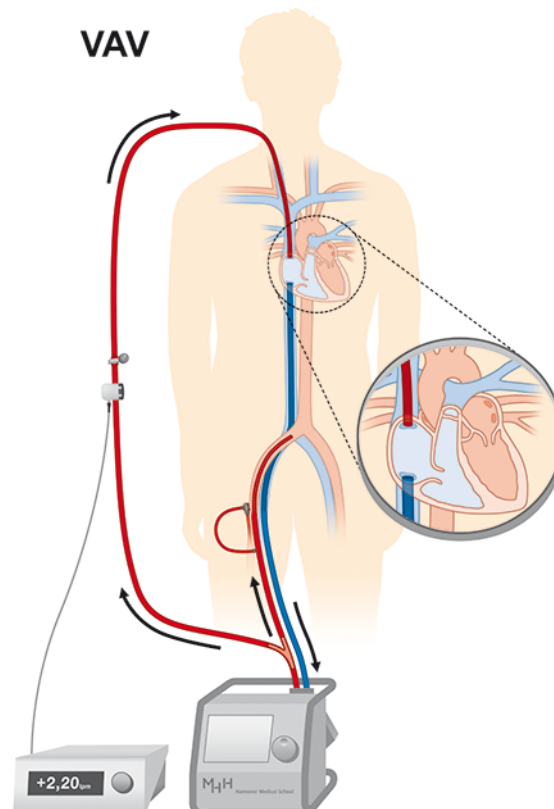


Abbildung 4 veno-arterio-venöse Kanülierung (Bildquelle: IntechOpen - <https://api.intechopen.com/chapter/pdf-preview/51211> 22.04.2020)

1.10 Geplante, permanente linksventrikuläre Herzunterstützungssysteme

Das ideale Ziel einer ECLS-Therapie liegt bestimmt in der Variante des „Bridge-to-Recovery“, das bedeutet, dass sowohl Herz- als auch Lungenfunktion soweit regenerieren, dass die ECLS explantiert werden kann und der Patient ohne weitere invasive Therapie genesen kann. Wenn das Herz jedoch zu schwer geschädigt ist, werden weitere Therapiewege eingeleitet. Zum einen gibt es hier die „Bridge-to-Transplantation“, hierbei wird dem Patienten ein geeignetes Spenderorgan transplantiert.

Als dritte Möglichkeit gilt die „Destination Therapy“. Darunter versteht man eine geeignete Therapie, den Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz „endgültig“ zu

therapieren. In diesem Fall wird hier das „Left Ventricular Assist Device“ (LVAD) implantiert.

Die „Global Burden of Disease“-Study 2013 hat gezeigt, dass die Anzahl der kardiovaskulären Todesfälle mit zunehmender Alterung der Bevölkerung gestiegen sind und rund ein Drittel aller Sterbefälle verursacht (Mortality and Causes of Death, 2015). Im Falle einer terminalen Herzinsuffizienz gilt die Herztransplantation (HTX) bis zu einem gewissen Alter und nach Ausschluss von absoluten und relativen Kontraindikationen als absoluter Goldstandard. Da es eine große Differenz zwischen der Anzahl an geeigneten Spenderorganen und Patienten mit benötigter Herztransplantation gibt, kann die HTX nur einen kleinen klinischen Bedarf abdecken. In Europa und Nord-Amerika wurden trotz allem, im letzten Jahrzehnt, zwischen 4.000 und 4.500 Herztransplantationen pro Jahr durchgeführt (Lund et al., 2014). Da dennoch ein Mangel an Spenderorganen vorliegt, muss auf eine Alternativtherapie, z.B. die mechanische Kreislaufunterstützung (MKU), zurückgegriffen werden. Darunter gibt es zum einen das „Total Artificial Heart“ (TAH) und zum anderen die linksventrikulären Herzunterstützungssysteme (LVADs) (Cook et al., 2015). Als dritte Möglichkeit wird das biventrikuläre Unterstützungssystem angewandt (Pozzi et al., 2015). In den folgenden Abschnitten werde ich genauer auf die LVADs, darunter die Gängigsten, das HeartMate 3™ und das HeartWare® HVAD, eingehen.

1.10.1 Linksventrikuläre Unterstützungssysteme

Die intrathorakalen Linksherzunterstützungssysteme (LVAD) gehören zu den Langzeitunterstützungen für Patienten, die auf ein geeignetes Spenderorgan warten (Pozzi et al., 2015), mittlerweile werden sie aber auch als „Destination Therapy“ eingesetzt, d.h. das Gerät wird mit der Intention eingesetzt, dass es im Patienten verbleiben wird. Das LVAD dient also häufig als „Bridge-to-Transplantation“-Option. Heutzutage erhalten in der Summe circa 90 % aller Patienten, welche eine mechanische Kreislaufunterstützung (MKU) benötigen, ein LVAD (Kirklin et al., 2014). Durch die Implantation eines LVAD kann die Lebensqualität des Patienten drastisch verbessert werden (Drews et al., 2011).

Erfolgt die LVAD-Implantation nach einer ECLS-Therapie, ist die Überlebensrate nach kardiogenem Schock, sehr gut. Eine retrospektive Studie von 15 Patienten konnte eine Verbesserung der vorübergehenden Herzunterstützung zum Zeitpunkt der LVAD-Implantation, bei 14 Patienten (93,3%), zeigen. Nach 30 Tagen betrug die Mortalität 6,7%. Außerdem ist die Regeneration des Herzens verbessert und es kann häufig auf eine biventrikuläre Unterstützung verzichtet werden (Schibilsky et al., 2017).

1.10.2 Funktionsweise des LVAD

Durch eine Pumpe wird das Blut aus dem linken Ventrikel in die Aorta ascendens und damit in den Körperkreislauf gepumpt. Zu der ersten Generation an LVADs gehörten die pulsierenden LVADs, welche durch eine interne Reservoirkammer mit Einlass- und Auslassventilen ausgestattet waren. Diese Ventile ermöglichten das zyklische Befüllen und Entleeren des Gerätes und somit konnte das LVAD eine physiologische Systole und Diastole des Herzens nachahmen (Pagani, 2008). Die sogenannten „Pulsatile-Flow-LVADs“ wurden nach und nach durch Geräte mit kontinuierlichem Blutfluss ersetzt. Im Jahre 1998 wurde im Deutschen Herzzentrum Berlin, das erste nicht-pulsatile System mit Axialflusspumpe – das DeBakey LVAD implantiert (Drews et al., 2011). Postoperativ waren die Erfahrungen mit nicht-pulsatilen Systemen gut, obwohl es nicht dem physiologischen Ablauf des Herzauswurfs entspricht. Das DeBakey LVAD führte weder zu vermehrter Ödemneigung noch zu Organschäden, außerdem waren die Hämolysewerte nicht erhöht (Frazier et al., 2010). Trotzdem waren Taschenblutungen und Infektionen nach wie vor ein großes Problem dieser recht großen Unterstützungssysteme (DeBakey, 1999).

Anschließend wurde die zweite Generation an LVADs mit axialem Pumptrieb mit Standardlagern entwickelt, welche in ihrer Gesamtgröße stark reduziert wurden (Noon et al., 2001), darunter zum Beispiel das HeartMate II, Jarvik2000©, Berlin Heart INCOR© oder Impella© (John, 2008). Diese Axialflusspumpen-Systeme werden zunehmend von Modellen der dritten Generation, mit zentrifugalem Antrieb und Magnetlagern abgelöst. Zu den gängigsten LVADs mit

zentrifugaler Pumpe gehören unter anderem das HeartMate 3™ und das HeartWare® HVAD.

Trotz der fortschrittlichen Entwicklung der LVADs von pulsatilen Pumpen bis hin zum kontinuierlichen Blutfluss, können Patienten in den seltensten Fällen komplett von einem bereits implantierten LVAD entwöhnt werden. Drews et al. zeigen in ihrer Studie vom Jahre 2011, in der sie verschiedenste LVADs von erster bis dritte Generation miteinander verglichen haben, dass die Patienten noch immer eine begrenzte Lebenserwartung haben und 2,8 Rehospitalisierungen pro Patienten und pro Jahr notwendig waren. Gründe der Wiederaufnahme in ein Krankenhaus waren verschiedenen Ursachen geschuldet, unter anderem Gerinnungsstörungen, Wundinfektionen, technisches Versagen und Schlaganfall durch Embolie (Drews et al., 2011). Eine gravierende Schwachstelle der aktuellen Devices stellt dabei die Exitstelle der sogenannten Driveline dar, die Ursprung für eine ascendierende Infektion sein kann.

1.10.2.1 HeartWare® HVAD

Das in den USA entwickelte intraperikardiale linksventrikuläre Unterstützungssystem HeartWare® HVAD fiel bei der Marktplatzierung durch seine kleine Designgröße auf. Es hat ein Füllvolumen von 50 ml, Außendurchmesser von 53 mm und wiegt dabei 160 g. Das HeartWare® Ventricular Assist Device (HVAD) ist ein Unterstützungssystem, welches im Bereich von 1.800 bis 4.000 U / min arbeitet und mit seinem zentrifugalen Antrieb bis zu 10 l/min an Blut befördern kann (Strueber et al., 2011). Es ist klein genug um komplett in die Perikardhöhle eingesetzt zu werden, teilweise mit minimal invasiver Implantationstechnik, was den Vorteil bietet, dass keine zusätzlichen Eingriffe im Abdomen für Gerätetaschen durchgeführt werden müssen (Pagani, 2008).

Das HVAD zeigt günstige Überlebensraten und hat eine anhaltend hohe Sicherheit und Leistung im Gegensatz zu früheren LVADs (Aaronson et al., 2012), (Strueber et al., 2014). Außerdem verbessert sich die Lebensqualität der Patienten und die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse bleibt niedrig. Dies bestätigt die Studie von Slaughter et al. (Slaughter et al., 2013), in der 332

Patienten bis zum 180. Tag nach Implantation der HVAD ausgewertet wurden. Die Überlebensrate beträgt nach 180 Tagen 91%. Blutungsraten, Infektionen und Geräte austausch aufgrund von Thromben, waren in dieser Studie sehr gering. Strueber et al. zeigen in ihrer Veröffentlichung im Jahre 2011, „dass die Therapie mittels LVAD als Langzeitunterstützungssystem für die Herzinsuffizienzpopulation vielversprechend ist“. „Unter anderem verbessern sich laut ihrer Studie der hämodynamische Status, die Lebensqualität und die neurokognitiven Funktionen für die Mehrheit der Patienten“ (Strueber et al., 2011). Dieses positive Studienergebnis wird im Jahre 2014 nochmals unterstrichen (Strueber et al., 2014).

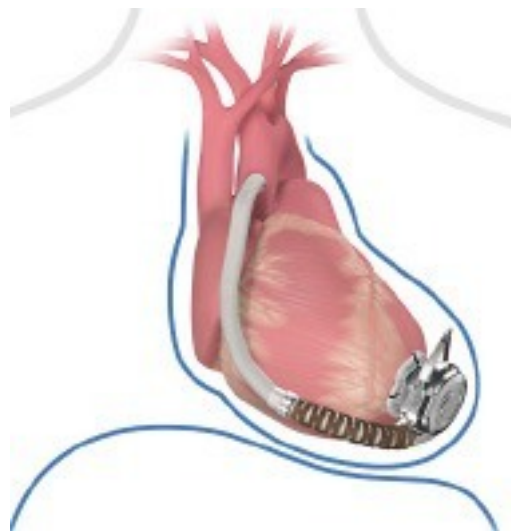


Abbildung 5: Darstellung HeartWare® HVAD (Bildquelle: Medtronic HeartWare-System - <https://www.heartware.com/de/products-technology/hvad-advantage> 31.12.2019)

Es wird eine kleine Kanüle über den Apex in den linken Ventrikel eingebracht. Über die kurze Einströmkanüle wird das Blut aus dem linken Ventrikel drainiert und in die Pumpe geleitet. Eine Ausflusskanüle verbindet die Pumpe mit der aufsteigenden Aorta (siehe Abbildung 5) (Hanke et al., 2016). Die HVAD-Pumpe wurde mit einem passiven, verschleißfreien Laufradaufhängungssystem und redundanten Motorstatoren und Antriebsschaltungen auf Langlebigkeit ausgelegt. Die Antikoagulation während der Implantation erfolgt durch Heparin. 48 bis 72 Stunden nach erfolgter Operation wird eine Therapie mit Acetylsalicylsäure (80 bis 160 mg/Tag) begonnen. Sobald eine orale

Medikamenteneinnahme des Patienten möglich ist, wird Heparin durch Marcumar ersetzt. Der therapeutische Bereich liegt bei einem INR von 2,5 bis 3,0 (Wieselthaler et al., 2010).

Das Gerät wurde im Sommer 2021 vom Markt genommen.

1.10.2.2 HeartMate 3™

Das HeartMate 3™ (s. Abb.:6) ist die letzte Generation der HeartMate-Serie. Ebenso wie das HeartWare® HVAD, wird das HeartMate 3™ mit einer Zentrifugalpumptechnik betrieben. Diese neue kompakte, intraperikardiale Kreiselpumpe mit vollständig magnetisch, schwebendem Rotor, dient dazu, dass Bluttraumata so gering wie möglich gehalten werden. Außerdem kann das System einen programmierten, festen, künstlichen Puls erzeugen (Netuka, 2018). Im Jahre 2014 wurde das erste HeartMate 3™-System an der Medizinischen Hochschule Hannover implantiert (Schmitto et al., 2015). Für die europäische Zulassungsstudie (CE Mark Trial) wurden insgesamt 50 Patienten, in 10 Zentren in Deutschland, das HeartMate 3™ implantiert. „Die Überlebensraten betragen nach 30 Tagen 98% und nach 60 Tagen 92%“, so Netuka et al in ihrer Veröffentlichung 2015 (Netuka et al., 2015). Aufgrund der positiven Ergebnisse wurde das HeartMate 3™ im Oktober 2015 als „Bridge-to-Transplant“, „Bridge-to-Recovery“ und als „Destination Therapy“ zugelassen.

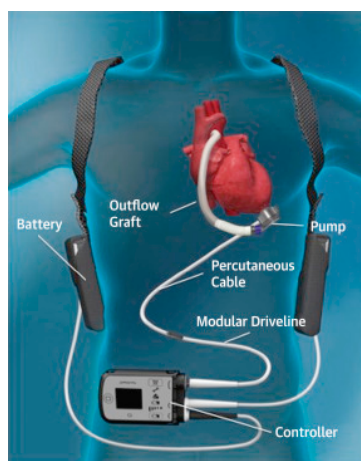


Abbildung 6: Darstellung HeartMate 3™ (Bildquelle: HeartMate - <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109715068394?via%3Dihub> 31.12.2019)

1.11 Zusammenfassung

Moderne extrakorporale Therapieverfahren können mit einer akzeptablen Mortalitäts- und Morbiditätsrate die Funktion von Herz und Lunge vollständig übernehmen, so dass Zeit für eine Regeneration der Organsysteme zur Verfügung steht, ohne dass andere Organe durch den kardio-pulmonalen Funktionsausfall längerfristig geschädigt werden. Damit ist die häufigste Indikation der ECLS-Therapie eine temporäre Überbrückung bis zur Regeneration.

Trotz einer kontinuierlichen technischen Weiterentwicklung können verschiedene Komplikationen während der ECLS-Therapie eintreten. Um die Fragestellung dieser Studie zu verdeutlichen, gehe ich nun nochmals auf eine besondere Komplikation ein, mit der sich die vorliegende Arbeit beschäftigt, nämlich das Wasserscheidephänomen.

Nach einer Schädigung der Lunge und des Herzens kann die Regeneration von Herz und Lunge weitgehend unabhängig voneinander ablaufen (Lamy et al., 1975). Dadurch kann es vorkommen, dass das Herz zu seiner normalen Funktion zurückfindet und die Lunge noch keine optimale Regeneration durchlaufen hat und damit deren Funktion mit Oxygenierung und Decarboxylierung nicht nachkommen kann. In diesem Falle würde dann nicht ausreichend oxygeniertes und decarboxyliertes Blut aus den Lungen in das Herz strömen und aufgrund einer erhaltenen Rest-Kontraktion oder aufgrund einer kardialen Regeneration wieder bestehenden Kontraktilität in den Körperkreislauf ausgeworfen werden. Betrachtet man nun den zweiten Faktor, nämlich dass oxygeniertes Blut über die ECLS in retrograder Flussrichtung über die A. femoralis Richtung Herz gepumpt wird, dann trifft das aus dem Herzen ausgeworfene und insuffizient oxygenierte Blut auf das oxygenierte Blut aus der ECLS. Dieses Phänomen beschreibt man als Wasserscheidephänomen. Es treffen sauerstoffreiches und sauerstoffarmes Blut an einer gewissen Stelle der Aorta aufeinander. Je nachdem auf welcher Höhe diese Wasserscheide auftritt, kann dies schwerwiegende Folgen für die

Gesundheit des Patienten nach sich ziehen. Im folgenden Abschnitt werde ich genauer auf diese Problematik eingehen.

1.12 Komplikation – Wasserscheidephänomen bei ECLS

Nun komme ich zur Fragestellung meiner wissenschaftlichen Arbeit – dem **Wasserscheidephänomen** unter laufender ECLS-Therapie.

Bei einer Standard veno-arteriellen ECLS-Kanülierung über die Femoralgefäße sind bezüglich der Blutverteilung im Körper einige Besonderheiten zu beachten.

Bei einer inguinal einliegenden arteriellen Kanüle verläuft der in den Körper rückführende oxygenierte Blutstrom aus dem extrakorporalen Kreislauf, durch die Arteria femoralis in retrograder Richtung zum üblichen Blutfluss, also über die Aorta, in Richtung Herz zurück. Da jedoch in den meisten Fällen nicht das ganze Blutvolumen aus dem rechten Herzen entnommen wird, wird durch die Restfunktion des Herzens, ein Teil des im Körper verbliebenen Blutes, über den physiologischen Weg, durch die Lunge und dann durch das Herz in den Körperkreislauf gepumpt. In einem Abschnitt der Aorta trifft nun das oxygenierte Blut aus der ECLS auf unzureichend oxygeniertes und decarboxyliertes Blut aus der Lunge aufeinander.

Diese Durchmischungsstelle definiert das sogenannte Wasserscheidephänomen. Field et al. und Stulak et al. beschreiben in ihrer Veröffentlichung, dass „bei der veno-arteriellen ECMO, das Wasserscheidephänomen an der Stelle auftritt, an der der retrograde auf den anterograden Blutfluss stößt (Field et al., 2006) (Stulak et al., 2009). Die Lokalisation der Wasserscheide ist abhängig von den unterschiedlichen Druckverhältnissen die in beiden Systemen herrschen.“, (Hoeper et al., 2014), also dem Druck in dem ECLS-System und dem Druck der über das Herz aufgebaut wird. Ist diese Durchmischungszone sehr zentral, das heißt direkt im Bereich der Halsgefäße, muss mit einer Hypoxie der nachgeschalteten Organe gerechnet werden und damit mit einer längerfristigen Schädigung dieser Organe. Als ausgesprochen vulnerable Organe sind das Herz und das Hirn zu nennen. Der Koronararterienabgang sitzt nur knapp über der Aortenklappe. Sollte das Blut aufgrund eines Restauswurfs des Herzens kontinuierlich mit eingeschränkt oxygeniertem Blut perfundiert werden, so ist von einer Regenerationshemmung

des Herzens oder einer weiteren Schädigung auszugehen. Analoges gilt für das Gehirn, die Abgänge der hirnversorgenden Gefäße befinden sich sehr zentral im Aortenbogen.

Faktoren für das Auftreten eines Wasserscheidephänomens:

1. Erhaltende Herzauswurf Funktion (zu wenig um den Kreislauf zu erhalten, zu viel, dass desoxygeniertes Blut ausgeworfen wird)
2. Schnellere Regeneration des Herzens vor der Lunge

Die Diagnostik eines zentral vorliegenden Wasserscheidephänomen mit potentieller Schädigung des Herzens und des Gehirns ist nicht einfach. Häufig sind es Zufallsbefunde, die sich aus einer CT-Diagnostik ergeben, die bei den Intensivpatienten aufgrund anderer Fragestellungen durchgeführt werden.

Eine andere Möglichkeit ist die Messung des Sauerstoffpartialdrucks über die A. radialis dextra. Ist dieser dort gemessene Sauerstoffpartialdruck deutlich niedriger als der in den Femoralgefäßen gemessene Sauerstoffpartialdruck, ist von einer zentralen Durchmischung bzw. einer zentralen Wasserscheide auszugehen.

Je nachdem an welchem Ort die Wasserscheide auftritt, ergeben sich daraus unterschiedliche Problematiken für den Patienten.

Tritt der Fall einer zu starken Pumpleistung des Herzens, bei nicht ausreichender Oxygenierung des Blutes durch die Lunge ein, so befindet sich die Wasserscheide sehr weit entfernt von der Aortenklappe im Bereich der Aorta thoracalis descendens bzw. Aorta abdominalis. Die Folge ist, dass sauerstoffarmes Blut aus der linken Herzkammer in die Hirngefäße, sowie auch in die Koronararterien, gepumpt wird. Infolge dessen kann eine zerebrale Hypoxie, sowie eine Sauerstoffunterversorgung des Myokards auftreten, woraufhin es zu einem hypoxischen Schaden des Myokards, mit einer weiteren Verschlechterung bis zum Pumpversagen des Herzens, kommen kann.

Zur Veranschaulichung möchte ich einen konkreten Fall aus der Klinik beschreiben (siehe Abbildung 7).

Einer 38jährigen Patientin wurde nach erfolgreicher Reanimation bei Kammerflimmern außerhalb des Krankenhauses, eine ECLS implantiert. Die Kanülierung erfolgte sowohl venös als auch arteriell über die Femoralgefäße. Eine Stabilisierung der Herz-Kreislauf-Situation konnte unter einer ECLS-Leistung von 4l/min erreicht werden (s. Abbildung 7, Bild A). Um einen Status über die Perfusionverhältnisse zu bekommen, wurde eine Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel durchgeführt. Bei der sogenannten Aortographie wurde die Wasserscheide (s. Abbildung 7, Bild B) in der Nähe der linken Arteria carotis sichtbar gemacht. Durch die Blutgasanalyse vor dem CT wusste man, dass nicht-oxygeniertes Blut ausgeworfen wurde. In dem CT konnte dargestellt werden, dass kontrastmittelreiches, oxygeniertes Blut auf kontrastmittelarmes, desoxygeniertes Blut trifft. Daraufhin wurde bei der Patientin eine neuropräventive Hypothermie auf der Intensivstation durchgeführt.

2 Tage später kam es zu einem plötzlichen Blutdruckabfall unter laufender ECLS-Therapie und die BGA zeigte, dass sich die Sauerstoffversorgung des Gehirns zunehmend verschlechterte. Der Grund dafür war eine Thrombose eines Koronargefäßes, des Ramus interventricularis anterior (RIVA), welche durch einen Stent erfolgreich therapiert wurde. Nach Wiederaufnahme des Blutflusses durch den RIVA und die intravenöse Gabe von Katecholaminen erhöhte sich die ventrikuläre Kontraktilität und damit der Blutdruck rasch auf 147/88mmHG (siehe Abbildung 7, Bild C). Eine erneute Aortographie belegte die Lokalisation der Wasserscheide nun in der Aorta descendens (siehe Abbildung 7, Bild D), obwohl der ECLS-Ausfluss nicht verändert wurde. Das heißt durch den erhöhten Auswurfdruck des Herzens und unveränderten Druck über die ECLS wurde die Wasserscheide nach distal verlagert.

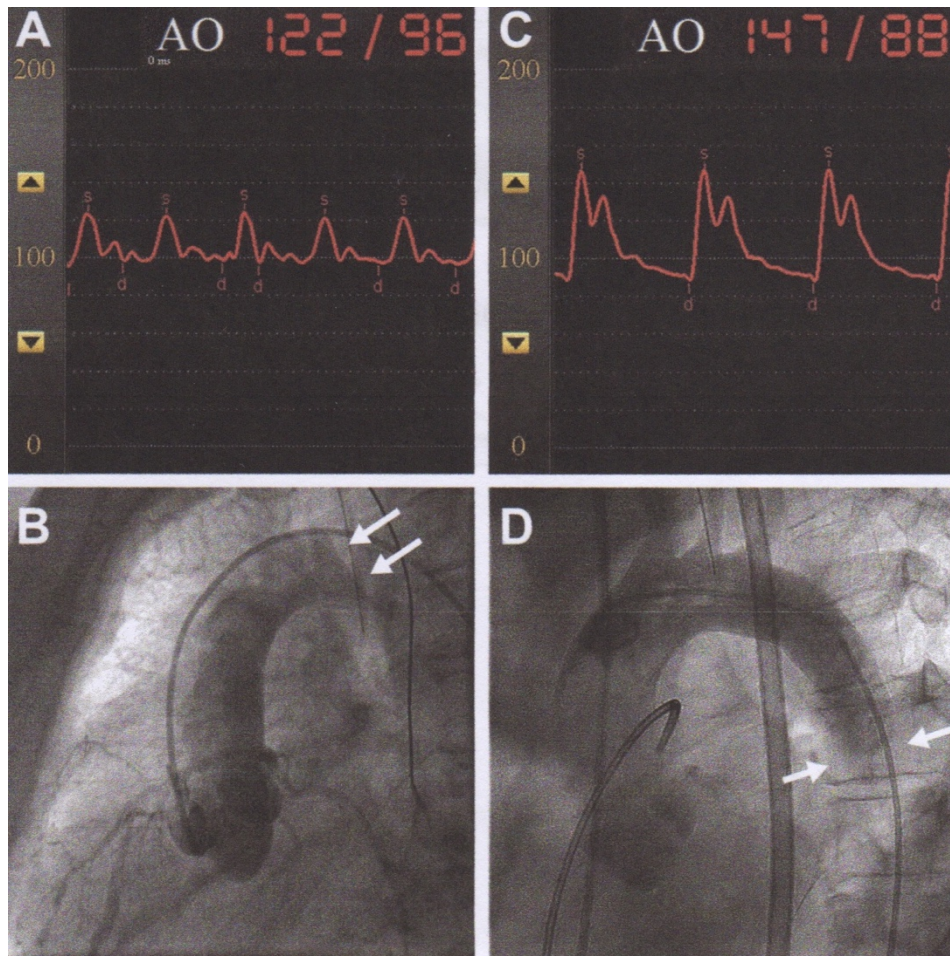


Abbildung 7: Aortendruck & Aortographie (Bildquelle: Publikation PubMed- (Napp et al., 2015))

Dieses Beispiel legt plastisch dar, dass die „Lokalisation der Wasserscheide abhängig von dem linksventrikulär gepumpten Blutvolumen, also der kardialen Kontraktibilität, der ECLS-Leistung und dem Gefäßwiderstand ist“ (Napp et al., 2015).

Es ist schwierig ein Wasserscheidephänomen ohne invasives Vorgehen und Diagnostik zu visualisieren und damit zu diagnostizieren. Trotzdem wird der Blutdruck in der Literatur von Napp et al, 2015 als wichtiger Parameter identifiziert. Je höher der Blutdruck aufgrund einer erhaltenden kardialen Kontraktibilität, desto weiter distal liegt die Wasserscheide und desto mehr desoxygeniertes Blut kann in die Koronargefäße und die Hirnstrombahn

gelangen. (Napp et al., 2015). Natürlich spielt hier ebenfalls der Gegendruck der ECLS-Anlage eine entscheidende Rolle.

Ein Verdacht auf eine generelle Sauerstoffunterversorgung des Patienten, kann laut Choi et al. bereits aus der „Blutgasanalyse (Sauerstoffpartialdruck (paO_2) + Sauerstoffsättigung (SO_2)) der A. radialis dextra abgelesen werden“, im Normalfall wird die Blutprobe an der Arteria radialis dextra entnommen. Choi et al. beschreiben in ihrer Publikation von 2015, dass ein Normwert des paO_2 bei 70-100 mmHg, und die SO_2 bei 95-99% unter ECLS-Therapie liegen sollte. Fallen die Blutgasanalysewerte der A. radialis dextra stark ab, in den Bereich von paO_2 40 mmHg und einer SO_2 von unter 70%, so besteht eine Sauerstoffunterversorgung und damit der hochgradige Verdacht auf ein bedrohliches Wasserscheidephänomen, insbesondere wenn ein technischer Defekt an der ECLS ausgeschlossen werden kann. Damit zeigt diese Publikation, dass die Sauerstoffsättigung der A. radialis dextra oder auch sinistra unter laufender ECLS-Therapie, einen Hinweis geben kann, wie stark der Auswurf des Herzens mit desoxygeniertem Blut ist und wo sich die Wasserscheide befinden kann.

In diesem Fall kann man von zwei unterschiedlichen Blutkreisläufen sprechen. Die obere, unzureichend mit Sauerstoff versorgte Körperhälfte erscheint blau, die untere Körperhälfte, welche mit oxygeniertem Blut aus der ECLS versorgt wird, erscheint rot (Choi et al., 2014). Es liegt also eine Differenz zwischen Oxygenierung des Ober- und Unterkörpers vor (Kitamura et al., 1997). (siehe Abb. 8 (B))

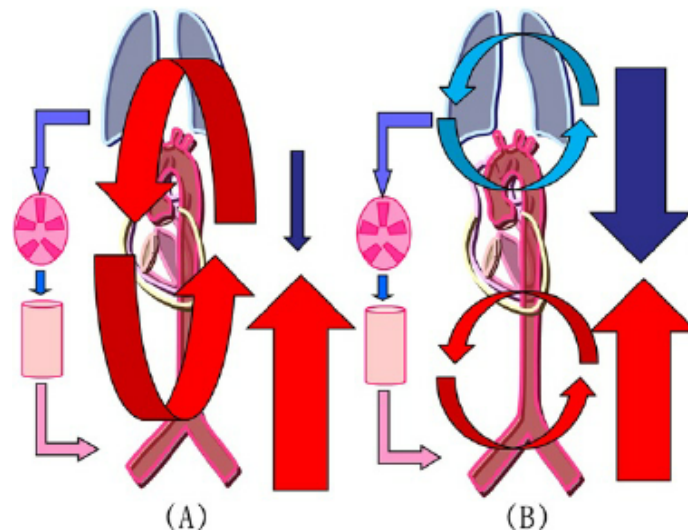


Abbildung 8 schematisches Diagramm der Blutzirkulation während ECLS-Therapie (Bildquelle: Publikation PubMed - (Choi et al., 2014))

- (A) Klinisch optimale Leistung der ECLS – der komplette Organismus wird ausreichend mit sauerstoffreichem Blut versorgt
- (B) Wasserscheidephänomen – durch die zu hohe Pumpleistung des Herzens mit sauerstoffarmem Blut wird der Oberkörper unzureichend mit O_2 versorgt – eine Hypoxie liegt vor

Ein weiterer Fall berichtet von einem 55-jährigem Patienten, der auf Grund eines kardiogenen Schocks, mit einer ECLS versorgt wurde. Die Hämodynamik stabilisierte sich bei einem ECLS-Blutfluss von 4,5 l/min. Die Blutgasanalyse der A. radialis dextra ließ mit einem pO_2 von >400 mmHg auf eine ausreichende Sauerstoffsättigung schließen.

Bei einem CT, das im Weiteren mit Kontrastmittel durchgeführt wurde, zeigte sich ein deutliches Wasserscheidephänomen. Die Aorta ascendens zeigte einen deutlichen Kontrast zwischen oxygeniertem und desoxygeniertem Blut. Hierbei entsprach das kontrastreiche, oxygenierte Blut dem ECLS-Auswurf und das kontrastarme, desoxygenierte Material, dem vom Herzen ausgeworfene Blut. Somit wurde die Wasserscheide sehr zentral sichtbar gemacht.

In diesem Fall wurden die Koronararterien des Patienten mit Blut aus dem linken Ventrikel, also mit nur insuffizient oxygeniertem Blut versorgt. Eine prolongierte Erholungszeit des Herzens könnte die Folge dieser zentralen Wasserscheide sein.

Hoeper et. al. wollen mit ihrer Publikation zeigen, dass die Gasanalyse aus der rechten Radialarterie (A. radialis dextra) widerspiegelt, wie hoch der Sauerstoffgehalt des Blutes ist, welches an das Gehirn abgegeben wird. Im Gegensatz kann sie jedoch nicht sicher darlegen, wie hoch die Sauerstoffsättigung des Blutes, welches an die Koronararterien abgegeben wird, wirklich ist. Aber die Autoren beschreiben, dass der Blutdruck des Patienten eine wertvollere Abschätzung zur Lokalisation einer Wasserscheide gibt, als die Sauerstoffsättigung der A. radialis dextra (Hoeper et al., 2014). Laut dieser Studie ist es die erste Visualisierung einer Wasserscheide unter laufender ECLS-Therapie, welche durch das Kontrastmittel-CT sichtbar gemacht wurde. Zusätzlich muss man zu dieser Aussage sagen, dass es sich um eine Studie mit nur einem Patienten handelt.

1.12.1 Diagnose eines Wasserscheidephänomens

Eine frühe klinische Diagnosestellung des Wasserscheidephänomens kann von entscheidender Bedeutung für die Prognose des Patienten sein. Die Kontrolle und der Vergleich der arteriellen Blutgasanalyse der A. radialis dextra und A. radialis sinistra könnten, auch wenn Hoeper et. al. (Hoeper et al., 2014), in ihrer Ein-Personen-Studie eine andere Aussage machen, eine mögliche Hypoxie andeuten. Außerdem kann die Blutgasanalyse der oberen Körperhälfte (A. radialis dextra) und unteren Körperhälfte (A. femoralis) ebenfalls andeuten, dass ein zu hoher Restauswurf des Herzens mit desoxygeniertem Blut, mit Folge einer Hypoxie in der oberen Körperhälfte, besteht. Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel zur Diagnose eines Wasserscheidephänomens stellt das CT mit Kontrastmittel dar. Hier wird erkannt, an welcher Stelle der Aorta die Wasserscheide besteht.

Die Definition des Wasserscheidephänomens, für diese Studie, wurde auf der Intensivstation, anhand der pO_2 -Differenz zwischen der A. radialis dextra und A. radialis sinistra, gestellt.

Diagnosestellung des Wasserscheidephänomens in dieser Studie:

1. Unterschiedliche Blutgasanalysewerte
A. radialis dextra – A. radialis sinistra
2. Kontrastmittel – CT zur Lokalisation der Wasserscheide

1.12.2 Therapiemöglichkeiten bei Wasserscheidephänomen

Als Therapie des Wasserscheidephänomens wurden zwei Möglichkeiten in dieser Studie analysiert. Entweder muss der obere Körperkreislauf zusätzlich mit oxygeniertem Blut unterstützt werden, oder das Herz muss medikamentös in seiner Pumpkraft unterdrückt werden, damit ein Restauswurf soweit als möglich limitiert wird. In den folgenden zwei Abschnitten werden die zwei Therapiemöglichkeiten genauer erläutert.

1.12.3 Umkanülierung/ Zusatzkanülierung

Die bestehende Kontraktilität des Herzens wird durch die nachfolgend dargestellte Therapiealternative nicht beeinflusst. Die Therapie besteht in der Anlage einer weiteren 3. Kanüle. Es findet eine Umkanülierung von der A. femoralis in die A. subclavia dextra oder V. jugularis interna statt (siehe Abb. 9 (C)).

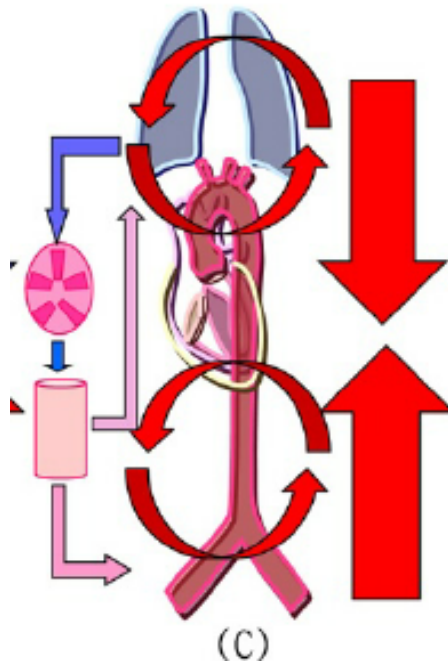


Abbildung 9: schematisches Diagramm der Blutzirkulation während ECLS-Therapie (Bildquelle: Publikation PubMed - (Choi et al., 2014))

(C) VAA – ECMO – durch eine weitere rückführende Kanüle, wird ausreichend oxygeniertes Blut in den Oberkörper geleitet.

Der Begriff „Umkanülierung“ steht in dieser Studie zum einen für Patienten die eine dritte „Zusatzkanüle“ für den Rückfluss des oxygenierten Blutes erhalten, aber auch ebenfalls für eine echte „Umkanülierung“ von der A. femoralis in die A. subclavia oder V. jugularis interna.

Die dritte rückführende Kanüle sorgt hierbei für eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Koronararterien und des Gehirns. Wie schon zuvor beschrieben, handelt es sich bei der VAA-ECMO um zwei Kreisläufe, welche oxygeniertes Blut zum einen in die obere- zum anderen in die untere Körperhälfte befördern.

Bei der Umkanülierung in die A. subclavia dextra oder V. jugularis interna wird mit oxygeniertes Blut direkt in die obere Körperhälfte gepumpt – der Zugang und somit Rückstrom über die Femoralgefäße entfällt.

1.12.3.1 Vorteile Umkanülierung

Die Vorteile der Umkanülierung in ein zusätzliches arterielles Gefäß, liegen in der direkten Zuführung des sauerstoffreichen Blutes in den oberen Körperkreislauf.

Über ein exaktes Monitoring kann ein konkreter Outflow über die beiden zuführenden Kanülen eingestellt werden und auch sichergestellt werden, dass diese Menge an Blut in die Zirkulation gebracht wird. Somit ist eine Sauerstoffversorgung der oberen Körperhälfte, darunter Koronararterien und Gehirn, gewährleistet.

1.12.3.2 Nachteile Umkanülierung

Ein bedeutender Nachteil der Umkanülierung ist sicher der invasive Eingriff, also eine erneute Operation und Traumen und ggf. die Induktion inflammatorischer Prozesse beim Freilegen der arteriellen Gefäße. Außerdem sind die allgemeinen Risikofaktoren der ECLS-Therapie, darunter Blutungsneigung und Infektionsrisiko, erhöht.

1.12.4 Betablockertherapie

Betablocker sind Arzneistoffe aus der Gruppe der Antihypertonika. Ihre Anwendung findet sich in der Therapie von arterieller Hypertonie, Angina pectoris, Koronarer Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Daneben gibt es noch zahlreiche weitere Anwendungsgebiete.

Medikamente, wie zum Beispiel Betablocker oder Adrenalin, können unterschiedliche Wirkungen auf die Herzaktion haben. Man spricht von den Begriffen Chronotropie, Dromotropie, Inotropie und Bathmotropie. Diese Wirkungen auf das Herz können entweder gesteigert, man spricht von positiv beeinflusst, oder gesenkt, also negativ beeinflusst werden. In der nachfolgenden Tabelle sind die Begriffe anschaulich definiert.

Tabelle 5: Beeinflussung der Herzaktion

Begriff	Definition
Chronotropie	Beeinflussung der Schlagfrequenz des Herzens
Dromotropie	Beeinflussung der Geschwindigkeit der Erregungsleitung
Inotropie	Beeinflussung der Kontraktionskraft des Herzens
Bathmotropie	Beeinflussung der Reizschwelle und damit der Erregbarkeit des Herzens

Im Organismus haben Betablocker einen negativ inotropen und chronotropen Effekt und verringern somit das Herzzeitvolumen (Ghalayini et al., 2016). Betablocker sind Wirkstoffe welche im Körper an den β -Adrenozeptoren binden. Durch diese Bindung werden die Adrenozeptoren blockiert und es tritt eine Hemmung des Sympathikus ein. Der Sympathikus wirkt am Herzen positiv chronotrop, positiv dromotrop, positiv inotrop und positiv bathmotrop. Es wird also die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin gehemmt. Es handelt sich um eine kompetitive Hemmung, da die Betablocker keine biochemische Wirkung auf den Organismus haben, sondern lediglich die Bindung anderer Neurotransmitter oder Hormone verhindern. Dementsprechend wirken Betablocker an den β_1 -Adrenorezeptoren negativ inotrop und negativ chronotrop am Herzen.

Die Philosophie der β -Blockertherapie ist eine Reduktion der bestehenden Restkontraktilität des Herzens und damit die Unterbindung des Restauswurfs von unzureichend oxygeniertem Blut. Somit wird weniger desoxygeniertes Blut im anterograden Blutfluss in den Körperkreislauf gepumpt, der Gegendruck gegen die retrograde ECLS-Perfusion wird geringer.

1.12.4.1 Vorteile Betablockertherapie

Der Vorteil einer medikamentösen Betablockertherapie liegt im nichtinvasiven Vorgehen, da Betablocker über den normalen venösen Zugang, ins Blut gegeben werden können und kein zusätzlicher operativer Eingriff notwendig ist. Außerdem kann das Medikament ebenfalls ohne weitere Folgen wie zum Beispiel Wundheilungsstörungen etc. dosiert und angepasst werden. β -Blocker gibt es mit unterschiedlichen Wirksubstanzen, unterschiedlicher Bioverfügbarkeit und in oraler und intravenöser Applikationsform. Für die intensivmedizinische Therapie zur Behandlung eines Wasserscheidephänomens bietet sich die intravenöse Applikation an, da sie eine sehr kurze Halbwertszeit aufweist und damit sehr gut gesteuert werden kann.

1.12.4.2 Nachteile Betablockertherapie

Zwar gehört die schnelle Wirkung der Betablocker zu den Vorteilen, trotzdem ist der Eintritt der Wirkung, die Höhe der Konzentration und die „Messbarkeit“ nicht so genau, wie eine invasiv eingebrachte Kanüle, über welche der Blutfluss exakt eingestellt werden kann. Zusätzlich dienen Betablocker, laut (Ghalayini et al., 2016), nur zur kurzfristigen Therapie bis eine konkrete Weiterbehandlung erfolgt.

1.13 Fragestellung

Die Implantation einer ECLS stellt für viele Patienten häufig die einzige lebenserhaltende Maßnahme zur Therapie eines Schocksyndroms unter Herz- und Lungenbeteiligung dar. Kommt es unter Anwendung der ECLS zu einem Wasserscheidephänomen, gilt für die Ärzte sofortige Handlungsnotwendigkeit um Langzeitfolgen des Patienten vermeiden zu können. Die betroffenen Patienten müssen vor einer kardialen und zerebralen Hypoxie und deren Spätfolgen bewahrt werden.

Das Ziel dieser Arbeit war es, herauszufinden inwiefern zwei verschiedene Behandlungsstrategien eines diagnostizierten Wasserscheidephänomens einen Einfluss auf das Überleben der Patienten hatten und welche der evaluierten Strategie einen positiven Einfluss auf die Behandlung der Patienten unter ECLS-Therapie nahm. Dazu wurden retrospektiv Patientenparameter, wie zum Beispiel Vitalparameter, diverse Laborparameter und der Katecholaminbedarf erhoben, um zu ermitteln, welche der beiden Therapiestrategien vorteilhafter für die Morbidität und Mortalität der Patienten waren.

Außerdem wurde untersucht, ob das Auftreten eines Wasserscheidephänomens unter ECLS-Therapie gegenüber den Vergleichspatienten ohne Wasserscheidephänomen, einen Einfluss auf die Mortalität der Patienten hatte.

Zusätzlich wurde analysiert, welche Faktoren, darunter zum Beispiel gewisse Vorerkrankungen, ausschlaggebend für das Auftreten eines Wasserscheidephänomens waren und ob Parameter vorhanden waren, welche eine Früherkennung eines Wasserscheidephänomens ermöglicht hätten.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie. Das Patientengut wurde aus stationär behandelten Patienten im Deutschen Herzkompentenz Zentrum Tübingen gefiltert. Die Patienten wurden auf Station 39 der Universitätsklinik für Anästhesiologie der Universität Tübingen behandelt. Vor Beginn der Studie wurde ein Antrag auf Genehmigung der Arbeit an die Ethikkommission der Universität Tübingen gestellt. Nach erfolgter Genehmigung, dem Ethikvotum Nr. 7642016B02, konnte mit der Datenerfassung begonnen werden.

2.2 Datenerfassung

In dem Screeningprozess wurden, von März 2013 bis Juni 2017, 39 Patienten mit einem Wasserscheidephänomen („Studienpatienten“) identifiziert, diesen wurden 39 „Vergleichspatienten“ gegenübergestellt, die bezüglich der Patientendaten vergleichbar waren, bei denen jedoch kein Wasserscheidephänomen identifiziert wurde.

Durch den klinikinternen OPS-Schlüssel erhielten wir eine Liste der mit ECLS-therapierten Patienten in unserem Studienzeitraum. Anhand dieser Liste konnten die jeweiligen Arztbriefe gescreent werden und sämtliche Patienten, mit der Diagnose Wasserscheidephänomen, herausgefiltert werden. Anschließend wurden für diese Studienpatienten sämtliche Daten, sowohl allgemeine Daten, wie auch spezielle Parameter aus den Servern SAP sowie ICCA entnommen und in Tabellenform angelegt. Anschließend erfolgte die statistische Auswertung der erhobenen Daten.

Zuerst wurde der Arztbrief mit Indikationsstellung und Grund für die stationäre Aufnahme beziehungsweise ECLS-Indikation analysiert und mögliche besondere

Vorkommnisse, wie zum Beispiel Dauer einer Reanimation, herausgefiltert. Aus den Dokumenten wurde zum einen das Datum der ECLS-Implantation (Zeitpunkt 0h der Vergleichspatienten) und zum anderen der Therapiebeginn eines Wasserscheidephänomens (Zeitpunkt 0h der Studienpatienten) entnommen. Ab diesem Tag wurden diverse Parameter zu verschiedenen Stichzeiten entnommen und tabellarisch festgehalten. Zusätzlich wurden allgemeine Patienteninformation, wie zum Beispiel das Alter, Gewicht, Vorerkrankungen, Nikotinabusus, etc. erfasst. Die 39 Patienten mit Wasserscheidephänomen wurden, wie bereits oben erwähnt, als sog. Studienpatienten definiert. Die Definition eines Wasserscheidephänomens wurde auf der Intensivstation, anhand der pO₂-Differenz zwischen der A. radialis dextra und A. radialis sinistra, alternativ zwischen pO₂-Differenz zwischen A. radialis sinistra und A. femoralis sinistra, gestellt.

Diese Patienten mit einem nachgewiesenen Wasserscheidephänomen, wurden wiederum in zwei Gruppen unterteilt (s. 2.3 Patientenkollektiv, Abb.: 10). 19 Patienten wurden mit der Gabe von Betablockern therapiert, 20 Patienten mit der zuvor beschriebenen Umkanülierung bzw. Zusatzkanülierung. Der jeweilige Therapieweg wurde vom diensthabenden Arzt nach persönlicher Einschätzung entschieden. Zu jedem identifizierten Patienten mit Wasserscheidephänomen, wurde 1 Patient gesucht, der in den Parametern Alter, Geschlecht und vergleichbare Grunderkrankungen (s. unten), mit den Patienten mit Wasserscheidephänomen übereinstimmen. Daraus ergeben sich also 39 Vergleichspatienten.

Match-Parameter:

- Alter
- Geschlecht
- Vergleichbare Grunderkrankungen

Es handelt sich ausschließlich um erwachsene, volljährige Patienten über 18 Jahren.

2.3 Patientenkollektiv

Die 78 inkludierten Patienten wurden in folgende 2 Gruppen untergliedert:

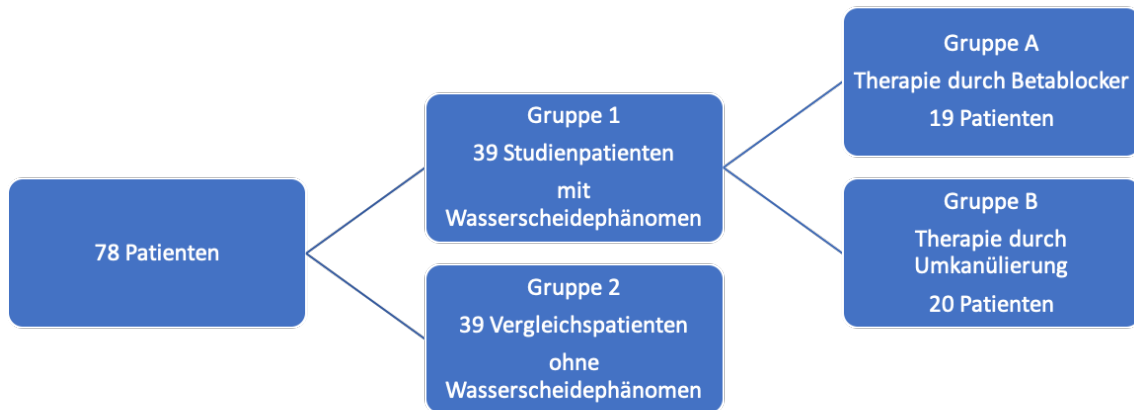


Abbildung 10: Patientenkollektiv

Gruppe 1	Studienpatienten 39 Patienten mit Wasserscheidephänomen, werden unterteilt in Gruppe A & B
Gruppe A	Patientenkollektiv mit Betablockertherapie bei Auftreten eines Wasserscheidephänomens unter ECLS-Anlage, bestehend aus 19 Patienten
Gruppe B	Patientenkollektiv mit Umkanülierung/ Zusatzkanülierung bei Auftreten eines Wasserscheidephänomens unter ECLS-Anlage, bestehend aus 20 Patienten
Gruppe 2	Vergleichspatienten Patientenkollektiv mit ECLS-Anlage ohne Wasserscheidephänomen als Vergleichspatienten, bestehend aus 39 gematchten Patienten

2.4 Einschlusskriterien

Es handelte sich um 78 Erwachsene (>18 Jahre), mündige männliche und weibliche Patienten im Alter zwischen 35 und 81 Jahren, welche im Zeitraum von März 2013 bis Juni 2017 mit einer ECLS therapiert wurden. Bei allen 78 Patienten wurde die ECLS-Therapie auf Grund eines kardiogenen Schocks eingeleitet. Bei der Hälfte (39) dieser Patienten trat im Krankheitsverlauf ein Wasserscheidephänomen auf.

2.5 Ausschlusskriterien

Bei dieser Studie gab es folgende Ausschlusskriterien:

- Patientenalter < 18 Jahre
- Keine parallele Therapie mit anderen Herzunterstützungssystemen z.B. Impella

2.6 Operatives Vorgehen

2.6.1 Implantation ECLS

Bestand die Indikation zur Implantation einer ECLS wurde bei den allermeisten Patienten in der Regel eine Narkose bzw. tiefe Analgosedierung eingeleitet. Nach Rückenlage erfolgte die Desinfektion der Leistengegend bis zum Hypogastrium. Bis zum Hypogastrium wurde steril abgedeckt, falls eine Notfalllaparotomie z.B. aufgrund einer Gefäßlazeration erfolgen musste.

Im Weiteren erfolgte die intravenöse Gabe von 5000 IE Heparin um die ACT bzw. PTT zu erhöhen. Anschließend erfolgte in der Regel zuerst die Punktion des venösen Gefäßes, also der Vena femoralis dextra oder sinistra. Nach erfolgreicher Punktion wurde ein Guidewire-Draht eingebracht (Seldinger Technik)

und dieser wurde unter Echokontrolle, über die Vena cava inferior bis in den rechten Vorhof vorgeschoben. Über die Echokardiographie erfolgte die Lagekontrolle. Nach Einbringen von Dilatatoren wurde dann die venöse Kanüle über den Draht bis in den rechten Vorhof nachgeschoben, auch hier erfolgte in der Regel eine Lagekontrolle über Echokardiographie. Der uneingeschränkte venöse Rückstrom wurde geprüft und damit die Kanüle retrograd entlüftet. Anschließend wurde die Kanüle abgeklemmt.

In der Folge wurde die Arterie, hier Arteria femoralis dextra oder sinistra, punktiert. Nach Einbringen des Drahtes und mechanischen Dilatatoren, wurde die arterielle Kanüle circa bis zur A. iliaca communis vorgeschoben. Auch hier erfolgte die Entlüftung durch ein Öffnen der Klemme und Sichtung des Blutflusses. War der Blutfluss erwartungsgemäß bzw. uneingeschränkt, wurde eine luftfreie Konnektion mit dem ECLS-System durchgeführt. Anschließend erfolgte ein langsames Anfahren der ECLS, das heißt der Support wurde schrittweise angehoben. Dies gegebenenfalls unter Volumensubstitution, zum Beispiel von kristalloider Infusionslösung. Diese Volumengabe ist in den meisten Fällen notwendig, da es mit Anfahren der ECLS zu einer Umverteilung der Blutvolumina kommt.

2.6.2 Insertion einer Zusatzkanüle

Die Zusatzkanüle verändert wie bereits oben beschrieben die Volumenverteilung an oxygeniertem und desoxygeniertem Blut im Organismus unter der laufenden ECLS-Therapie mit Standardkanülierung. Ein weiterer Vorteil liegt an einer separaten Drossel, durch welche der Ein- bzw. Ausstrom aus der Pumpe gezielt reguliert und bei Bedarf gesteuert werden kann.

2.6.2.1 Vena jugularis interna dextra

Das Einbringen einer Zusatzkanüle in die Vena jugularis interna dextra kann zum einen in Intubationsnarkose, zum anderen in Lokalanästhesie durchgeführt werden. Da die Patienten in den meisten Fällen bereits intubiert und beatmet

waren, wurde die Installation der Zusatzkanüle hauptsächlich in Intubationsnarkose durchgeführt, die Narkosetiefe wurde verändert um eine sicher Analgesierung erreichen zu können.

Der Patient wurde in Rückenlage gelagert und der rechte Halsbereich steril abgewaschen. Vorab erfolgte oftmals eine dopplersonographische Darstellung der Zielgefäße um etwaige Thromben oder Gefäßverschlüsse auszuschließen. Anschließend erfolgte die Gabe von 5000 IE Heparin intravenös, die Punktion der Vena jugularis interna, gefolgt vom Einbringen des Seldinger-Führungsdrahtes, dem Einbringen von Dilatatoren und dem Einbringen und Vorschieben der Kanüle, sowie Lagekontrolle unter Echographie. Nach luftfreier Konnektion mit dem ECLS-System, wurde der nun neu installierte Zusatzschenkel der ECLS langsam angefahren.

2.6.2.2 Arteria subclavia dextra

War der Patient in Intubationsnarkose oder Lokalanästhesie gelagert und steril abgewaschen und abgedeckt, erfolgte der Schnitt im Sulcus deltoideopectoralis dextra, eine Vertiefung der Schulterregion zwischen den Muskelbäuchen des Musculus pectoralis major und dem Musculus deltoideus, nach medial über 4 Zentimeter und circa 1 Zentimeter kaudal der Clavicula. Anschließend erfolgte die Präparation in die Tiefe, unter Schonung des Plexus brachialis. Die Arteria subclavia dextra wurde sorgfältig exponiert. Es erfolgte nach einer intravenösen Gabe von 5000 IE Heparin die Ausklemmung der A. subclavia dextra mit der Satinskiklemme. Es folgte die Aufnahme einer 8 Millimeter Dacron-Prothese und die Einführung der arteriellen Kanüle in die Dacron-Prothese. Nach Fixierung der Kanüle erfolgte die luftfreie Konnektion mit dem ECLS-System. Wiederum wurde das System langsam angefahren, gegebenenfalls unter Volumensubstitution.

2.7 Messzeitpunkte

In den folgenden zwei Kapiteln sind zum einen die Messzeitpunkte für Vital- und Beatmungsparameter, zum anderen die Messzeitpunkte für die Medikation mit Katecholaminen, dargestellt. Um die Studienpatienten und Vergleichspatienten zeitlich miteinander zu matchen, gilt in dieser Studie ein besonderes Augenmerk auf den Zeitpunkt 0h. Um Verwirrung vorzubeugen empfiehlt es sich, die unten aufgeführten Abbildungen gut einzuprägen.

Der Zeitpunkt 0h der Studienpatienten, gab den Zeitpunkt an, an welchem der Therapiebeginn mit Betablockern oder Umkanülierung gestartet wurde, das Wasserscheidephänomen wurde bereits diagnostiziert. Die Dauer der ECLS-Therapie bei den Studienpatienten vor dem Zeitpunkt 0h, spielte in diesem Fall keine Rolle. Zusätzlich wurde bei den Studienpatienten der Zeitpunkt -24h erfasst, zu diesem Zeitpunkt hatte noch keine Therapie des Wasserscheidephänomens begonnen (s. Kapitel 2.7.1 Abbildung 11). Der Zeitpunkt 0h bei den Vergleichspatienten gab den Therapiestart mit ECLS an. Aus diesem Grund des Matchen der Studien- und Vergleichspatienten, ergaben sich 8 Messzeitpunkte (-24h, 0h, 24h, 3 Tage, 5 Tage, 7 Tage, 10 Tage, 14 Tage) für die Studienpatienten und 7 Messzeitpunkte (0h, 24h, 3 Tage, 5 Tage, 7 Tage, 10 Tage, 14 Tage) für die Vergleichspatienten (s. Kapitel 2.7.1 Abbildung 11 & 12).

2.7.1 Messzeitpunkte für Labor- & Beatmungsparameter

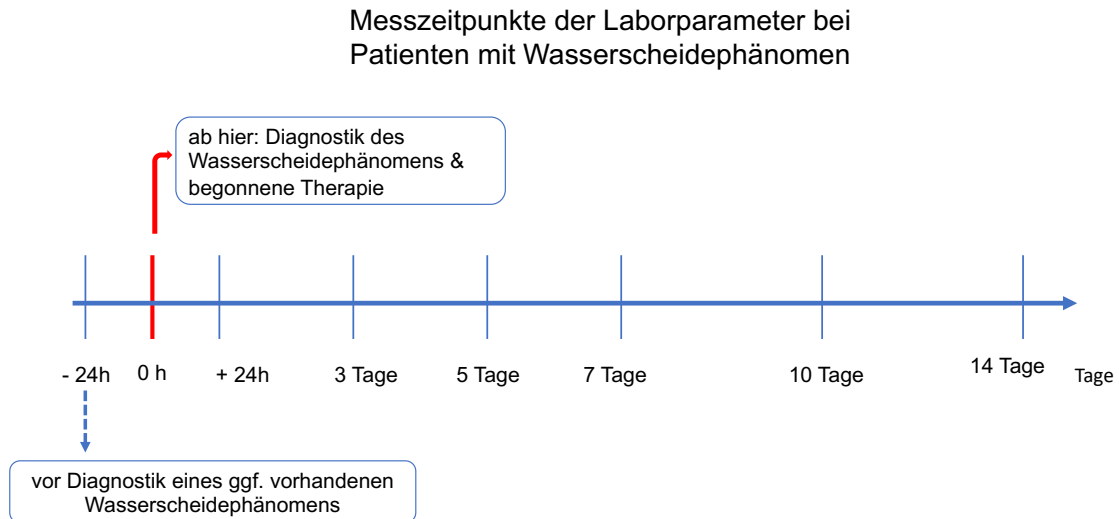


Abbildung 11: Messzeitpunkte der Labor- & Beatmungsparameter der Studienpatienten

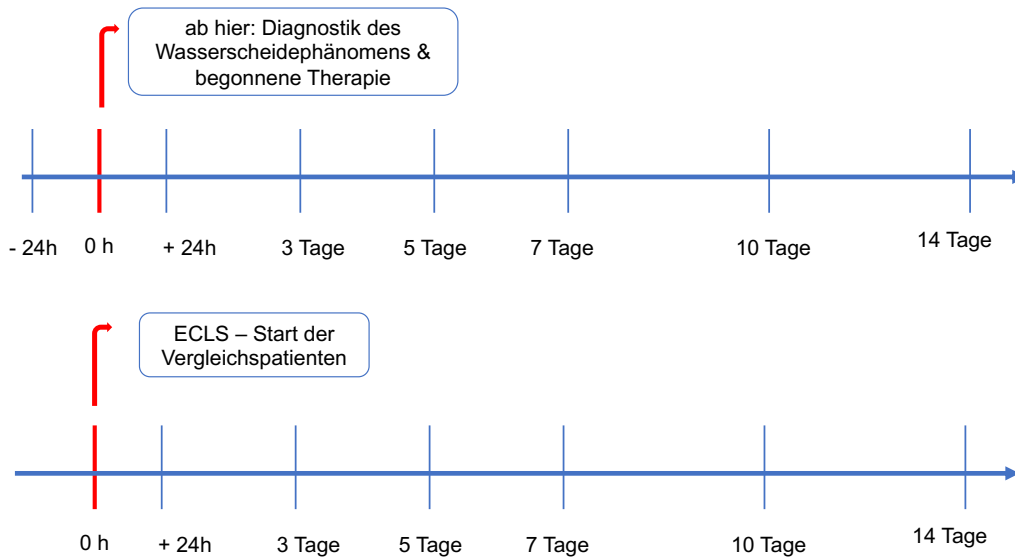


Abbildung 12: Messzeitpunkte der Labor- & Beatmungsparameter im Vergleich zw. Studien- & Vergleichspatienten

2.7.2 Messzeitpunkte für Katecholamine

Die Messzeitpunkte für die Medikation mit Katecholaminen gliederten sich ähnlich wie die im vorherigen Kapitel (s. 2.7.1) auf. Der Zeitpunkt 0h der Studienpatienten gab die Therapie des Wasserscheidephänomens an. In dieser Datenerfassung wurde zusätzlich der Zeitpunkt -48h und -24h erfasst, um den Medikationsverlauf vor Auftreten eines Wasserscheidephänomens zu analysieren. Bei den Vergleichspatienten war der Zeitpunkt 0h der Beginn einer ECLS-Therapie (s. Abbildung 13).

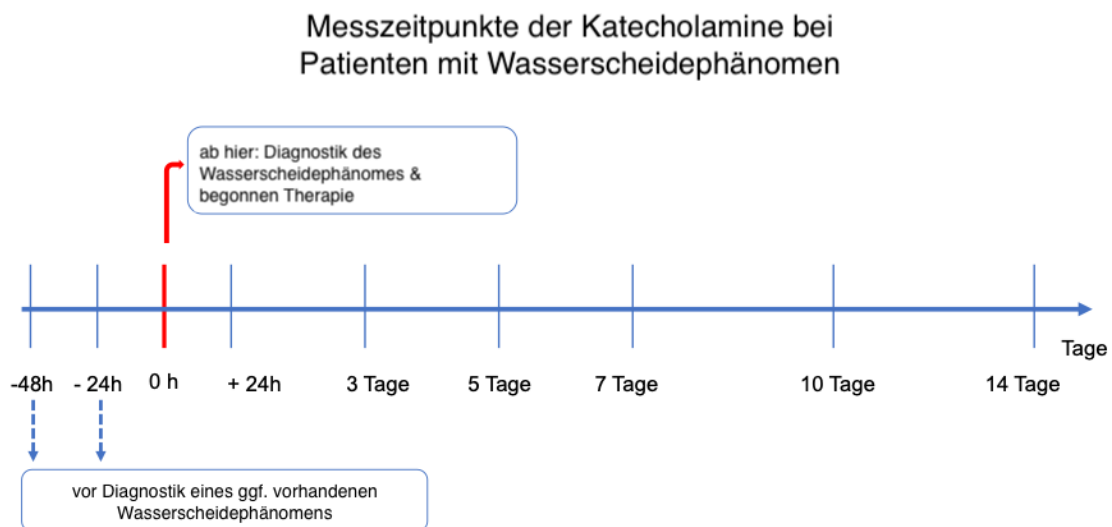


Abbildung 13: Messzeitpunkte der Katecholamin-Medikation

2.8 Parameter

2.8.1 Demografische Daten

Folgende Daten wurden als Grundlage der Studie bei allen Patienten erhoben (Tabelle 7). Über diese Faktoren wurde postuliert, dass sie das Auftreten eines Wasserscheidephänomens maßgeblich beeinflussen.

Tabelle 6: Demografische Daten

Alter
Geschlecht
Gewicht
Größe
Reanimationsmaßnahmen notwendig ja/nein
Dauer der Reanimation
Sterberate
Anzahl der Tage unter laufender ECLS
Zeitpunkt nach wievielm Tag, unter laufender ECLS, ein Wasserscheidephänomen eintritt
Relevante Grunderkrankungen:
• Arterielle Hypertonie
• Koronare Herzerkrankungen (KHK)
• Adipositas
• Diabetes mellitus
• Niereninsuffizienz
• Dialyse
• Pulmonale Vorerkrankungen

- Nikotinabusus
- Asthma / COPD

2.8.2 Beatmungsparameter

Zu 8 bzw. 7 Zeitpunkten (s. Kapitel 2.7.1 Messzeitpunkte für Labor- & Beatmungsparameter) wurden folgende Beatmungsparameter bestimmt:

- O₂-Partialdruck (paO₂) der A. radialis dextra
- Horovitz-Quotient - Oxygenierungsindex (Beschreibung Lungenschädigung)

2.8.3 Laborparameter

Zu 8 bzw. 7 Zeitpunkten (siehe Kapitel 2.7.1 Messzeitpunkte für Labor- & Beatmungsparameter) wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Sauerstoffpartialdruck (pO₂) und Kohlenstoffdioxidpartialdruck (CO₂)
- Säure-Basen-Haushalt: pH-Wert, Laktat & Laktatdehydrogenase (LDH)
- Blutgasanalyse: Laktat
- Kardiale Enzymdiagnostik: Creatinkinase (CK)
- GOT, GPT
- Nierenfunktionsparameter: Kreatinin und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- Leberfunktionsparameter: Bilirubin

2.8.4 Katecholamine – Medikation

Zu 9 bzw. 7 Zeitpunkten (siehe Kapitel 2.7.2 Messzeitpunkte für Katecholamine) wurden folgende Katecholamin-Medikationen bestimmt:

- Adrenalin (Suprarenin®)
- Noradrenalin (Arterenol®)
- Esmolol (Brevibloc®)

2.9 Bestimmung der Endpunkte Überleben und Tod

Als primäre Endpunkte der Studie wurde das Eintreten des Todesfalls unter ECLS-Therapie und die Genesung mit der darauffolgenden Explantation der ECLS festgelegt.

Die Überlebenszeit wurde als Zeitspanne zwischen Implantation der ECLS und Tod definiert. Sofern kein Tod eingetreten ist, wurde als Endpunkt der Datenerfassung die Explantation der ECLS festgelegt.

2.10 Statistische Auswertung

Die Erkenntnisse und Auswertungen der Daten der folgenden Arbeit wurden zusammengefasst und durch Tabellen und Grafiken dargestellt. Dabei wurden folgenden Computersoftware verwendet:

- Microsoft Word für MacOS (Version 2016) für die Niederschrift, Endnote 20 für das Literaturverzeichnis
- Microsoft Excel für MacOS (Version 2016) für Tabellen und Grafiken
- Microsoft Power Point MacOS (Version 2019) für diverse Grafiken
- SPSS-Statistics Premium 25 für MacOS für die statistische Analysen und Grafiken
- R-Software (Version 3.4) für die statistische Auswertung der Laborparameter mit der nichtparametrischen Längsschnittanalyse „nparLD“ & Berechnung der Signifikanz (p-Wert)

2.10.1 Statistische Datenanalyse

Die Auswahl der Tests sowie die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgten durch Lina Maria Serna Higuita, wissenschaftliche Mitarbeiterin der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität Tübingen.

Die beschreibenden statistische Daten wurden für kontinuierliche, metrische Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, wenn sie annähernd normalverteilt waren. Sollten diese Variablen nicht normalverteilt sein, wurden Median und der Interquartilenabstand (25% und 75% Perzentile), sowie die Spannweite der Variablen angegeben. Kategoriale Variablen waren in Prozentangaben angegeben.

Die parametrischen Daten wurden mit dem „Exakten Test nach Fisher“ dargestellt, um quantitative Werte zwischen den Gruppen zu vergleichen.

2.10.1.1 Multivariable Analyse

Um die Zusammenhänge zwischen intrahospitaler Sterblichkeit und Therapie zu testen, führten wir ein binäres logistisches Regressionsmodell durch. Odds-Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (CI) wurden berechnet. Darüber hinaus wurden Laborparameter mit der nichtparametrischen Analyse für Längsdaten „nparLD“ (R-Software, V 3.4) analysiert, die eine nichtparametrische Längsschnittanalyse in nicht normalen verteilten Daten ermöglicht. Die Variable zwischen den Gruppen (Therapie) und die Variable innerhalb der Gruppen (Zeit) wurden analysiert, um die Haupt- und Wechselwirkungseffekte auf die Ergebnisvariablen zu bestimmen. Die Wald-Typ-Statistik (WTS), die ANOVA-Typ-Statistik (ATS) und die modifizierte ANOVA-Type-Statistik wurden berechnet. Bei der Definition statistisch signifikanter Effekte durch Therapie und/oder Zeit wurde eine Mehrfachvergleichsanalyse für den jeweiligen Parameter durchgeführt.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $<5\%$ ($p < 0,05$) wurde die Nullhypothese verworfen und die geprüften Daten als signifikant voneinander unterschiedlich angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Das gesamte Patientenkollektiv bestand aus 78 Patienten. Aufgeteilt wurden diese Patienten in zwei Gruppen. Gruppe 1 beinhaltete 39 Patienten mit diagnostiziertem Wasserscheidephänomen unter laufender ECLS-Therapie, Gruppe 2 beinhaltete 39 Vergleichspatienten mit ECLS-Therapie ohne Wasserscheidephänomen, welche im Vorfeld gematched wurden (s. Kapitel 3.2 Datenerfassung). Das Patientenkollektiv mit Wasserscheidephänomen wurde wiederum in zwei Untergruppen unterteilt. Zur Untergruppe A gehörten die 19 Patienten, deren Wasserscheidephänomen mit Betablockern therapiert wurden. Zur Untergruppe B gehörten 20 Patienten, deren Wasserscheidephänomen mit einer invasiven Umkanülierung bzw. Zusatzkanülierung in die A. subclavia oder V. jugularis interna, therapiert wurden.

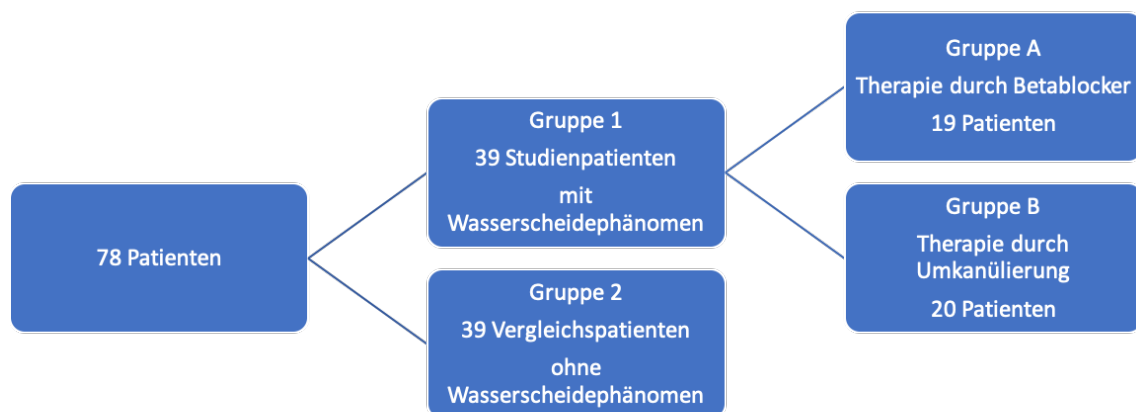


Abbildung 14: Patientenkollektiv

3.1.1 Patientenkollektiv & Grunderkrankungen mit Wasserscheidephänomen (Studienpatienten)

Das Patientenkollektiv, mit auftretendem Wasserscheidephänomen unter laufender ECLS-Therapie, bestand aus insgesamt 39 Patienten im Alter von 62,1 +/- 10,9 Jahren. Die Geschlechterverteilung weiblich/ männlich lag bei 5 (12,8%) / 34 (87,2%). Sie hatten eine durchschnittliche Größe von 175,1 +7,9 Zentimeter und ein Durchschnittsgewicht von 88,1 +/-15,6 Kilogramm. Damit litten 21 (60,0%) der Patienten unter einer Adipositas.

Eine koronare Herzerkrankung war bei 29 (74,4%) der Patienten bekannt, dies ging anamnestisch aus den ärztlichen Unterlagen hervor.

Unter einem Diabetes mellitus litten 9 (23,1%), unter einer Niereninsuffizienz 3 (7,7%), unter pulmonalen Vorerkrankungen 7 (17,9%) Patienten.

10 (26,3%) Patienten mit Wasserscheidephänomen hatten einen Nikotinabusus. Insgesamt 4 (10,8%) Patienten litten unter einer COPD.

3.1.2 Patientenkollektiv & Grunderkrankungen der Vergleichspatienten ohne Wasserscheidephänomen

Das Patientenkollektiv der Vergleichspatienten bestand ebenfalls aus 39 Patienten. Das Matchen der Vergleichspatienten zu den Studienpatienten wurde im Kapitel 3.2 Datenerfassung beschrieben. Sie waren im Alter von 62,9 +/-11,19 Jahren. Die Geschlechterverteilung weiblich/ männlich lag bei 6 (15,4%) / 33 (84,6%). Ihre durchschnittliche Größe lag bei 172,7 +6,6 Zentimeter, bei einem Durchschnittsgewicht von 83,7 +/-11,3 Kilogramm. Damit litten 19 (48,7%) Vergleichspatienten an einer Adipositas.

Die koronare Herzerkrankung manifestierte sich bei 29 (74,4%) Patienten aus der Gruppe der Vergleichspatienten. Unter Diabetes litten 9 (23,1%), unter einer Niereninsuffizienz 3 (7,7%), unter pulmonalen Vorerkrankungen 2 (5,1%) Patienten.

18 (46,1%) Vergleichspatienten hatten einen Nikotinabusus. Insgesamt 2 (5,1%) Patienten litten unter einer COPD.

		Vergleichspatienten Gruppe 2 (n=39)	Studienpatienten Wasserscheide Gruppe 1 (n=39)	P- Werte
Alter (±SD)	78	62,87 (±11,19)	62,13 (±10,87)	0,767 ^{Ttest}
Geschlecht	78			0,999 ^{Chi}
männlich n (%)		33 (84,60%)	34 (87,2%)	
weiblich n (%)		6 (15,40%)	5 (12,8%)	
Gewicht (±SD)	70	83,74 (11,30)	88,09 (15,55)	0,189 ^{Anova}
Größe (±SD)	57	172,68 (6,65)	175,10 (7,93)	0,217 ^{Anova}
Reanimation ja n (%)	78	13 (33,33%)	24 (61,5%)	0,023 ^{Chi}
Adipositas ja n (%)	74	19 (48,7%)	21 (60,0%)	0,359 ^{Chi}
KHK ja n (%)	78	29 (74,4%)	29 (74,4%)	0,999 ^{Chi}
Diabetes ja n (%)	75	9 (23,1%)	9 (25,0%)	0,999 ^{Chi}
Niereninsuffizienz ja n (%)	75	3 (7,7%)	3 (8,3%)	0,999 ^{Chi}
Lungenerkrankung ja n (%)	78	2 (5,1%)	7 (17,9%)	0,154 ^{Fisher}
Nikotinabusus ja n (%)	76	18 (47,4%)	10 (26,3%)	0,095 ^{Chi}

Abbildung 15: Studienpatienten vs. ECLS-Patienten

Interessanterweise entwickelten signifikant mehr Patienten, die vor der ECLS-Implantation mechanisch wiederbelebt worden waren, ein Wasserscheidephänomen (24 vs. 13, $p = 0,023$). Alle weiteren Parameter welche unabhängig von der ECLS-Implantation erfasst wurden, darunter Vorerkrankungen und Patientendaten wie zum Beispiel Alter und Gewicht, ergaben keinen signifikanten Unterschied zwischen Studienpatienten mit aufgetretenem Wasserscheidephänomen und Vergleichspatienten, diese Werte waren also untereinander vergleichbar.

3.2 Beatmungsparameter

3.2.1 Sauerstoffpartialdruck (paO₂) der A. radialis dextra

Der arterielle Sauerstoffpartialdruck wurde an der A. radialis dextra durch eine Blutgasanalyse bestimmt. Er gibt an wie hoch der Gehalt an Sauerstoff im Blut an der rechten Radialarterie war. Der Referenzwert für eine ausreichende Oxygenierung des arteriellen Blutes liegt zwischen 75 bis 100 mmHg.

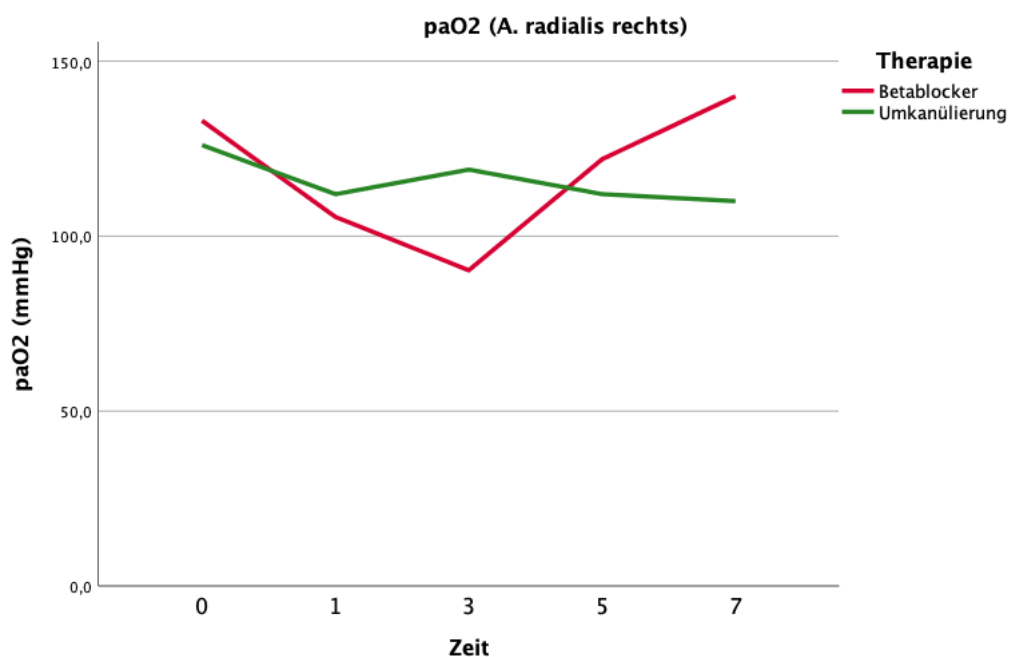


Abbildung 16: Sauerstoffpartialdruck (1)

	P-Wert
Therapie	0,739733
Zeit	0,426157
Interaktion	0,416415

Tabelle 7: Statistik Sauerstoffpartialdruck Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic (ATS))

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

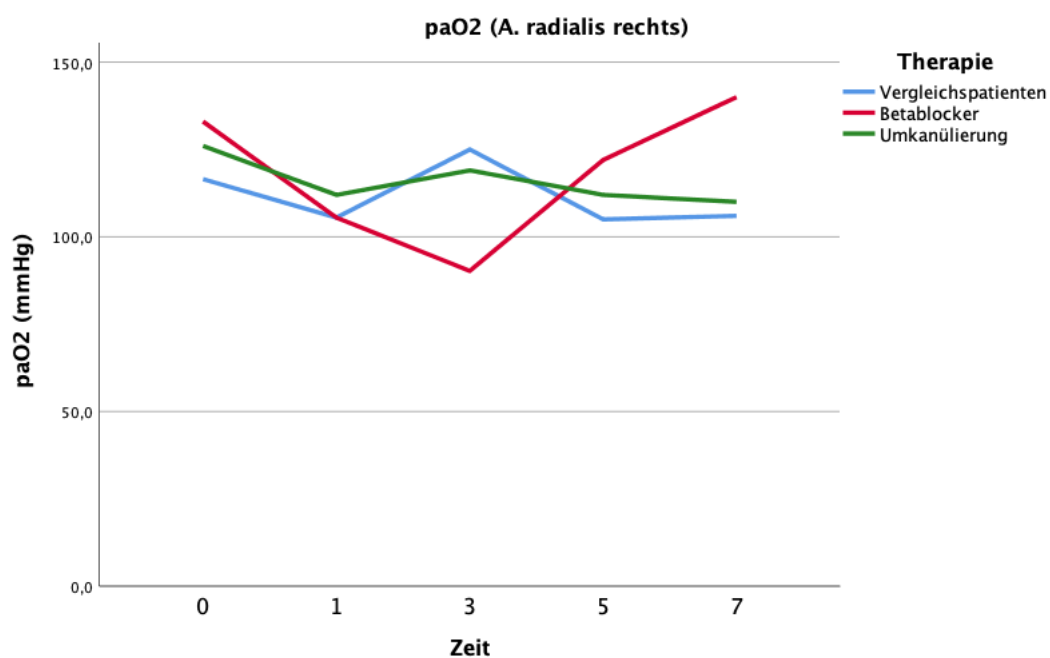


Abbildung 17: Sauerstoffpartialdruck (2)

	P-Wert
Therapie	0,790314
Zeit	0,305358
Interaktion	0,463932

Tabelle 8: Statistik Sauerstoffpartialdruck Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Es trat kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen der Vergleichspatienten, Betablocker-Patienten oder Umkanülierungspatienten auf.

3.2.2 Horovitz-Quotient

Der Horovitz-Quotient, oft auch als Oxygenierungsindex bezeichnet, wird als Hauptparameter für die Lungenfunktion verwendet, mit dem das Ausmaß einer Schädigung erfasst werden kann. Dieser Parameter setzt den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut in Relation zu dem angebotenen Sauerstoff.

$$\text{Horovitz - Quotient} = \frac{pa O_2}{FiO_2}$$

Beim Lungengesunden liegt der Horovitz-Quotient altersabhängig meist zwischen 350 mmHg und 450 mmHg. Werte unter 300 mmHg deuten auf einen mäßigen Lungenschaden, Werte unter 200 mmHg auf einen schweren Lungenschaden hin.

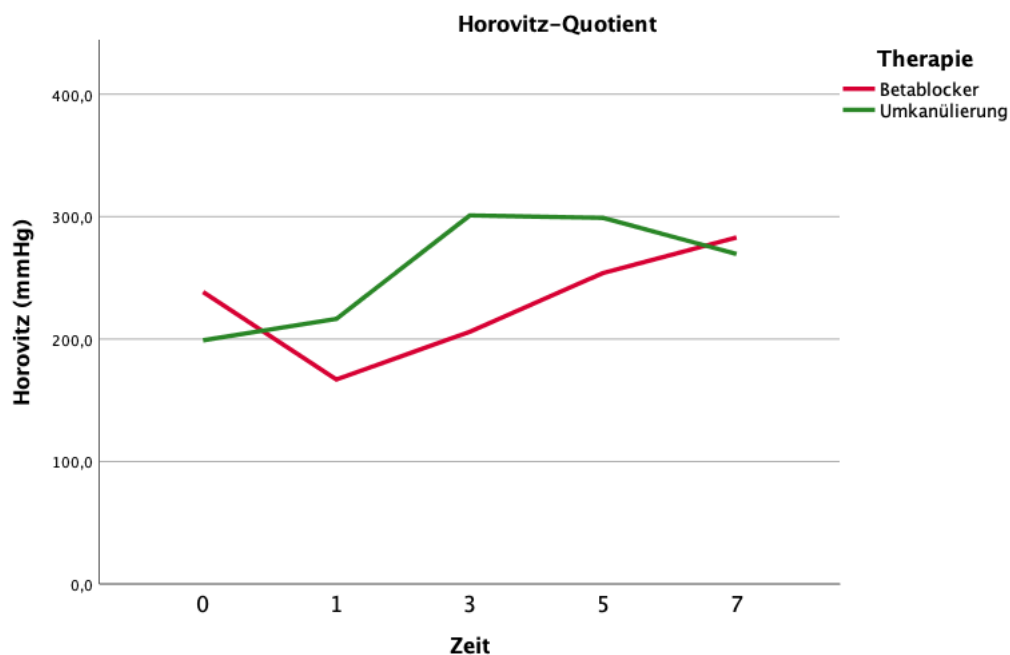


Abbildung 18: Horovitz-Quotient (1)

	P-Wert
Therapie	0,30222
Zeit	0,363693
Interaktion	0,298803

Tabelle 9: Statistik Horovitz-Quotient Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

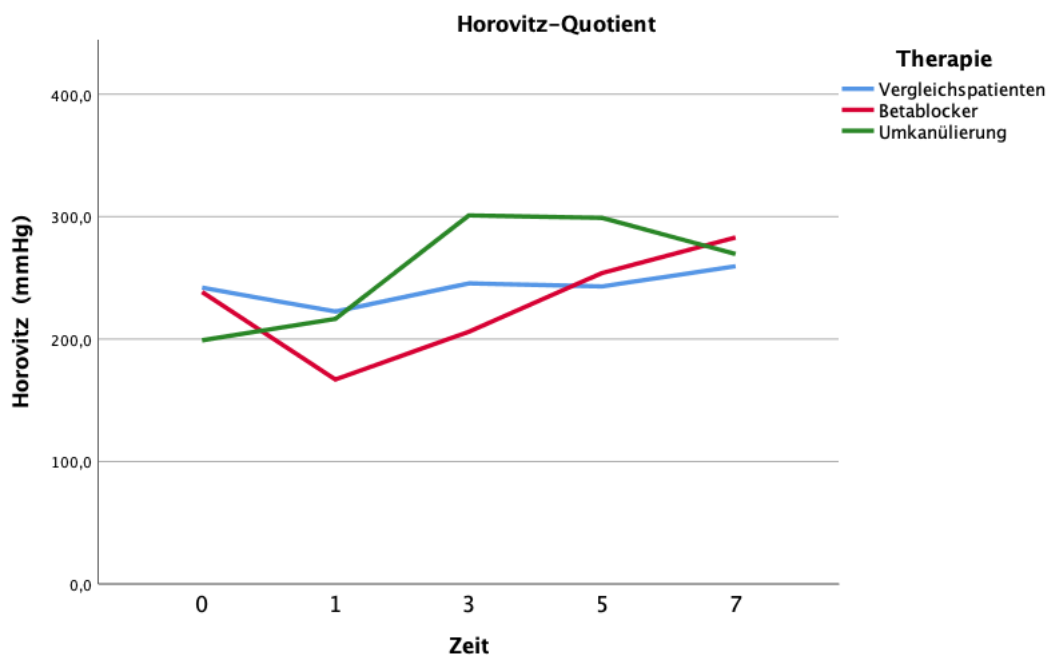


Abbildung 19: Horovitz-Quotient (2)

	P-Wert
Therapie	0,465554
Zeit	0,241042
Interaktion	0,58508

Tabelle 10: Statistik Horovitz-Quotient Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Der Quotient der Gruppe B (Umkanülierungspatienten) hatte zum Zeitpunkt 24h vor Beginn der Wasserscheidetherapie mit Umkanülierung den tiefsten Wert von durchschnittlich 250 mmHg. Im Verlauf verbesserte er sich jedoch zunehmend auf Werte über 450 mmHg. Bei der Gruppe A (Betablockerpatienten) war der Kurvenverlauf unbeständig, mit Tiefstwerten von unter 180 mmHg, nach 24 Stunden Therapie mit Betablockern.

Der Horovitz-Quotient der Vergleichspatienten zeigte einen relativ stabilen Verlauf, mit minimaler Besserung je länger die ECLS-Therapie anhielt.

Die Subgruppenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied des Horovitz-Quotienten im zeitlichen Verlauf.

3.3 Laborparameter / Blutgasanalyse

3.3.1 pO₂

Der Sauerstoffpartialdruck gibt den Anteil des Sauerstoffs am Gesamtdruck, innerhalb eines Gasmisches, im Blut an. Im arteriellen Blut liegt er altersabhängig zwischen 72 und 107 mmHg.



Abbildung 20: pO₂ (1)

	P-Wert
Therapie	0,434797
Zeit	0,515346
Interaktion	0,312518

Tabelle 11: Statistik pO₂ Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

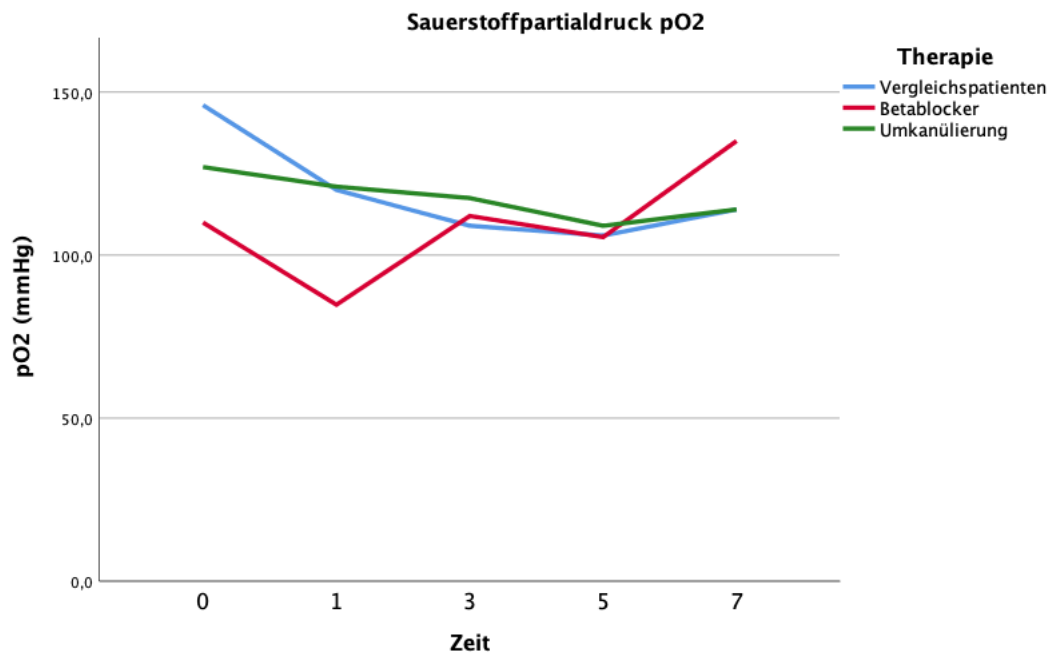


Abbildung 21: pO₂ (2)

	P-Wert
Therapie	0,386788
Zeit	0,455306
Interaktion	0,230161

Tabelle 12: Statistik pO₂ Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Die in der Studie ermittelten pO₂-Werte wurden unter laufender ECLS-Therapie ermittelt. Aus diesem Grund lag der Sauerstoffgehalt höher, da eine durchgehend stabile Sauerstoffversorgung durch die extrakorporale Zirkulation aufrechterhalten wurde. Die pO₂-Werte für alle 3 Vergleichsgruppen liegen die meiste Zeit größtenteils zwischen 100 und 145 mmHg.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.2 pCO₂

Der Kohlenstoffdioxidpartialdruck (pCO₂) spiegelt die Menge an gelöstem Kohlendioxid im arteriellen Blut wider. CO₂ wird bei der Ausatmung über die Lunge aus dem Körper eliminiert. Somit ist der pCO₂ ein wichtiger Wert zur Überprüfung der Lungenfunktion. Außerdem trägt der CO₂-Wert maßgeblich zum Säure-Basen-Haushalt (SBH) unseres Körpers bei. Über Hyper- oder Hypoventilation kann die Lunge somit auf diesen SBH eingreifen.

Die Normwerte im arteriellen Blut für einen Erwachsenen liegen zwischen 35 und 48 mmHg.

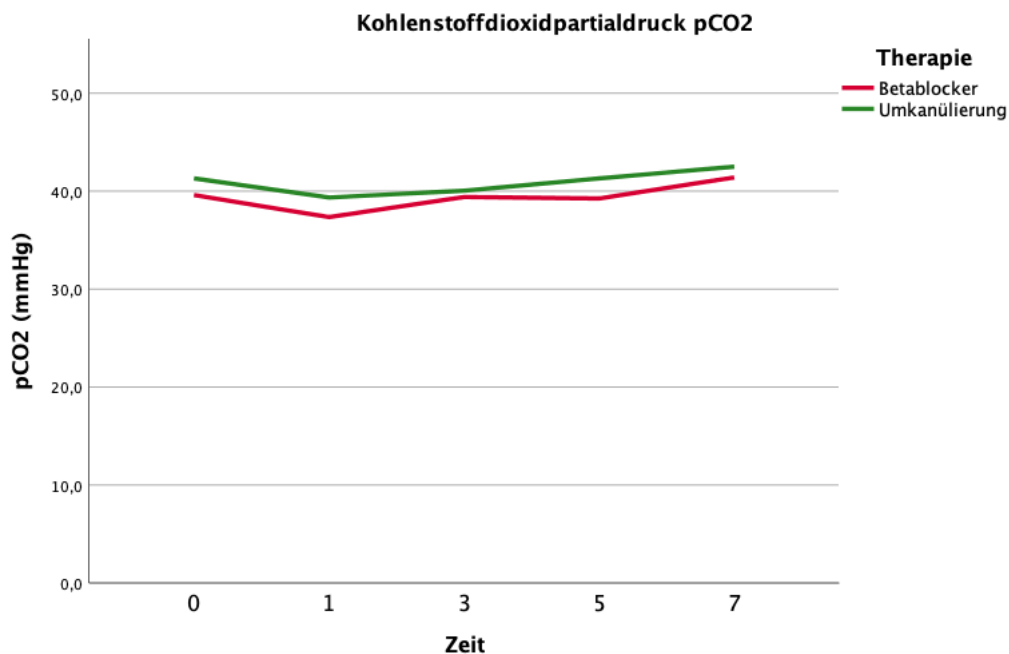


Abbildung 22: pCO₂ (1)

	P-Wert
Therapie	0,379836
Zeit	0,455464
Interaktion	0,550883

Tabelle 13: Statistik pCO₂ Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

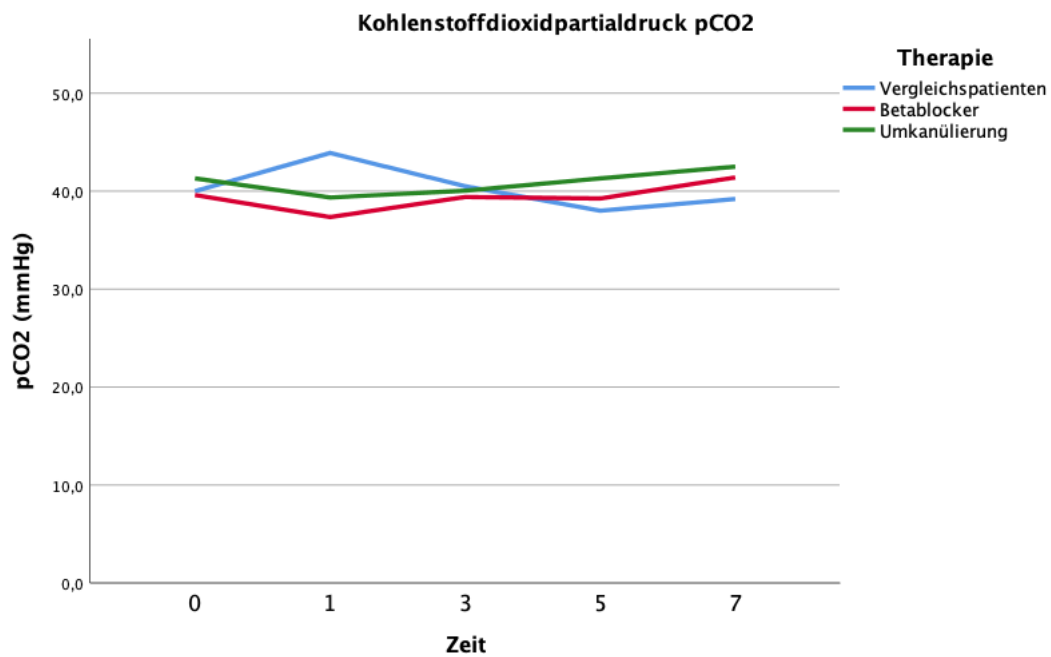


Abbildung 23: pCO₂ (2)

	P-Wert
Therapie	0,386788
Zeit	0,455306
Interaktion	0,230161

Tabelle 14: Statistik pCO₂ Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Bei allen drei Patientengruppen lagen die Werte im absoluten Normbereich. Bei der Gruppe A waren deutlichere Partialdruckschwankungen aus dem Diagramm zu entnehmen. Bis 24h nach Start mit der Betablockertherapie, sank der pCO₂ kontinuierlich ab, anschließend stieg er bis zu einem Spitzenwert von 44 mmHg an Tag 10. Nach einem kleinen Anstieg zum Zeitpunkt 0h bei Gruppe B, sank der pCO₂ innerhalb von 24h ab. Anschließend stiegen die Werte bis zu Tag 7 zunehmend an. Die Kurve der Vergleichspatienten (rot) zeigte einen deutlichen Anstieg 24 Stunden nach erfolgter ECLS-Insertion, zusätzlich einen stetigen Abfall unter 37 mmHg nach 5 Tagen Therapiedauer.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.3 pH-Wert

Der pH-Wert im arteriellen Blut, bei 37° Körpertemperatur, hat einen Referenzbereich von 7,35 bis 7,45. Liegt der Wert unterhalb 7,35 spricht man von einer Azidose, liegt der Werte über 7,45 spricht man von einer Alkalose. In beiden Fällen spricht man von einer Störung des Säuren-Basen-Haushalts. Bei beiden Formen können verschiedene Ursachen zu einer Abweichung des pH-Wertes vom Normwert führen. Ein pH-Wert über 7,7 ist in der Regel tödlich.

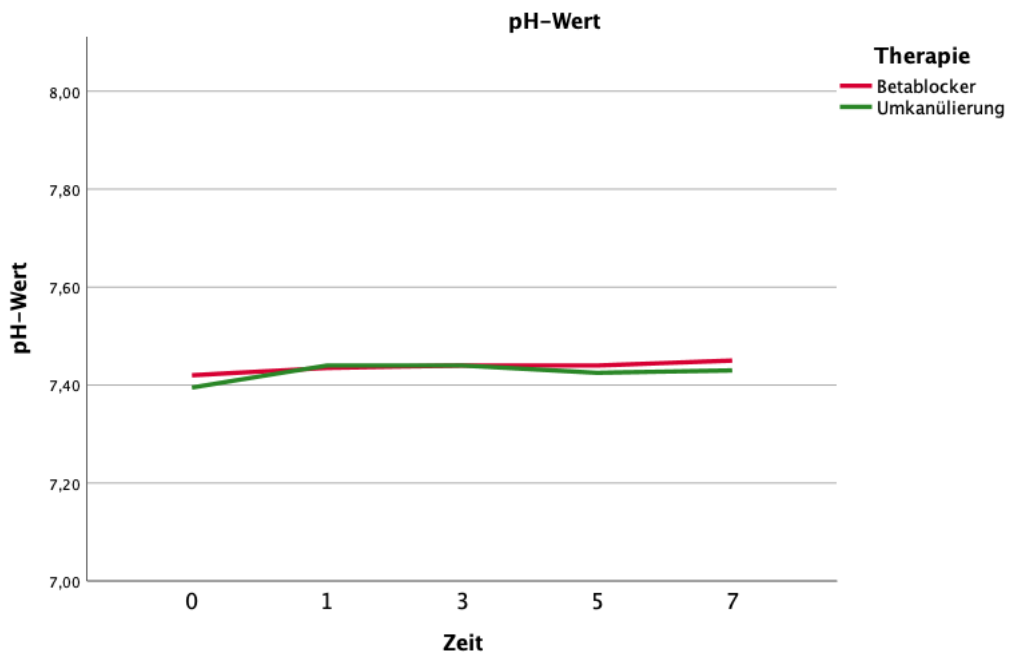


Abbildung 24: pH-Wert (1)

	P-Wert
Therapie	0,46154
Zeit	0,009649
Interaktion	0,402681

Tabelle 15: Statistik pH-Wert Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

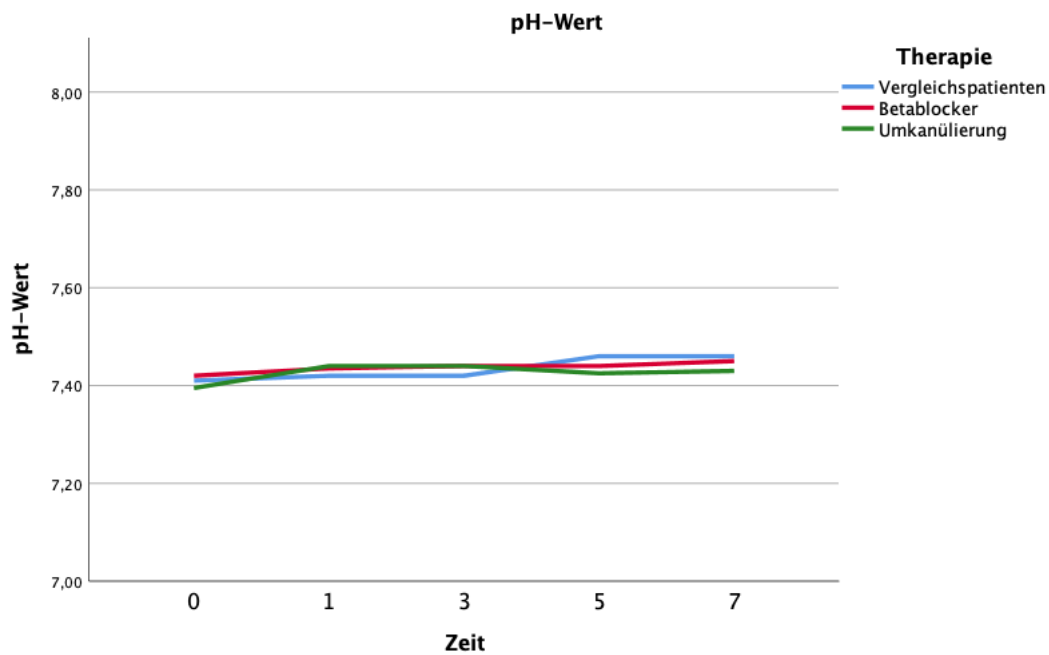


Abbildung 25: pH-Wert (2)

	P-Wert
Therapie	0,496962
Zeit	0,000554
Interaktion	0,270126

Tabelle 16: Statistik pH-Wert Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.4 Laktat

Beim Abbau von Glucose durch die anaerobe Glykolyse entsteht Laktat. Es wird bei Sauerstoffmangel im Gewebe gebildet. Laktat wird in der Intensivmedizin als Ischämie-Marker verwendet. Er dient, bei Verlaufsbeurteilung von Kreislaufchocks und Vergiftungen, zusätzlich zur Erkennung von Gewebhypoxien und zur Abklärung metabolischer Azidosen. Eine Hypoxie führt also zu erhöhten Laktatspiegeln. Die Höhe des Laktatspiegels zeigt proportional die Schwere und Prognose des Erkrankten an. Liegt ein erhöhter Laktatspiel in Kombination mit einem niedrigen pH-Wert vor, so spricht man von einer Laktatazidose. Der Referenzbereich liegt bei 0,63 bis 2,44 mmol/l.

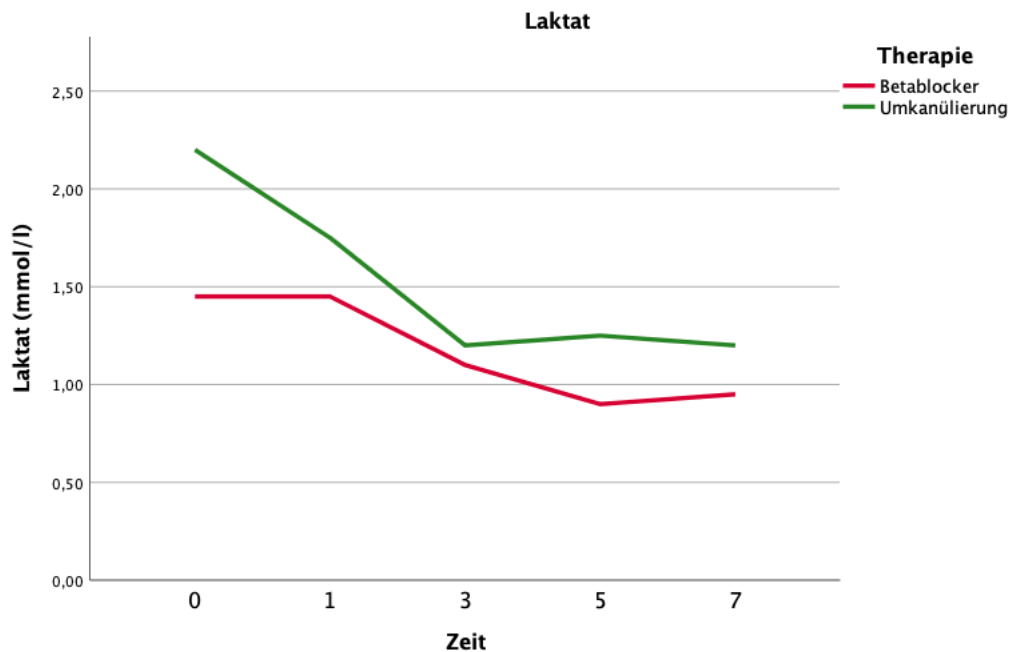


Abbildung 26: Laktat (1)

	P-Wert
Therapie	0,259628
Zeit	<0,001

Interaktion	0,620483
--------------------	----------

Tabelle 17: Statistik Laktat Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

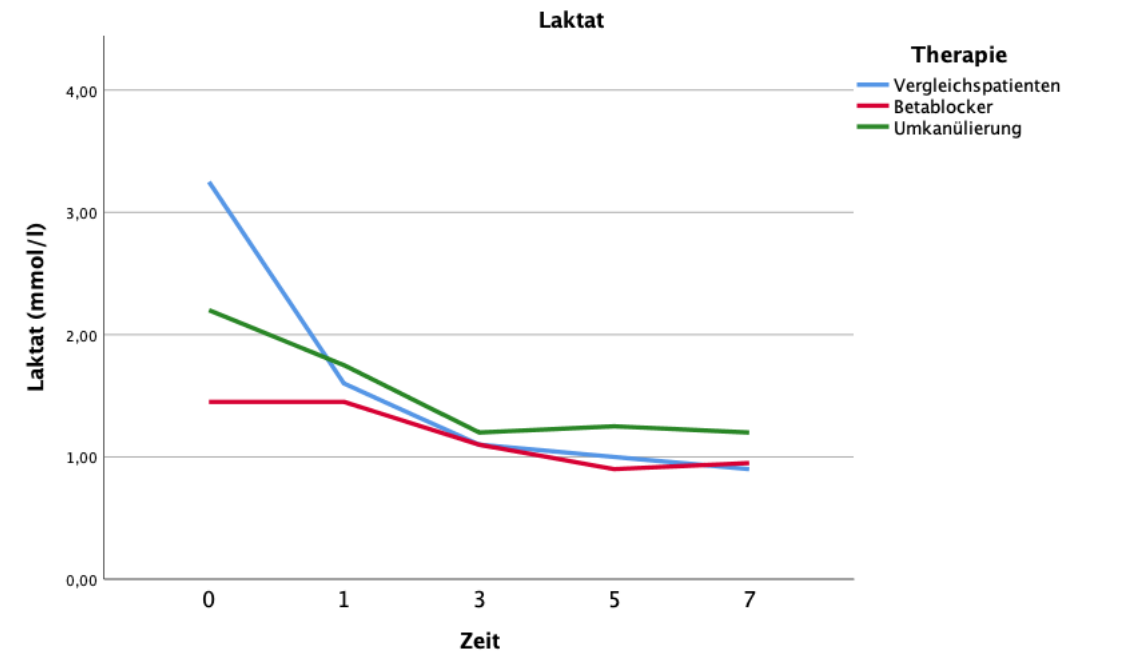


Abbildung 27: Laktat (2)

	P-Wert
Therapie	0,543317
Zeit	<0.001
Interaktion	0,230873

Tabelle 18: Statistik Laktat Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Die Laktatspiegelkurven im Diagramm zeigten bei allen drei Patientengruppen einen ähnlichen Verlauf. Die Werte der mit Betablocker therapierten Patienten aus Gruppe A lagen von Anfang an im Normbereich und sanken weiterhin ab. Anfangs waren die Werte sowohl bei Vergleichspatienten (3,3), als auch bei Gruppe B (grün – 2,2) oberhalb des Referenzbereiches und fielen, mit Dauer der jeweiligen Therapie, stetig, bis in den Normbereich, ab. Die zu Beginn erhöhten Werte können durch die Hypoxie ausgelöst worden sein. Auslöser können die Hypoxie durch das Wasserscheidephänomen oder der kardiogener Schock bei den Vergleichspatienten gewesen sein.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.5 LDH

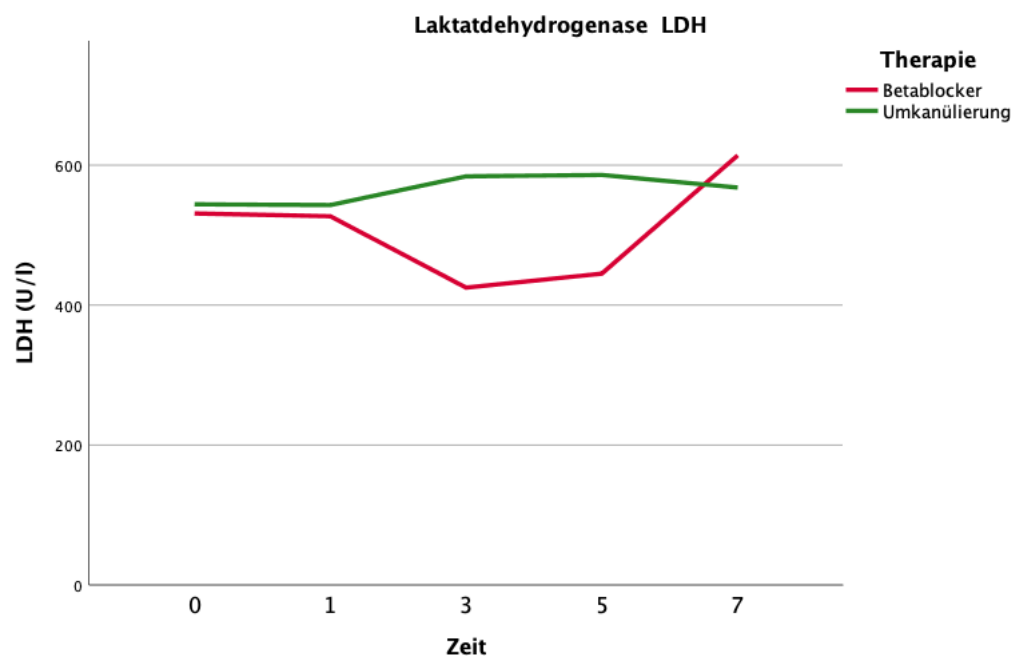


Abbildung 28: LDH (1)

	P-Wert
Therapie	0,134566
Zeit	0,137878
Interaktion	0,473873

Tabelle 19: Statistik LDH Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied, der Laktatdehydrogenase, zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

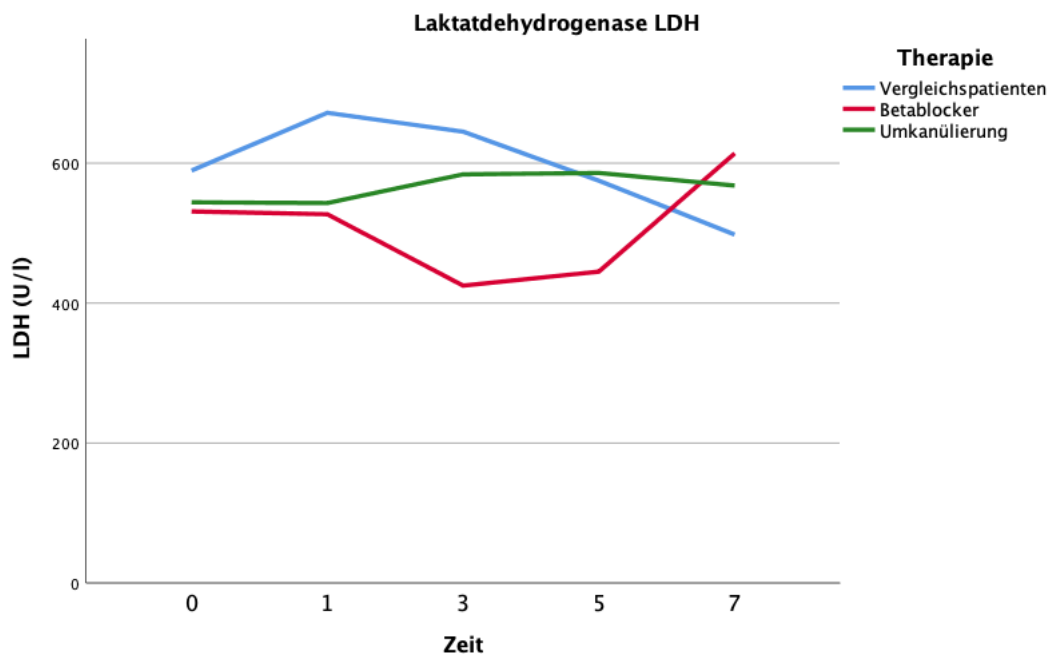


Abbildung 29: LDH (2)

	P-Wert
Therapie	0,433302
Zeit	0,11869

Interaktion	0,16539
--------------------	---------

Tabelle 20: Statistik LDH Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.6 CK

Die Kreatinkinase ist ein Enzym welches ADP (Adenosindiphosphat) zu ATP (Adenosintriphosphat) katalysiert und somit im Muskel eine kurzfristige Energiereserve herstellt. Ohne die CK hätte der Muskel nach 1-2 Sekunden nicht genügend Energie um eine Kontraktion durchzuführen, bevor die anaerobe Glykolyse mit Bildung von ATP beginnen kann. In der Medizin ist die CK ein wichtiges Instrument bei dem Verdacht auf Herz- oder Skelettmuskelerkrankungen. Bei einer Schädigung von Muskelzellen, steigt die Konzentration an CK im Blut an. In unserem Fall wird die CK vor allem zur Diagnostik von Myokardinfarkten, koronaren Herzerkrankungen (KHK) oder Herzmuskelentzündungen, herangezogen. Als Referenzwert gilt 171 U/l. Bei einer akuten Schädigung von Muskelzellen können die Werte weit über 10000 U/l liegen. Gründe hierfür können Operationen, aber auch die plötzliche O₂-Unterversorgung des Muskels sein.

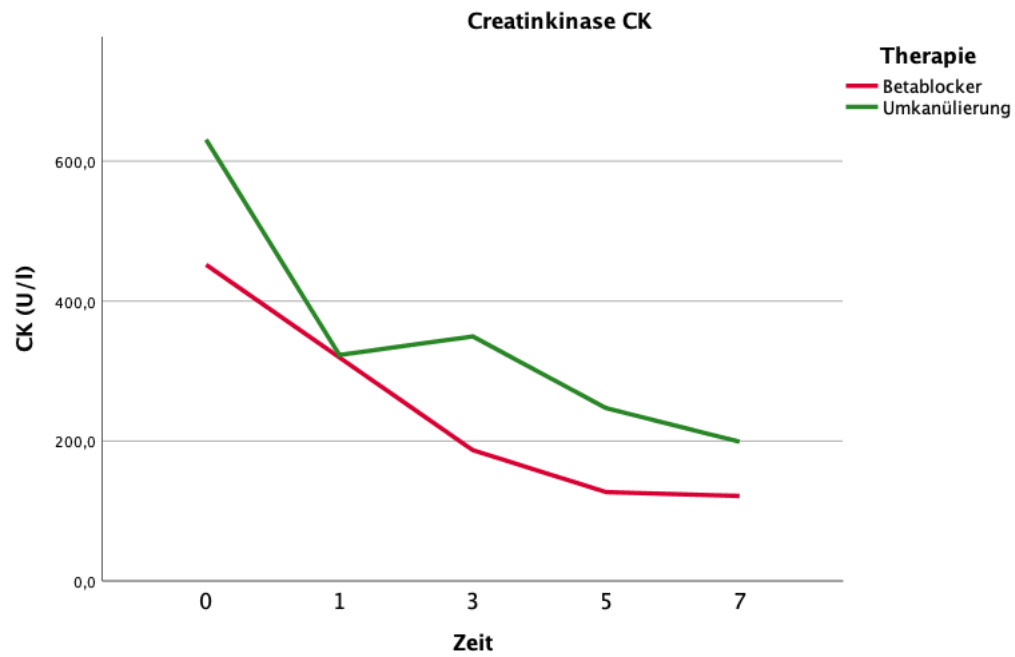


Abbildung 30: CK (1)

	P-Wert
Therapie	0,444332
Zeit	0,000662
Interaktion	0,519624

Tabelle 21: Statistik CK Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

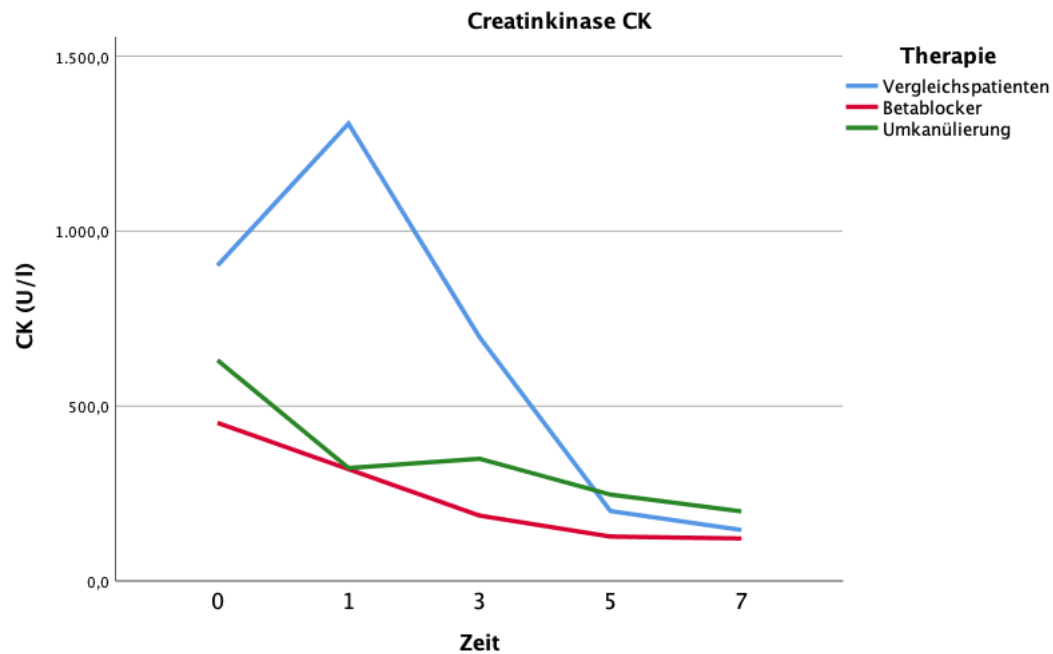


Abbildung 31: CK (2)

	P-Wert
Therapie	0,089832
Zeit	<0,001
Interaktion	0,391481

Tabelle 22: Statistik CK Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Die Werte von Gruppe A (Betablocker) und B (Umkanülierung) unterschieden sich im Verlauf bis nach 24 Stunden und zeigen anschließend fallende Werte. Die höheren Werte von Gruppe B (grün) könnten durch die intensive Therapie der Umkanülierung, also dem OP-Trauma und den damit verbundenen Zellapoptosen bedingt gewesen sein. Die Kurve der Vergleichspatienten, mit einem Anstieg bis 24 Stunden nach erfolgter ECLS-Therapie, kann als Marker für den indikationsstellenden kardiogenen Schock, oder die Invasivität der ECLS-

Anlage, dienen. Danach folgte bis zu 14 Tagen ein stetiger Abfall der CK-Werte, welche für eine Regeneration der Herzmuskelzellen stehen können.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.7 CK-MB

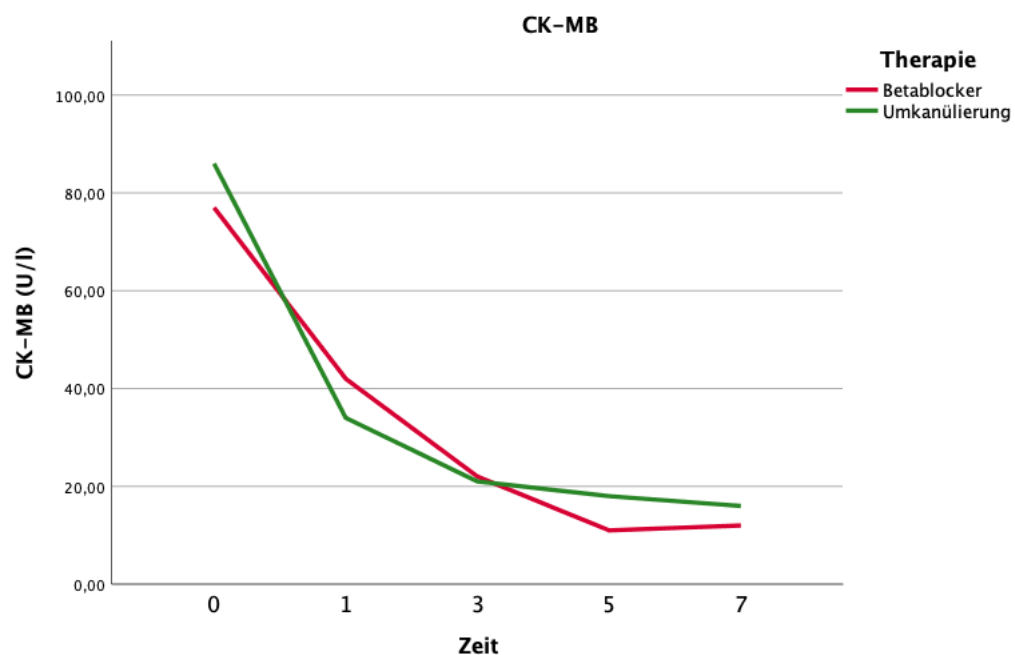


Abbildung 32: CK-MB (1)

Aufgrund der zu geringen Anzahl an gemessenen Parametern für CK-MB, konnten keine Signifikanzen errechnet werden.

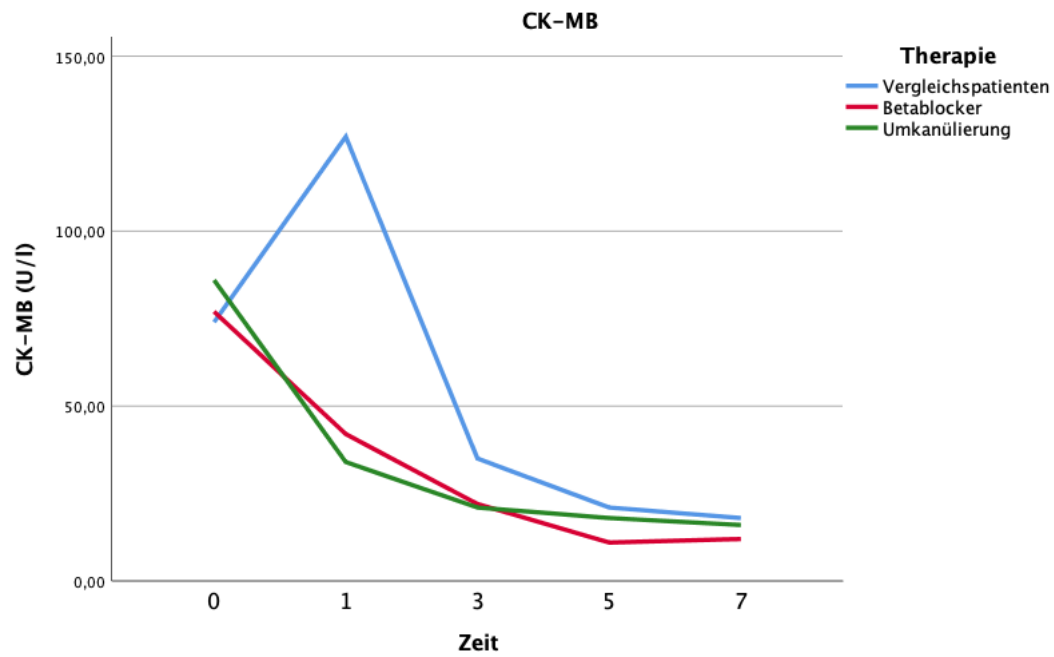


Abbildung 33: CK-MB (2)

Aufgrund der zu geringen Anzahl an gemessenen Parametern für CK-MB, konnten keine Signifikanzen errechnet werden.

3.3.8 GOT

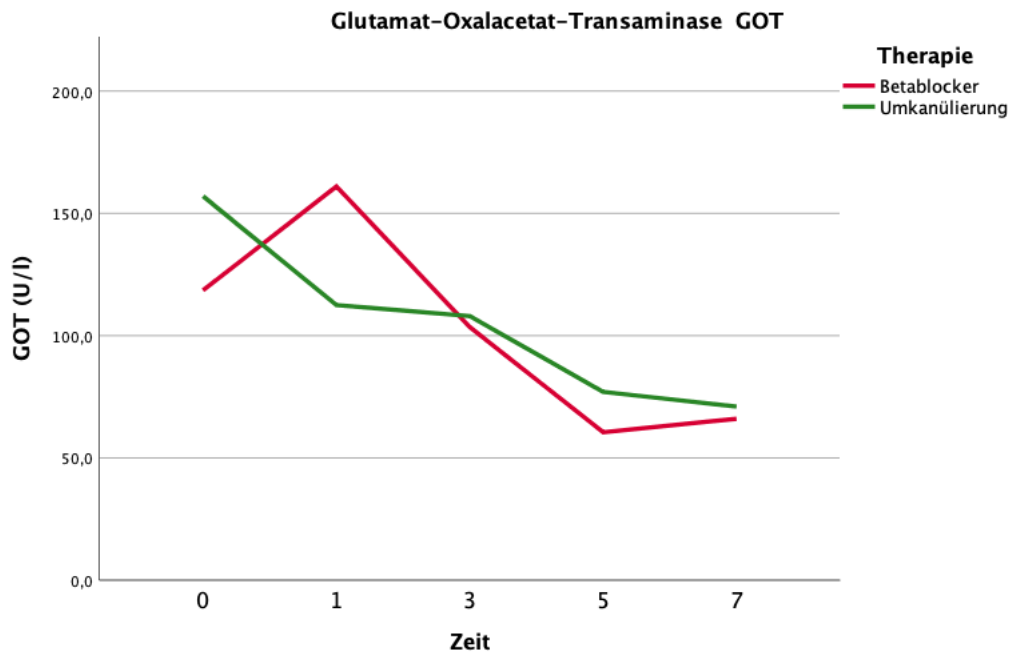


Abbildung 34: GOT (1)

	P-Wert
Therapie	0,248815
Zeit	0,001971
Interaktion	0,683934

Tabelle 23: Statistik GOT Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied, der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase-Werte, zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

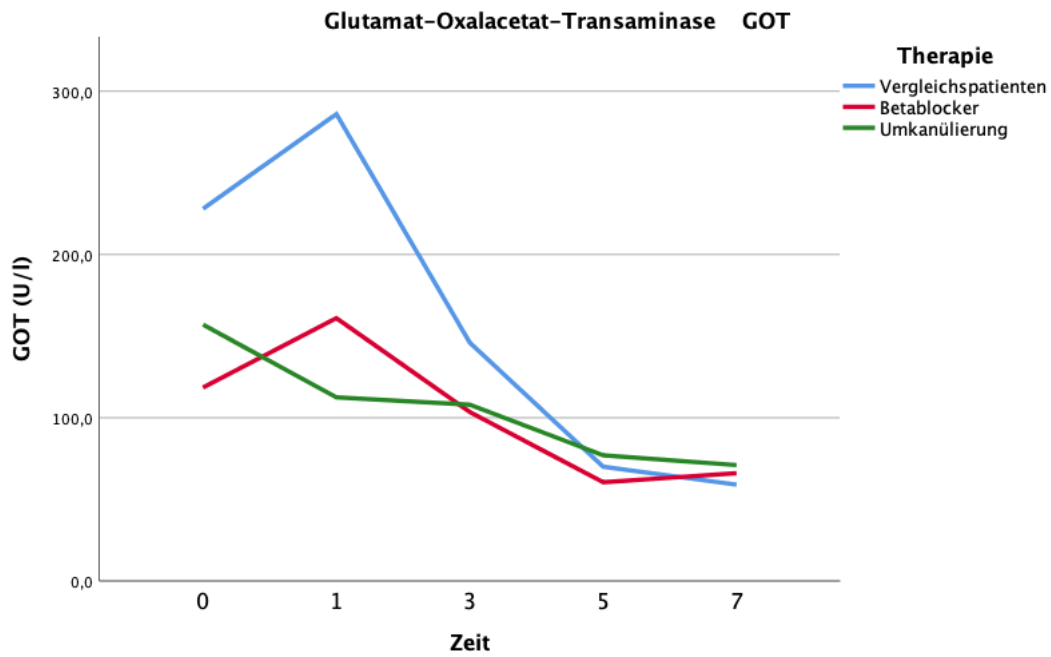


Abbildung 35: GOT (2)

	P-Wert
Therapie	0,267609
Zeit	<0,001
Interaktion	0,201608

Tabelle 24: Statistik GOT Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.9 GPT

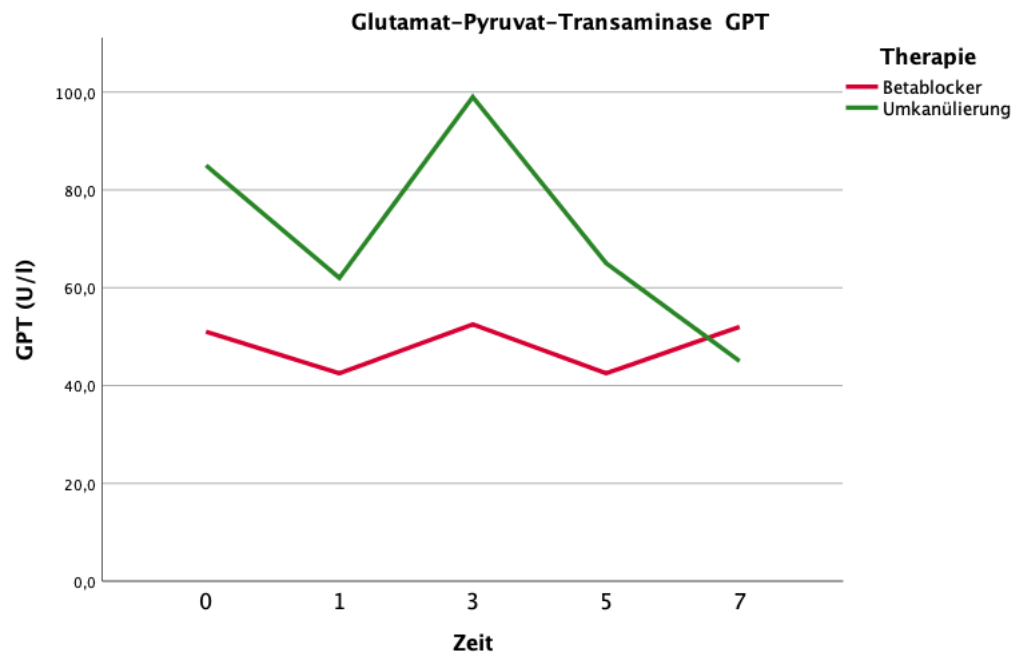


Abbildung 36: GPT (1)

	P-Wert
Therapie	0,222002
Zeit	0,115408
Interaktion	0,579471

Tabelle 25: Statistik GPT Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

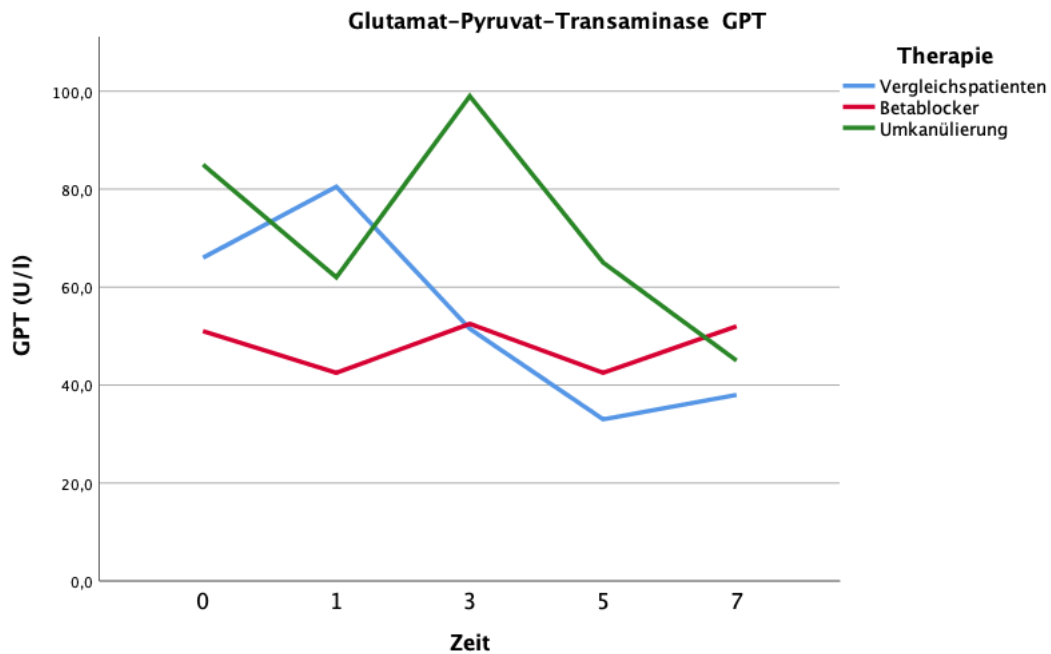


Abbildung 37: GPT (2)

	P-Wert
Therapie	0,201766
Zeit	0,020472
Interaktion	0,463466

Tabelle 26: Statistik GPT Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.10 Kreatinin

Kreatinin ist ein Abbauprodukt der Säure Kreatin, die die Muskeln mit Energie versorgt. Es gehört zu den harnpflichtigen Substanzen und wird konstant über den Urin ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate liegt bei circa 1,0 bis 1,5 g pro 24 Stunden. Das Serumkreatinin liegt bei ungefähr 0,8 bis 1,25 mg/dl. Dieser Wert hängt zusätzlich von Faktoren wie Alter, Muskelmasse, körperlicher Aktivität, Geschlecht und Nierenfunktion ab.

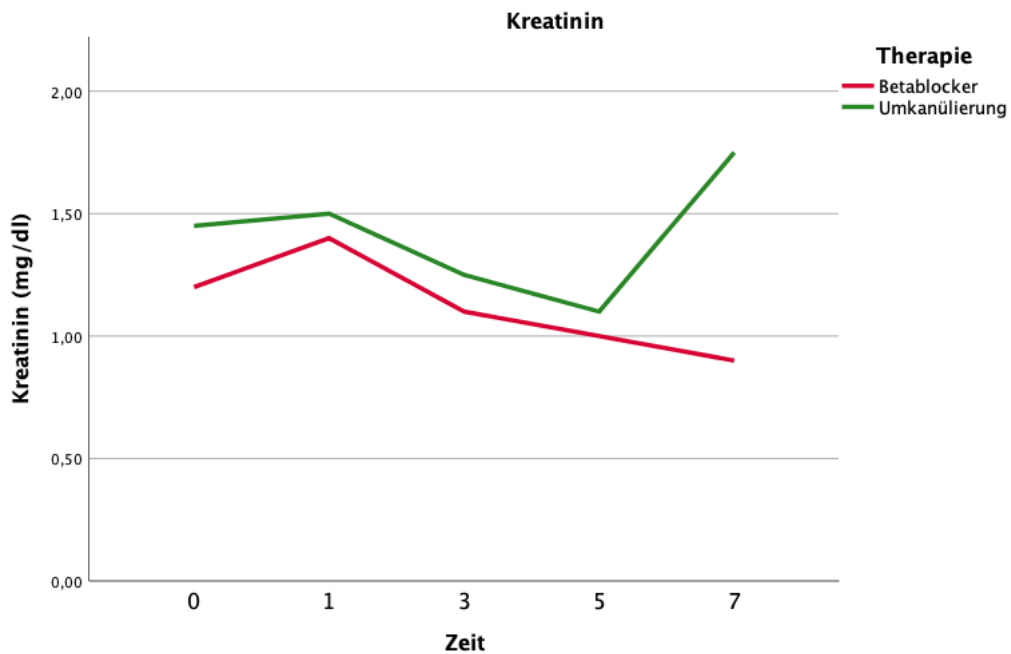


Abbildung 38: Kreatinin (1)

	P-Wert
Therapie	0,166481
Zeit	0,407836
Interaktion	0,297995

Tabelle 27: Statistik Kreatinin Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

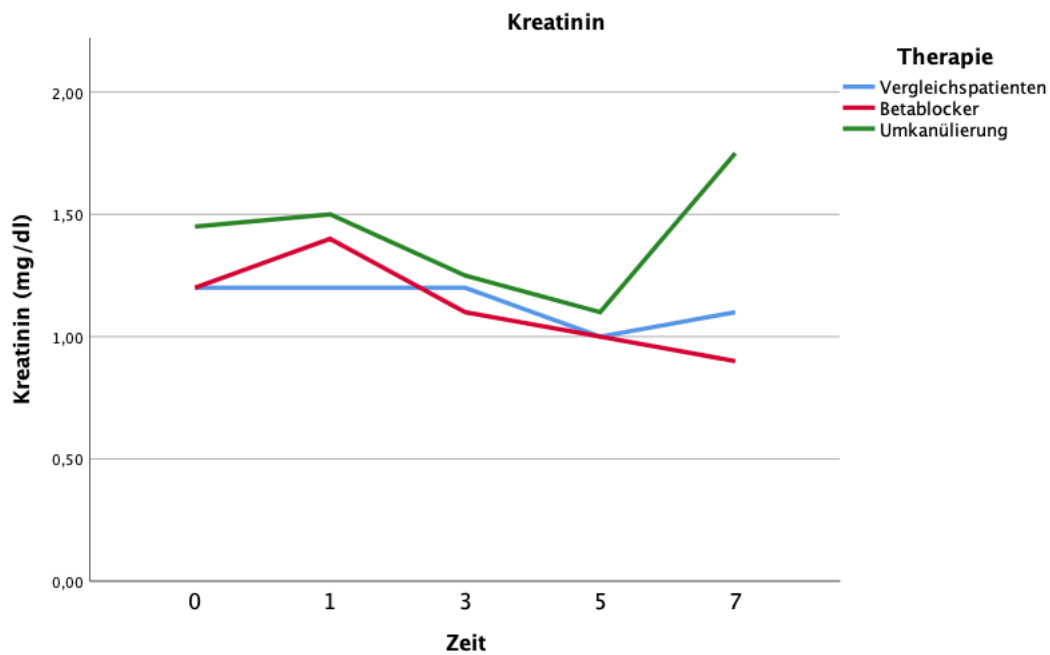


Abbildung 39: Kreatinin (2)

	P-Wert
Therapie	0,3715
Zeit	0,02648
Interaktion	0,249027

Tabelle 28: Statistik Kreatinin Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

In Gruppe A (Betablocker) war ein Anstieg nach 24 Stunden von 1,2 mg/dl auf 1,4 mg/dl erkennbar. Anschließend sanken die Werte bis zu 0,9 mg/dl nach 7 Tagen ab und stiegen erneut auf 1,7 mg/dl bis Tag 14. Die Kurve der umkanülierten Patienten aus Gruppe B (Umkanülierung) zeigten deutlichere Schwankungen. Von einem anfänglichen Höchstwert von durchschnittlich 2,0

mg/dl sanken die Werte nach 5 Tagen auf 1,1 mg/dl ab. Zunächst folgte ein weiterer Anstieg auf bis zu 1,8 mg/dl und wiederum ein Abfall auf 1,2 mg/dl nach 14 Tagen. Der Kreatininwert bei den Vergleichspatienten unterlag Schwankungen von 0,9 bis 1,2 mg/dl, und lag damit durchgehend im Referenzbereich.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.11 GFR

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) gibt das Gesamtvolumen des Primärharns an, welches aus allen Glomeruli beider Nieren, gebildet wird. Die Patienten dieser Studie liegen bei einem Altersdurchschnitt von circa 62 Jahren, in diesem Alter liegt der Referenzwert für die GFR bei ca. 78 ml/min (Pottel et al., 2016). Dieser Wert ist zusätzlich abhängig von Körpergröße, Gewicht und auch Nierenfunktion. Die GFR ist einer der wichtigsten Parameter um die Nierenfunktion zu überprüfen. Je niedriger die glomeruläre Filtrationsrate, desto eher kann von einer Nierenschädigung gesprochen werden, auch hier gibt es Abstufungen von leichten (60 – 78 ml/min), über moderate (30 – 59 ml/min) und schlechte (15 – 29 ml/min) Nierenfunktion, bis hin zur Niereninsuffizienz (<15 ml/min) (Pottel et al., 2016, Sriperumbuduri et al., 2019).

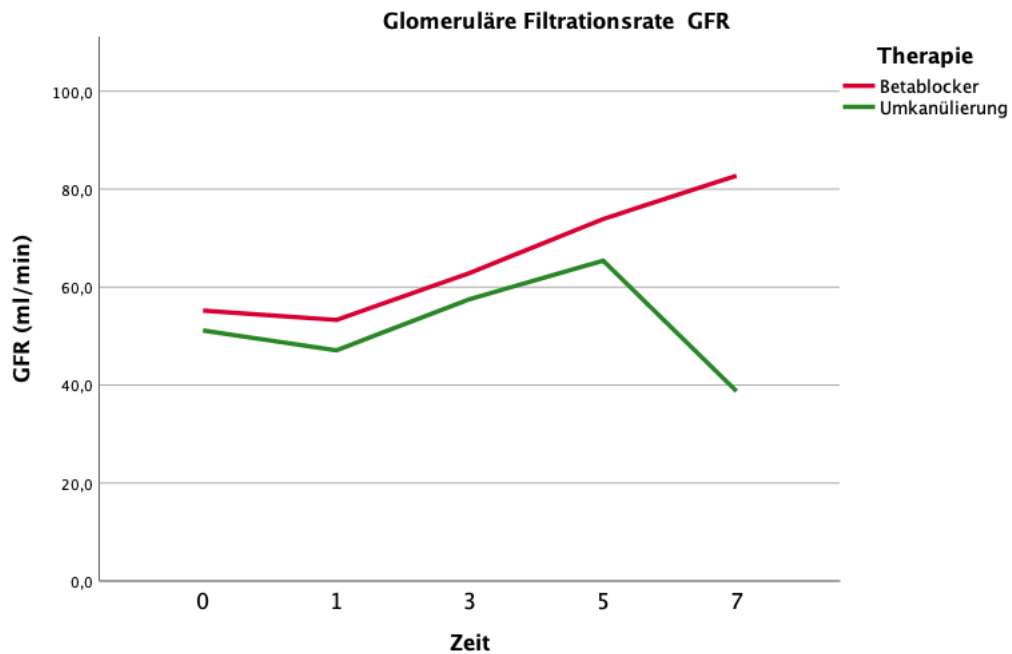


Abbildung 40: GFR (1)

	P-Wert
Therapie	0,313457
Zeit	0,268285
Interaktion	0,235646

Tabelle 29: Statistik GFR Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten).

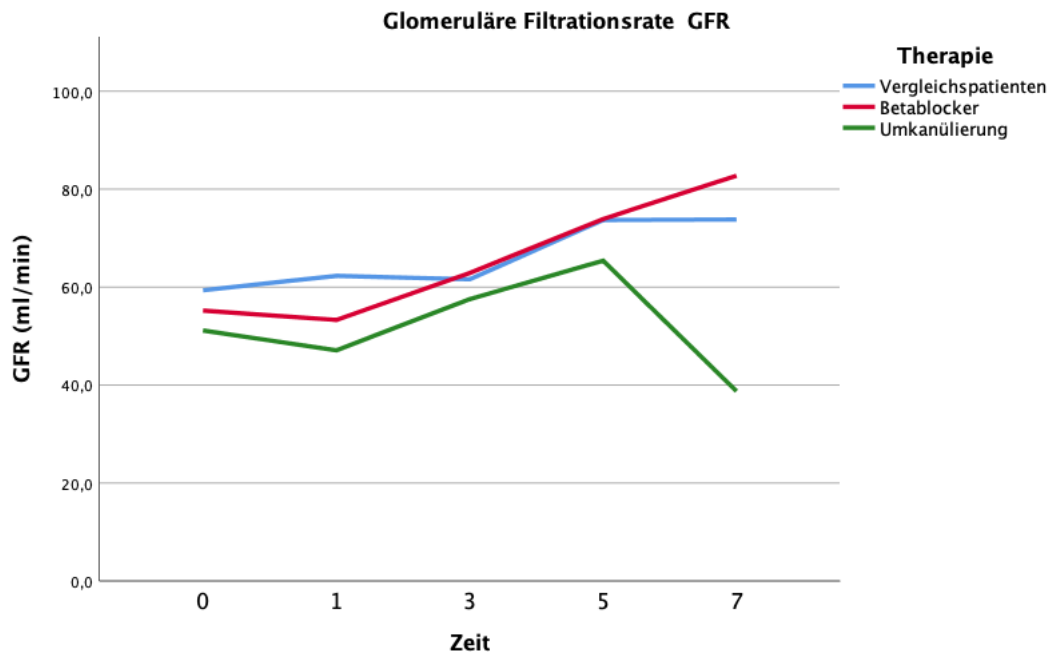


Abbildung 41: GFR (2)

	P-Wert
Therapie	0,524623
Zeit	0,001259
Interaktion	0,228064

Tabelle 30: Statistik GFR Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Die GFR der Gruppe A (Betablocker) stieg von Werten um die 55,2 ml/min nach 24 Stunden mit Betablockertherapie auf 82,8 ml/min nach 7 Tagen, anschließend fielen die Werte wieder auf bis 43,7 ml/min ab. Die glomeruläre Filtrationsrate der umkanülierten Patienten aus Gruppe B (Umkanülierung) zeigten die meisten Schwankungen (34,0 ml/min bis 65,4 ml/min) im Diagramm. Außerdem waren die Werte dieser Patienten im Vergleich mit Gruppe A (Betablocker) und den Vergleichspatienten an sich, durchgehend die schlechtesten. Die Werte für die

GFR der Vergleichspatienten lagen im kompletten Zeitraum von 0 Stunden bis 14 Tage im Bereich von 59,4 ml/min bis 73,7 ml/min. Eine stetige Verbesserung war erkennbar.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten), B (Umkanülierungspatienten) und den Vergleichspatienten.

3.3.12 Bilirubin

Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämoglobin aus den roten Blutkörperchen. Es entsteht in der Galle also gelb-bräunlicher Farbstoff und wird in den Darm abgegeben und später durch den Stuhl und in geringer Menge im Urin ausgeschieden. Bilirubin wird im Blut bestimmt, um Leber- oder Gallenerkrankungen bzw. -schädigungen auszuschließen und um die Ursache eines Ikterus aufzuklären. Der Referenzbereich im Blut liegt bei 0,3 bis 1,2 mg/dl. Ursachen für eine erhöhte Bilirubin-Konzentration können zum einen Leber- und Gallenerkrankungen sein, zum anderen der vermehrte Untergang von roten Blutkörperchen zum Beispiel durch Hämolyse.

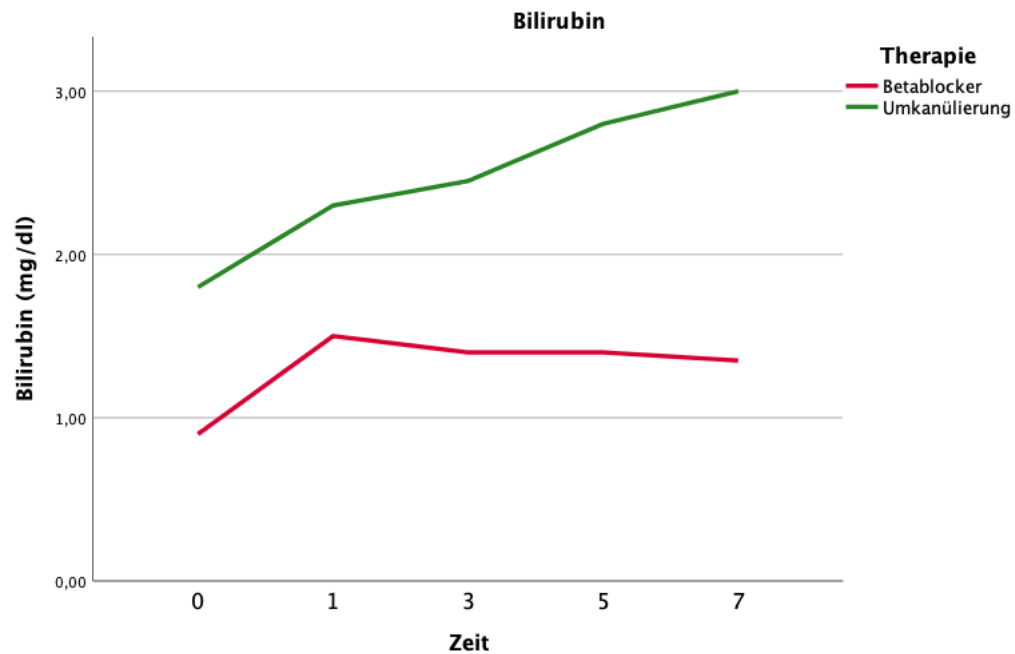


Abbildung 42: Bilirubin (1)

	P-Wert
Therapie	0,010518
Zeit	0,064103
Interaktion	0,214749

Tabelle 31: Statistik Bilirubin Nr. 1 (ANOVA-Type Statistic)

Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p= 0,011$) zwischen Gruppe A (Betablockerpatienten) und B (Umkanülierungspatienten) beim zeitlichen Verlauf der Bilirubinkonzentration im Blut. Eine weitere Analyse folgt im Anschluss an das nächste Diagramm.

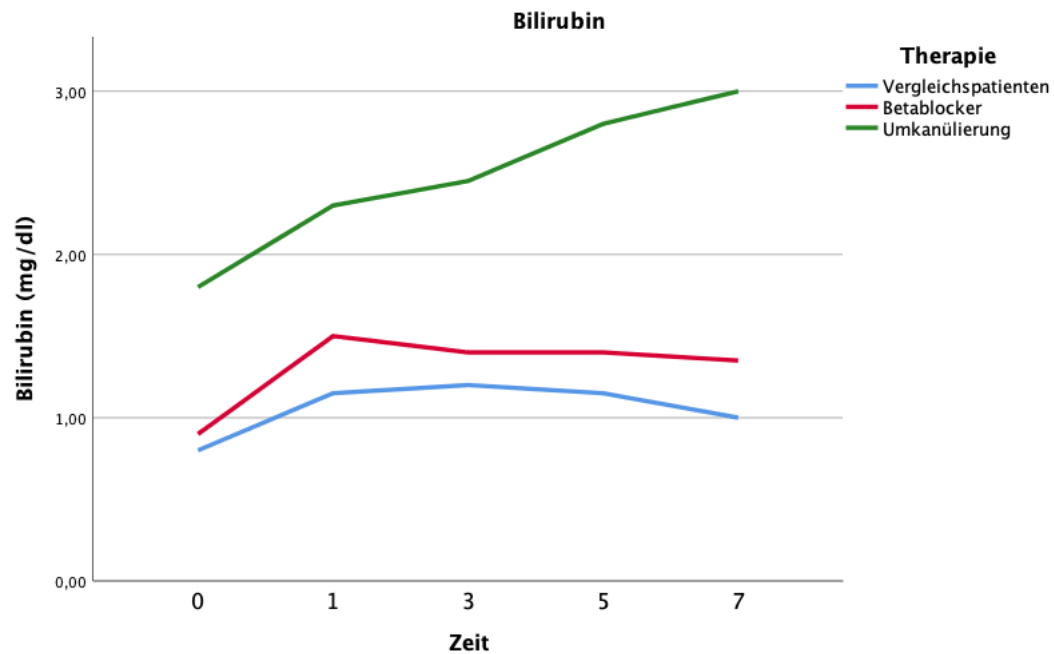


Abbildung 43: Bilirubin (2)

	P-Wert
Therapie	0,002901
Zeit	0,007823
Interaktion	0,618557

Tabelle 32: Statistik Bilirubin Nr. 2 (ANOVA-Type Statistic)

Post-Hoc-Analyse Bilirubin

	P-Wert
Vergleichspat. vs. Umkanülierung	0.00011
Vergleichspat. vs. Betablocker	0.2320
Betablocker vs. Umkanülierung	0,0105

Tabelle 33: Post Hoc Analyse Bilirubin

In diesem Diagramm waren deutliche Unterschiede zwischen Gruppe A (Betablocker) und B (Umkanülierung) zu erkennen. Die Konzentrationen von Gruppe A lagen, mit 0,9 mg/dl bis maximal 1,7 mg/dl weitestgehend im Normbereich. Im Vergleich stiegen die Werte der Gruppe B kontinuierlich auf Höchstwerte bis zu 3,0 mg/dl nach 7 Tagen an. Die Werte der Vergleichspatienten lagen bis auf Tag 10 (1,8 mg/dl) der Messung immer im Referenzbereich und insgesamt am niedrigsten von allen drei Patientengruppen.

Durch die Post hoc analysis konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Unterschied von $p=0,0105$ zwischen der Gruppe A (Betablocker) und der Gruppe B (Umkanülierung) vorlag.

Außerdem gab es eine weitere Signifikanz von $p=0,00011$ zwischen den Patienten der Gruppe B (Umkanülierung) und den Vergleichspatienten.

Diese Signifikanzen werden im Abschnitt der Diskussion weiter analysiert.

3.4 Katecholamin-Unterstützung

Katecholamine, darunter Adrenalin und Noradrenalin, gehören zu den sogenannten Sympathomimetika. Sie wirken an alpha- oder beta-Rezeptoren des Herz-Kreislauf-Systems und haben eine kreislaufstabilisierende Wirkung. In zu hoher Dosis wirken Katecholamine jedoch kardiotoxisch und haben arrhythmogene Effekte.

Jede der folgenden Tabellen stehen jeweils für ein im Rahmen der Therapie angewandtes Katecholamin. Durch die Aufgliederung in „ja“ und „nein“ lässt sich ablesen, wie viele Patienten pro Gruppe (A, B, Vergleichspatienten) mit dem entsprechenden Katecholamin unterstützt wurden.

3.4.1 Adrenalin (Suprarenin®)

Adrenalin wird im Nebennierenmark gebildet und dient als wichtiger Neurotransmitter. Es wirkt im menschlichen Organismus an sogenannten Adrenozeptoren, unter anderem steigert es den Gefäßtonus, die Kontraktionskraft des Herzens (positiv inotrop), die Herzfrequenz (positiv chronotrop) und somit den Blutdruck. Außerdem hat es eine herzfrequenzsteigernde Wirkung.

Dadurch wird es in akuten Situationen wie Herzstillstand oder kardiogenem Schock angewendet.

		Adrenalin (Suprarenin®)					
		nein			ja		
		Therapie			Therapie		
		Betablocker (A)	Vergleichs-patienten	Umkanülierung (B)	Betablocker (A)	Vergleichs-patienten	Umkanülierung (B)
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Zeit	vor 48 h	18	-	19	1	-	1
	vor 24 h	18	-	19	1	-	1
	0 h	17	31	18	2	8	2
	1 T	19	36	18	0	3	2
	2 T	19	38	19	0	1	1
	5 T	19	39	20	0	0	0
	7 T	19	39	19	0	0	1
	10 T	19	39	20	0	0	0
	14 T	19	39	20	0	0	0

Abbildung 44: Therapie mit Adrenalin

3.4.2 Noradrenalin (Arterenol®)

Noradrenalin entfaltet, wie auch Adrenalin, seine Wirkung an Adrenozeptoren. Es wird ebenfalls im Nebennierenmark gebildet und stellt den Hauptneurotransmitter im sympathischen Nervensystem dar. Es ist für die reflexiven Veränderungen des kardiovaskulären Tonus verantwortlich. Die Hauptreaktion von Noradrenalin ist die Vasokonstriktion und damit verbundene Erhöhung des Blutdrucks in Stresssituationen.

		Noradrenalin (Arterenol®)					
		nein			ja		
		Therapie			Therapie		
		Betablocker (A)	Vergleichs-patienten	Umkanülierung (B)	Betablocker (A)	Vergleichs-patienten	Umkanülierung (B)
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Zeit	vor 48 h	12	-	15	7	-	5
	vor 24 h	10	-	8	9	-	12
	0 h	8	6	15	11	33	5
	1 T	6	2	14	13	37	6
	2 T	10	6	6	9	33	14
	5 T	9	24	7	10	15	13
	7 T	13	22	6	6	17	14
	10 T	13	23	10	6	16	10
	14 T	13	27	16	6	12	4

Abbildung 45: Therapie mit Noradrenalin

3.5 Betablocker

Esmolol, mit dem Handelsnamen Brevibloc®, ist ein Pharmakon der kurzwirksamen Betablocker. Esmolol wird intravenös verabreicht. Betablocker senken die Herzfrequenz (negativ chronotrop), verringern die Leitungsgeschwindigkeit (negativ dromotrop), sie vermindern die Kontraktilität des Herzmuskels (negativ inotrop) und verringert die Erregbarkeit des Herzens (negativ bathmotrop). Die Wirkung ist somit gegensätzlich vergleichbar mit den Katecholaminen Adrenalin und Noradrenalin.

		Esmolol/ Brevibloc®					
		nein			ja		
		Therapie			Therapie		
		Betablocker (A)	Vergleichs-patienten	Umkanülierung (B)	Betablocker (A)	Vergleichs-patienten	Umkanülierung (B)
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Zeit	vor 48 h	19	0	16	0	0	4
	vor 24 h	18	0	15	1	0	5
	0 h	0	38	11	19	1	9
	1 T	4	38	14	15	1	6
	2 T	9	39	16	10	0	4
	5 T	16	36	20	3	3	0
	7 T	18	37	19	1	2	1
	10 T	19	38	18	0	1	2
	14 T	19	39	20	0	0	0

Abbildung 46: Therapie mit Esmolol/ Brevibloc®

3.6 Überleben & Mortalität

3.6.1 Statistiken Überleben & Mortalität

	Studienpatienten	Vergleichspatienten	p - Wert
	n = 39	n = 39	
Überlebt	18 (46,2%)	27 (69,2%)	0,066 ^{Chi*}
Verstorben	21 (53,8%)	12 (30,8%)	

Tabelle 34: Statistik Überleben & Mortalität Studien- und Vergleichspatienten (*Chi square)

	Vergleichspat.	Betablocker	Umkanülierung	p-Wert
	n = 39	n = 19	n = 20	
Überlebt	27 (69,2%)	11 (57,9%)	7 (35%)	0,047 ^{Fisher*}
Verstorben	12 (30,8%)	8 (42,1%)	13 (65%)	

Tabelle 35: Statistik Überleben & Mortalität zw. Vergleichs- und Betablocker- und Umkanülierungspatienten (*Fisher test)

	Betablocker	Umkanülierung	p - Wert
	n = 19	n = 20	
Überlebt	11 (57,9%)	7 (35%)	0,014*
Verstorben	8 (42,1%)	13 (65%)	

Tabelle 36: Statistik Überleben & Mortalität zw. Betablocker- und Umkanülierungspatienten (*binary logistic regression)

Die Krankenhausmortalität zwischen Studien- und Vergleichspatienten entwickelte sich unterschiedlich. Bei den Studienpatienten starben 21 (53,8%) im

Gegensatz zu 12 (39,8%) verstorbenen Vergleichspatienten. Daher führte die Entwicklung eines Wasserscheidephänomens zu einer verringerten Überlebensrate ($p = 0,047$).

Darüber hinaus wurde die Sterblichkeit der zwei Therapiemöglichkeiten bei Wasserscheidephänomen verglichen. In dieser Gruppe überlebten 11 (57,9%) der Patienten mit Betablockertherapie im Vergleich zu 7 (35%) der Patienten mit Umkanülierung. In der univariante Analyse durch binäre logistische Regression war die Umkanülierung oder Zusatzkanülierung durch eine weitere arterielle Kanüle ein Risikofaktor für die Mortalität (OR: 4,179, 95% CI 1,33-13,11 $p = 0,014$).

Diese aussagekräftigen Ergebnisse werden in der Diskussion nochmals deutlich dargestellt.

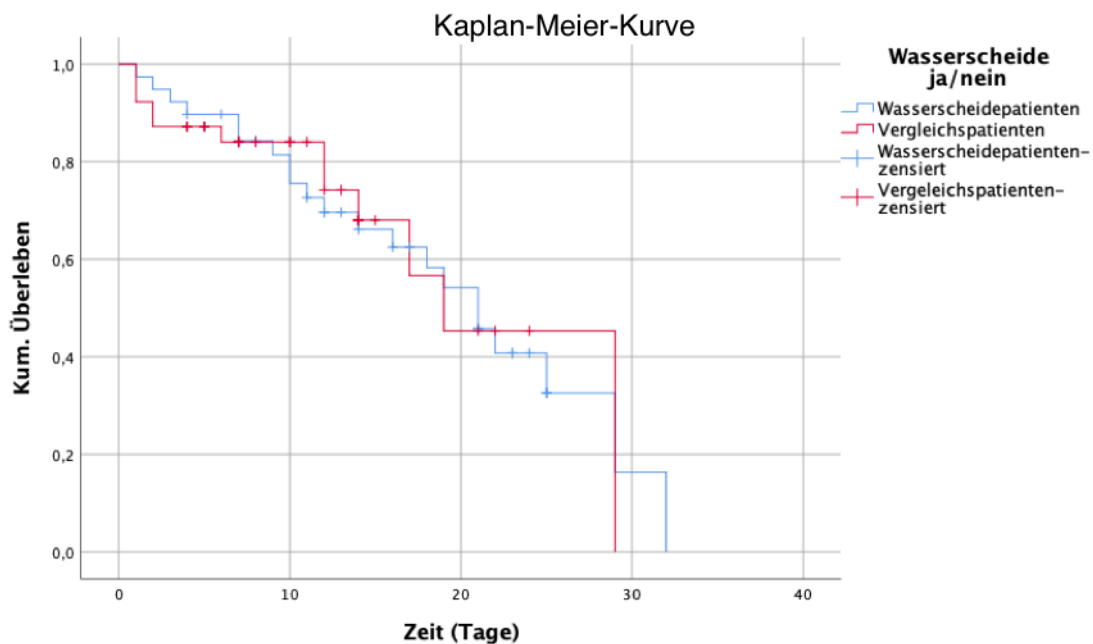


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurve Studienpatienten - Vergleichspatienten

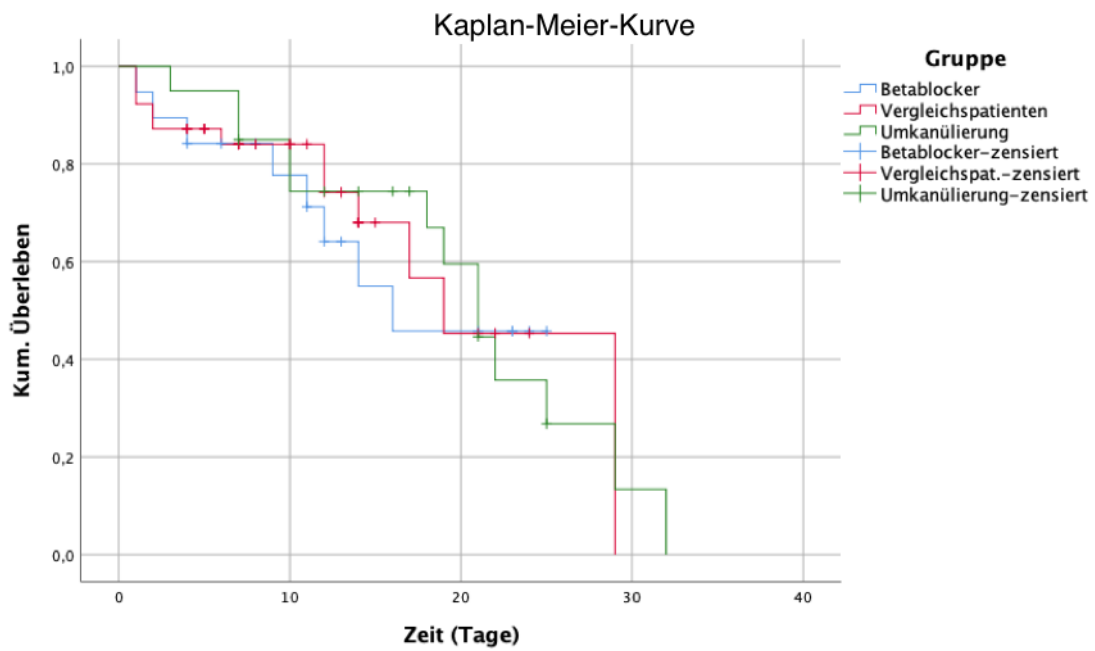


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurve Betablockerpatienten – Umkanülierungspatienten - Vergleichspatienten

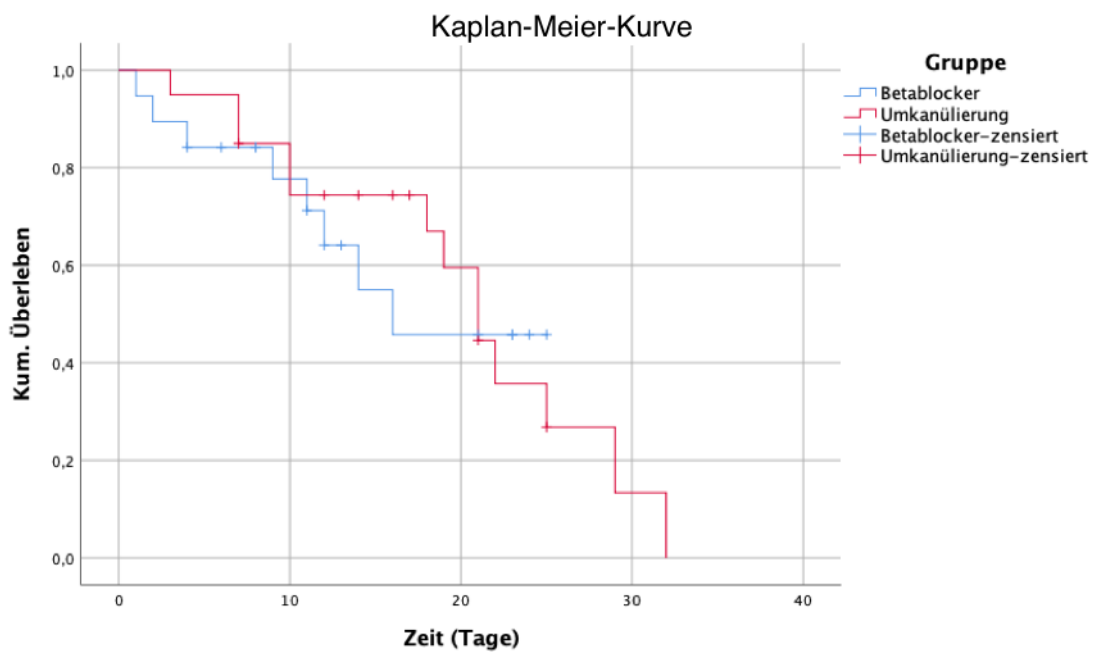


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Kurve Betablocker - Umkanülierung

3.6.2 Überleben bei Patienten mit KHK

Tabelle 37: Überleben bei Patienten mit KHK

	Patienten insgesamt	Patienten mit KHK	0h	3T	7T	10 T	14 T	>15 T	insgesamt verstorben
Betablocker	19 (48,7%)	13 (68,4%)	13	11	11	11	8	7	6
Umkanülierung	20 (51,3%)	16 (80%)	16	15	13	11	11	7	9
Vergleichspatienten	39 (100%)	29 (74,4%)	29	27	27	27	26	23	6

	Pat. insgesamt	verstorben	
Wasserscheidepatienten	39 (100%)	15 (51,7%)	6 (40%) – Betablocker 9 (60%) – Umkanülierung
Vergleichspatienten	39 (100%)	6 (20,7%)	

Das Outcome bei ECLS mit Wasserscheide für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) haben wir in dieser Studie intensiver untersucht. Die KHK ist eine Gefäßverkalkung, bei der es zu Gefäßstenosen einer oder mehrerer Koronargefäße kommt. Dadurch ist die Versorgung mit sauerstoffreichem Blut für das Herz verringert. Durch diese Stenosen kann es zu Ischämien von Teilen des Myokards kommen. Vor dem Hintergrund eines Wasserscheidephänomens kann diese Situation noch weiter aggravieren, da zu dem verminderten Blutfluss noch die Problematik einer reduzierten Sättigung des Blutes mit Sauerstoff kommt. Die Auswertung der Daten, von Studienpatienten und Vergleichspatienten zeigte, dass bei Patienten mit einer vorbestehenden KHK eine Tendenz für ein schlechteres Überlebens-Outcome beim Vorliegen eines Wasserscheidephänomens, im Vergleich zu den Vergleichspatienten mit KHK, bestand. Von insgesamt 39 Patienten pro Gruppe, starben 15 (51,7%) Patienten mit Wasserscheidephänomen, darunter 6 Patienten der Betablocker-Gruppe und

9 Patienten der Umkanülierungs-Gruppe. Bei den Vergleichspatienten starben 6 (20,75%) Patienten. In der Gruppe der Studienpatienten war das Outcome der Patienten mit Umkanülierung (60%) schlechter als bei den Betablocker-Patienten (40%). Das schlechteste Outcome der Patienten mit vorbestehender KHK hatten also diejenigen Patienten mit Wasserscheidephänomen die mittels Umkanülierung therapiert wurden.

Aufgrund der eingeschränkten Fallzahl konnte keine Statistik analog den anderen Beobachtungspunkten berechnet werden.

4 Diskussion

Im Therapieverlauf unter ECLS kann es zu verschiedenen Komplikationen kommen. Darunter die Gefahr von unkontrollierten Blutungen der heparinisierten Patienten, aber auch Wundheilungsstörungen und Wundinfektionen an den Punktionsstellen der Kanülen, bis hin zur Sepsis (Alsoufi et al., 2009), (Yie, 2010), (Hajj-Chahine et al., 2010).

Besonders bedeutend für diese Studie ist die Komplikation eines auftretenden Wasserscheidephänomens unter laufender ECLS-Therapie, bei dem es unter Umständen zu einer Hypoxie des Bluts in den Koronararterien und des Gehirns kommen kann. Im Normalfall wird aufgrund einer Schädigung von Herz und Lunge, sowohl der Herz- als auch der Lungenkreislauf durch die ECLS unterstützt. Dies geschieht solange, bis sich die Organe regenerieren und die ECLS explantiert werden kann oder eine der oben aufgeführten Therapien angestrebt wird (Kapitel 1.6 und Kapitel 1.10), wie zum Beispiel die Implantation eines Linksherzunterstützungssystems.

Ein Wasserscheidephänomen tritt vor allem dann ein, wenn ein Restauswurf des Herzens besteht. Das heißt, nicht oder unzureichend oxygeniertes Blut kommt in den linken Ventrikel und wird durch die Restkontraktilität des Herzens in den Kreislauf ausgeworfen (Hoepfer et al., 2014). Dieses sauerstoffarme, dann anterograd fließende Blut, trifft an einer Schnittstelle auf das retrograd fließende Blut aus der ECLS. Diese Schnittstelle wird als Wasserscheide bezeichnet. Je nachdem wo die Wasserscheide entsteht, werden alle nachfolgenden Organe, die im Stromgebiet des desoxygenierten Blutes liegen, minderwertig mit Sauerstoff versorgt.

Das Wasserscheidephänomen kann dann zu einer potentiellen Hypoxie führen, es tritt meistens in den Herzkranzgefäßen und dem Gehirn, somit in sehr sensiblen Organen auf (Napp et al., 2015), (Stulak et al., 2009), (Field et al., 2006). Da eine Hypoxie weitreichende Folgen, sowohl für das Herz, als auch für das Gehirn haben kann, sehen wir Handlungsnotwendigkeit, dieses Phänomen

schnell zu diagnostizieren und vor allem erfolgreiche Therapieansätze zu finden um die Prognose der betroffenen Patienten nachhaltig zu verbessern. Zwei bisher durchgeführte Therapiemöglichkeiten, die Betablockertherapie und die Umkanülierung, wurden in dieser retrospektiven Arbeit untersucht und analysiert.

Die Therapie mit Betablockern verringert die Kontraktilität des Herzens, so dass es zu einem reduzierten Restauswurf mit desoxygeniertem Blut kommt. Mit diesem Therapieansatz soll das Auftreten einer Wasserscheide vermieden werden, in dem der Körperkreislauf fast vollständig, mit dem retrograd fließenden, oxygenierten Blut aus der ECLS versorgt wird.

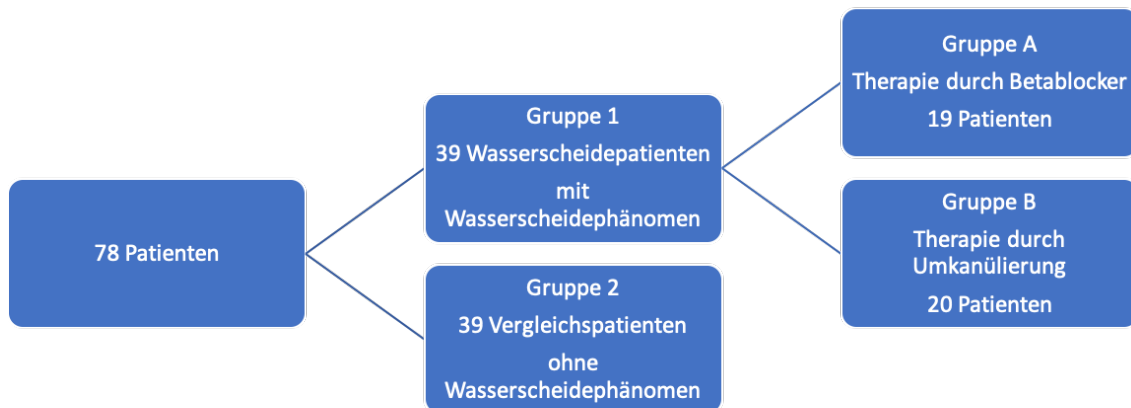
Bei der Umkanülierungstherapie wird eine dritte Kanüle eingebracht, dadurch entsteht eine sogenannte VAA-ECMO. Es wird eine 2. zuführende arterielle Kanüle, in die A. subclavia dextra oder V. jugularis interna dextra, gelegt. Somit wird der Körper durch zwei rückführende Kanülen mit sauerstoffreichem Blut versorgt. Die Organe werden in einem oberen und einem unteren Kreislauf versorgt (Choi et al., 2014). (siehe Kapitel 1.12.2 Abbildung C)

Diese Studie soll dazu beitragen, die Vigilanz auf das Vorliegen eines Wasserscheidephänomens zu erhöhen und eine geeignete Therapiewahl mit positiverem Outcome zu erhalten.

4.1 Studienbeschreibung

Im Zeitraum von März 2013 bis Juni 2017 wurden retrospektive Daten von 39 Patienten, mit aufgetretenem Wasserscheidephänomen (Studienpatienten), ausgewertet und analysiert. Daten von 39 Vergleichspatienten kamen hinzu und dienten als Kontrollgruppe. Die Vergleichspatienten wurden in Bezug auf Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen, mit den Studienpatienten gematcht. Die Kontrollgruppe diente dem Vergleich des Überlebens-Outcome zu den Patienten mit aufgetretenem Wasserscheidephänomen.

Die Gruppe der Patienten mit nachgewiesenem Wasserscheidephänomen unterteilte sich in die Gruppe A (Betablockertherapie) mit 19 Patienten und Gruppe B (Umkanülierungstherapie) mit 20 Patienten. Die Gruppe A wurde bei eingetretenem Wasserscheidephänomen medikamentös mit Betablockern, die Gruppe B mit der invasiven Umkanülierung, entweder in die A. subclavia dextra (8 Patienten) oder V. jugularis interna dextra (12 Patienten), therapiert.



4.2 Diskussion der Parameter und Grunderkrankungen

4.2.1. Grunderkrankungen

Bei der Analyse des Patientenkollektivs lag die Geschlechterverteilung der Vergleichsgruppen, mit 87,2% der Studienpatienten und 84,6% der Vergleichspatienten, deutlich beim männlichen Geschlecht. Diese Information war vielleicht nicht ausschlaggebend für das Outcome der Studienpatienten, sondern kann als Risikofaktor eines kardiogenen Schocks und als Notwendigkeit der ECLS-Implantation, betrachtet werden.

Als weiterer Risikofaktor für einen kardiogenen Schock und Implantation einer ECLS, ist eine Adipositas bekannt (Guh et al., 2009). 60% der Studienpatienten und 48,7% der Vergleichspatienten litten an Übergewicht. Die körperlichen Folgen, wie zum Beispiel die Arteriosklerose und die daraus resultierende koronare Herzerkrankung, führen zu den häufigsten Todesursachen weltweit: Myokardinfarkt und Schlaganfall.

Eine pulmonale Vorerkrankung kann ein Faktor sein, der das Auftreten eines Wasserscheidephänomens begünstigen kann, da die Regenerationszeit der Lungen länger sein kann. Insgesamt litten 17,9% der Studienpatienten und nur 5,1% der Vergleichspatienten an pulmonalen Vorerkrankungen.

4.2.2 Parameter

Es wurden einzelne Parameter, zu bestimmten Zeiten, darunter Beatmungsparameter und systemische Parameter ausgewertet und unter allen drei Gruppen miteinander verglichen. Bei diesem Vergleich ließ sich bei einem einzigen Parameter ein signifikanter Unterschied darstellen. Und zwar bei dem Parameter Bilirubin (s. Kapitel 4.3.12 Bilirubin).

Lediglich bei Bilirubin gab es eine Signifikanz von $p = 0,0105$ bei Patienten mit Umkanülierung (Gruppe B), im Vergleich zu Betablockerpatienten (Gruppe A).

Außerdem gab es einen signifikanten Unterschied von $p = 0,00011$ zwischen der Gruppe B (Umkanülierung) und den Vergleichspatienten.

Bei GPT, Kreatinin und GFR waren stärkere Abweichung der Patienten mit Umkanülierung, im Vergleich zu Betablockerpatienten und Vergleichspatienten erkennbar. Bis auf das Bilirubin, hatten alle weiteren Auswertungen keine Signifikanz.

Aus diesem Ergebnis kann man schließen, dass ein einzelner Parameter nicht allein entscheidend für das Outcome bei Patienten mit Wasserscheidephänomen ist. Auch das schlechtere Outcome der Studienpatienten, ist vermutlich eine Kombination von verschiedenen Parametern und kann nicht direkt aus einem Wert abgelesen werden.

4.3 Diskussion des Katecholaminbedarfs & Herz-Kreislauf unterstützender Medikamente

Weitergehend wurde der Bedarf an Katecholaminen und Herz-Kreislauf-unterstützenden Medikamenten der Patienten statistisch analysiert. Auch hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Vergleichspatienten, Betablocker-Patienten und Umkanülierungs-Patienten, in Bezug auf den Bedarf von Suprarenin® (Adrenalin) und Arterenol® (Noradrenalin).

Suprarenin® (Adrenalin) wurde, zum Zeitpunkt 0h und 1 Tag nach Implantation der ECLS, bei mehreren Vergleichspatienten benötigt. Dies lag daran, dass die Vergleichspatienten zu diesem Zeitpunkt einen kardiogenen Schock hatten und teilweise reanimationspflichtig waren, somit wurden sie als Notfallmedikation mit Adrenalin therapiert. Dass die Studienpatienten zum Zeitpunkt 0h wenig Bedarf an Adrenalin hatten, liegt an dem zeitlichen Matchen der Patienten, welche im Zeitstrahl im Kapitel 2.7.2 Messzeitpunkte für Katecholamine, verständlich dargestellt wird. Der Zeitpunkt 0h gab hier nicht die mögliche Reanimation und ECLS-Implantation der Studienpatienten an, sondern das Eintreten des Wasserscheidephänomens und den Beginn der Therapie mit Betablockern oder

Umkanülierung. Durch die bestehende Hypoxie war keine Herzfrequenzsteigernde Wirkung gewünscht, deshalb war die Medikation mit Suprarenin® kontraindiziert.

4.4 Diskussion Betablockertherapie

Ein Vorteil der in dieser Studie durchgeführten Betablockertherapie, ist vor allem die gute Regulierbarkeit, da dieses Medikament intravenös als Brevibloc® (Esmolol) verabreicht wird. Die Dosis kann zu jeder Zeit variabel angepasst werden und zum Vorteil gegenüber der dritten invasiven Kanüle, ohne Komplikationen, abgesetzt werden. In der Studie ist zu erkennen, dass ein Teil der Patienten mit Umkanülierung, zusätzlich mit Betablockern therapiert wurden. Eventuell sollte hier ein Umdenken angestrebt werden, wobei die Betablockertherapie als 1. Therapieoption gewählt werden sollte. Die Studie lässt zu dem Entschluss kommen, dass sich die Betablockertherapie, mit einem Outcome von 8 (42,1%) Todesfällen bei den Studienpatienten, als Therapieoption Nummer 1 dargestellt hat. Im Vergleich lag die Mortalität der Studienpatienten mit Umkanülierung bei 13 (65%). Nicht nur das Überleben an sich spricht dafür, sondern ebenfalls die oben aufgeführten geringeren Komplikationen, im Vergleich zur Umkanülierung. (Kapitel 1.12.2.2 Nachteile Umkanülierung)

4.5 Outcome der Studienpatienten unter ECLS-Therapie

Die Mortalität bis zum 25. Tag nach ECLS-Implantation und Auftreten eines Wasserscheidephänomens, in Gegenüberstellung mit der Gruppe an Vergleichspatienten, ergibt eine höhere Sterberate für die Studienpatienten (53,8% zu 30,8%). Die Mortalität zwischen Gruppe A (Betablocker) und Gruppe B (Umkanülierung), liegt bei der Gruppe B um 22,9% höher als bei Gruppe A (Mortalität: A: 42,1% B: 65%). In der univariante Analyse durch binäre logistische Regression, war die Umkanülierung durch eine weitere arterielle

Kanüle, ein Risikofaktor für die Mortalität (OR: 4,179, 95% CI 1,33-13,11 p = 0,014).

Die Behandlung mit einer ECLS war, in den überwiegenden Fällen, bereits eine eingeleitete Therapie, um eine Stabilisierung der Patienten zu erreichen. Dies zeigte die hohe Sterberate von 30,8% der Vergleichspatienten ohne Wasserscheidephänomen. Das Auftreten eines Wasserscheidephänomens verschlechterte die Allgemeinsituation der Patienten noch mehr. So lag die Mortalität bei den Studienpatienten bei 53,8%.

Diese Auswertung zeigt zum einen deutlich, wie schwerwiegend das Wasserscheidephänomen an sich ist und zum anderen, dass die nichtinvasive Therapie durch Betablocker, bessere Überlebensergebnisse erzielte als die invasive dritte Zusatzkanüle in der Umkanülierungstherapie. Diese Beobachtung kann eine wichtige Tendenz für eine zukünftige Behandlung von Patienten mit einem Wasserscheidephänomen sein, da durch die Kenntnis der Bedeutung, früh eine Therapiealternative eingeleitet werden kann.

4.6 KHK und das Wasserscheidephänomen

Ein weiteres Augenmerk sollte auf die Grunderkrankung der koronaren Herzkrankheit (KHK) gelegt werden. Denn wie bereits beschrieben kann eine Hypoxämie des die Koronararterien durchströmenden Bluts die hämodynamische Relevanz der Koronarstenosen deutlich erhöhen. Durch die Atherosklerose bei einer KHK ist die Versorgung der Herzkranzgefäße mit Sauerstoff, durch die Gefäßstenose, an sich schon vermindert. Wenn diese Gefäße zusätzlich von mangelnd oxygeniertem Blut perfundiert werden, wird die Hypoxie des Herzens zusätzlich verstärkt und der Allgemeinzustand des Patienten kann sich drastisch verschlechtern.

Die Auswertung dieser Studie zeigt, dass die Studienpatienten mit Wasserscheidephänomen und vorbestehender KHK, eine schlechtere Prognose für das Überleben, als die Vergleichspatienten mit vorbestehender KHK hatten.

Von insgesamt 39 Patienten pro Gruppe, starben 15 (51,7%) Patienten mit Wasserscheidephänomen (Studienpatienten), darunter 6 Patienten der Betablocker-Gruppe und 9 Patienten der Umkanülierungs-Gruppe. Bei den Vergleichspatienten starben 6 (20,75%) Patienten. In der Gruppe der Studienpatienten war das Outcome der Patienten mit Umkanülierung (60%) schlechter als bei den Betablocker-Patienten (40%). Das schlechteste Überleben der Patienten mit vorbestehender KHK, hatten also die Patienten mit Wasserscheidephänomen, die mittels Umkanülierung therapiert wurden.

Aus diesen Ergebnissen wird ersichtlich, dass bei Patienten mit der Vorerkrankung einer KHK, eine besonders engmaschige Kontrolle der Sauerstoffsättigung stattfinden sollte und dass Studienpatienten ein deutlich schlechteres Outcome mit bestehender KHK haben.

4.7 Konsequenzen für die klinische Praxis

Die Notwendigkeit einer ECLS-Unterstützung im kardiogenen Schock, steigt mit den Vorerkrankungen der koronaren Herzkrankheit, pulmonalen Vorerkrankungen und einer Adipositas zunehmend an. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Wurde eine ECLS-Therapie auf Grund eines kardiogenen Schocks benötigt, lag eine hohe Sterblichkeit von 30,8% (Vergleichspatienten) vor. Trat nun zusätzlich die Komplikation eines Wasserscheidephänomens unter ECLS-Therapie ein, so erhöhte sich die Mortalität der Patienten auf 53,8% (Studienpatienten). Das Überleben der Studienpatienten lag bei 46,2%, hierbei war die Therapiewahl entscheidend. Von den 18 (46,2%) Studienpatienten überlebten bei Betablockertherapie 11 (57,9%) Patienten und bei Umkanülierung bei 7 (35%) Patienten.

Interessanterweise entwickelten signifikant mehr Patienten, die vor der ECLS-Implantation mechanisch reanimiert worden waren, ein

Wasserscheidephänomen. 24 Studienpatienten und 13 Vergleichspatienten wurden, aufgrund eines kardiogenen Schocks, reanimiert (24 vs. 13, $p = 0,023$).

Eine sehr wichtige Konsequenz liegt in der frühen Diagnosestellung eines Wasserscheidephänomens. Die Kontrolle und der Vergleich der arteriellen Blutgasanalyse der A. radialis dextra und A. radialis sinistra, könnten eine mögliche Wasserscheide und damit bestehende Hypoxie andeuten. Außerdem kann eine BGA der oberen Körperhälfte (A. radialis dextra) und unteren Körperhälfte (A. femoralis) ebenfalls andeuten, dass ein zu hoher Restauswurf des Herzens mit desoxygeniertem Blut, mit Folge einer Hypoxie in der oberen Körperhälfte, besteht. Laut Hoepfer et. al. sei der Blutdruck des Patienten eine wertvollere Abschätzung zur Lokalisation einer Wasserscheide, als die Sauerstoffsättigung der A. radialis (Hoepfer et al., 2014). Ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel stellt das CT mit Kontrastmittel dar. Hier wird erkannt, an welcher Stelle der Aorta, eine mögliche Wasserscheide besteht.

Als Hauptkonsequenz bei der Auswahl der Therapie ist sicherlich hervorzuheben, dass die nicht invasive Betablockertherapie, der invasiven Umkanülierung den Vortritt geben sollte. Dies belegt zum einen das bessere Outcome der Betablockerpatienten und die Abwägung des Risikos, welche mit dem Legen einer weiteren dritten Kanüle gegeben ist. Des Weiteren ist die Therapie durch kurzwirksame, intravenöse Präparate schnell und sicher steuerbar und weniger invasiv, als die Umkanülierungstherapie. Außerdem gilt die Umkanülierung als Risikofaktor für die Mortalität eines Patienten mit Wasserscheidephänomen. Im Vergleich können 57,9% der Patienten mit Betablockertherapie aus dem Krankenhaus entlassen werden. Im Gegensatz sind es bei Therapie mit Umkanülierung nur 35%, dies entspricht einem p-Wert von $p = 0,014$.

Des Weiteren sollten Patienten mit den Risikofaktoren pulmonale Vorerkrankungen, Adipositas und KHK, streng auf das Vorliegen eines Wasserscheidephänomens überwacht werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Patienten mit bestehender KHK gelegt werden, da diese Patienten ein schlechteres Outcome bei Wasserscheidephänomen haben. Dieses

Studienergebnis zeigt, wie wichtig die engmaschige Patientenkontrolle ist, um deren Versorgung und Outcome zu verbessern.

4.8 Limitationen

Die Limitierung aus der vorliegenden Studie ergibt sich aus dem Studiendesign. Es handelt sich um eine retrospektive, Single-Center Studie der Abteilung für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Tübingen. Aus diesem Grund wurden die zu erhebenden und auszuwertenden Faktoren und Parameter, erst retrospektiv aus den bestehenden Datensätzen erhoben und ausgewertet. Deshalb waren Daten aus gewissen Kategorien nicht zu 100% verfügbar und dementsprechend nicht auswertbar. Limitierend trug dazu außerdem die Tatsache bei, dass eine inhomogene Diagnostik und Überwachung der Patienten durchgeführt wurde. Auch die ausführliche Dokumentation vor der Implantation, zum Beispiel Dauer der Reanimation und Eintreffen eines Arztes bis zum Einleiten einer ECLS, war nicht in allen Fällen eindeutig den Arztbriefen zu entnehmen. Dasselbe galt für den Wert CK-MB.

Ein weiterer limitierender bzw. erschwerender Faktor war die geringe Fallzahl an Patienten mit Wasserscheidephänomen unter ECLS-Therapie. Eventuell würde es sich hier anbieten, zwischen mehreren Herzzentren in Deutschland, Multi-Center-Studien ins Leben zu rufen.

Da es keinen Standard für das Einsetzen gewisser Medikamente und deren Dosierung gab, ist es ein limitierender Faktor, genauere Schlüsse aus diesen Ergebnissen zu ziehen.

In unserer Studie war das zeitliche Matchen der Studienpatienten mit den Vergleichspatienten, ebenfalls ein limitierender Faktor, da der genaue Vergleich der beiden Gruppen nicht ganz optimal ist. Der Zeitpunkt 0 h bei den Studienpatienten gibt den Diagnosezeitpunkt des Wasserscheidephänomens und dessen Therapiebeginn mit Betablockern oder Umkanülierung an. Wie lange der Patient bereits unter dem Wasserscheidephänomen litt, konnte rückwirkend

nicht erfasst werden. Außerdem variierten die Zeiten vor 0h und dem Beginn der ECLS-Therapie aufgrund eines kardiogenen Schocks. Manche Patienten wurden erst ein paar Tage, Andere mehrere Wochen mit ECLS therapiert, bevor ein Wasserscheidephänomen diagnostiziert werden konnte. Bei den Vergleichspatienten jedoch, bedeutete der Zeitpunkt 0h in jedem Fall das Einleiten der ECLS-Therapie, aufgrund eines kardiogenen Schocks.

4.9 Weiteres Studykonzept

Eine multizentrische und prospektive Studie kann die oben genannten Einschränkungen, mit umfangreicheren Daten bei größerer Heterogenität, potentiell verringern. Auch ein fachlicher Austausch, von Erfahrungswerten bei einer multizentrischen Studie, kann einen positiven Einfluss für das Therapiekonzept bringen. Außerdem sollte die koronare Herzerkrankung, als Grunderkrankung, als sensibler Parameter der Patienten behandelt werden und engmaschigere Kontrollen und eine detailliertere Dokumentation generieren.

5 Zusammenfassung

Das Wasserscheidephänomen unter laufender ECLS-Therapie stellt eine Komplikation mit hoher Sterberate dar. Deshalb gilt es eine frühzeitige Diagnose sicherzustellen und eine geeignete Therapiewahl zu treffen.

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, das Outcome der Patienten mit Wasserscheidephänomen zu ermitteln und außerdem die Prognose der Therapie mit Betablockern und Therapie mit Umkanülierung, zu untersuchen.

Dabei wurden 78 Patienten untersucht, die im Zeitraum März 2013 bis Juni 2017, auf der Intensivstation des Universitätsklinikum Tübingen, aufgrund eines kardiogenen Schocks, mit ECLS therapiert wurden. Bei 39 Patienten (sog. Studienpatienten) wurde ein Wasserscheidephänomen diagnostiziert. 19 Patienten wurden mit Betablockern, 20 Patienten mit Umkanülierung, therapiert. Bei den weiteren 39 Patienten handelte es sich um Vergleichspatienten. Diese wurden anhand von Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen zu den Studienpatienten gematcht.

Die 39 Studienpatienten waren im Alter von 62,1 +/- 10,9 Jahren. Die Geschlechterverteilung weiblich/ männlich lag bei 5 (12,8%) / 34 (87,2%). Die Vergleichspatienten waren im Alter von 62,9 +/-11,19 Jahren. Die Geschlechterverteilung weiblich/ männlich lag bei 6 (15,4%) / 33 (84,6%).

Die Krankenhausmortalität zwischen Studien- und Vergleichspatienten entwickelte sich unterschiedlich. Bei den Studienpatienten starben 21 (53,8%) im Gegensatz zu 12 (30,8%) verstorbenen Vergleichspatienten. Daher führte die Entwicklung eines Wasserscheidephänomens zu einer erhöhten Sterberate ($p = 0,047$).

Darüber hinaus wurde die Sterblichkeit der zwei Therapiemöglichkeiten bei Wasserscheidephänomen verglichen. In dieser Gruppe der 39 Studienpatienten, überlebten 11 (57,9%) der Patienten mit Betablockertherapie im Vergleich zu 7 (35%) der Patienten mit Umkanülierung. In der univarianten Analyse durch binäre

logistische Regression war die Umkanülierung oder Zusatzkanülierung durch eine weitere arterielle Kanüle ein Risikofaktor für die Mortalität (OR: 4,179, 95% CI 1,33-13,11 p = 0,014).

Diese Auswertung zeigte zum einen deutlich, wie schwerwiegend das Wasserscheidephänomen an sich ist, und zum anderen, dass die nichtinvasive Therapie durch Betablocker, bessere Überlebensergebnisse erzielte als die invasive dritte Zusatzkanüle in der Umkanülierungstherapie. Diese Beobachtung kann eine wichtige Tendenz für eine zukünftige Behandlung von Patienten mit einem Wasserscheidephänomen sein.

Eine weitere Auswertung dieser Studie zeigte, dass eine vorbestehende KHK als Grunderkrankung, Einfluss auf das Überleben hatte. Die Studienpatienten mit Wasserscheidephänomen und vorbestehender KHK, hatten eine schlechtere Prognose für das Überleben, als die Vergleichspatienten mit vorbestehender KHK. Von insgesamt 39 Patienten pro Gruppe, starben 15 (51,7%) Patienten mit Wasserscheidephänomen (Studienpatienten), darunter 6 Patienten der Betablocker-Gruppe und 9 Patienten der Umkanülierungs-Gruppe. Bei den Vergleichspatienten starben 6 (20,75%) Patienten. In der Gruppe der Studienpatienten war die Sterberate der Patienten mit Umkanülierung (60%) schlechter als bei den Betablocker-Patienten (40%). Das geringste Überleben der Patienten mit vorbestehender KHK, hatten also die Patienten mit Wasserscheidephänomen die mittels Umkanülierung therapiert wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie lassen den Schluss zu, dass das Auftreten eines möglichen Wasserscheidephänomens strengstens überwacht werden sollte, da die Mortalität für diese Patienten deutlich höher lag als bei ihren Vergleichspatienten. Die betroffenen Patienten sollten schnellstmöglich erkannt werden und es besteht zügiger Behandlungsbedarf um Spätfolgen oder den Tod zu vermeiden. Die frühe Diagnosestellung eines Wasserscheidephänomens ist hierbei von immenser Wichtigkeit. Die Kontrolle und der Vergleich der arteriellen Blutgasanalyse der A. radialis dextra und A. radialis sinistra könnte eine mögliche Wasserscheide und damit bestehende Hypoxie andeuten.

Als Hauptkonsequenz bei der Auswahl der Therapie ist sicherlich hervorzuheben, dass die nicht invasive Betablockertherapie, der invasiven Umkanülierung, den Vortritt geben sollte. Dies belegt zum einen das bessere Outcome der Betablockerpatienten und die Abwägung des Risikos, welche mit dem Legen einer weiteren dritten Kanüle gegeben ist. Des Weiteren ist die Therapie durch kurzwirksame intravenöse Präparate schnell und sicher steuerbar und weniger invasiv als die Umkanülierungstherapie. Außerdem gilt die Umkanülierung als Risikofaktor für die Mortalität eines Patienten mit Wasserscheidephänomen. Im Vergleich konnten 57,9% der Patienten mit Betablockertherapie aus dem Krankenhaus entlassen werden. Im Gegensatz waren es bei Therapie mit Umkanülierung nur 35%, dies entspricht einem p-Wert von $p = 0,014$.

Zudem sollten Patienten mit den Risikofaktoren pulmonale Vorerkrankungen, Adipositas und KHK strengstens auf das Vorliegen eines Wasserscheidephänomens überwacht werden. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die Patienten mit bestehender KHK gelegt werden, da diese Patienten ein schlechteres Outcome bei Wasserscheidephänomen haben. Dieses Studienergebnis zeigt, wie wichtig die engmaschige Patientenkontrolle ist, um deren Versorgung und Outcome zu verbessern.

Die Kernaussagen

1. Ein Wasserscheidephänomen erhöht die Sterberate der Patienten.
2. Die Betablockertherapie bei einem Wasserscheidephänomen unter ECLS- Therapie hat ein besseres Outcome als die Umkanülierungstherapie. Die Umkanülierung stellt einen Risikofaktor hinsichtlich des Überlebens dar.
3. Die KHK erhöht die Sterblichkeit bei einem Wasserscheidephänomen unter laufender ECLS-Therapie.

Literaturverzeichnis

- AARONSON, K. D., SLAUGHTER, M. S., MILLER, L. W., MCGEE, E. C., COTTS, W. G., ACKER, M. A., JESSUP, M. L., GREGORIC, I. D., LOYALKA, P., FRAZIER, O. H., JEEVANANDAM, V., ANDERSON, A. S., KORMOS, R. L., TEUTEBERG, J. J., LEVY, W. C., NAFTEL, D. C., BITTMAN, R. M., PAGANI, F. D., HATHAWAY, D. R., BOYCE, S. W. & HEARTWARE VENTRICULAR ASSIST DEVICE BRIDGE TO TRANSPLANT, A. T. I. 2012. Use of an intrapericardial, continuous-flow, centrifugal pump in patients awaiting heart transplantation. *Circulation*, 125, 3191-200.
- ABRAMS, D., GARAN, A. R. & BRODIE, D. 2019. Awake and fully mobile patients on cardiac extracorporeal life support. *Ann Cardiothorac Surg*, 8, 44-53.
- AL-FARES, A., PETTENUZZO, T. & DEL SORBO, L. 2019. Extracorporeal life support and systemic inflammation. *Intensive Care Med Exp*, 7, 46.
- ALSOUFI, B., AL-RADI, O. O., GRUENWALD, C., LEAN, L., WILLIAMS, W. G., MCCRINDLE, B. W., CALDARONE, C. A. & VAN ARSDELL, G. S. 2009. Extra-corporeal life support following cardiac surgery in children: analysis of risk factors and survival in a single institution. *Eur J Cardiothorac Surg*, 35, 1004-11; discussion 1011.
- ARLT, M., PHILIPP, A., VOELKEL, S., GRAF, B. M., SCHMID, C. & HILKER, M. 2011. Out-of-hospital extracorporeal life support for cardiac arrest-A case report. *Resuscitation*, 82, 1243-5.
- BARTLETT, R. H. 2005. Extracorporeal life support: history and new directions. *Asaio j*, 51, 487-9.
- BECKER, R. C., GORE, J. M., LAMBREW, C., WEAVER, W. D., RUBISON, R. M., FRENCH, W. J., TIEFENBRUNN, A. J., BOWLBY, L. J. & ROGERS, W. J. 1996. A composite view of cardiac rupture in the United States National Registry of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 27, 1321-6.
- BECKMANN, A., BENK, C., BEYERSDORF, F., HAIMERL, G., MERKLE, F., MESTRES, C., PEPPER, J. & WAHBA, A. 2011. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 40, 676-80.
- BORST HG, H. H., LOCHER WG 2004. *Rudolf Zenker - zum 100. Geburtstag*, Germering, Zuckerschwerdt.
- BORST, H. G. & MOHR, F. W. 2001. The history of coronary artery surgery -- a brief review. *Thorac Cardiovasc Surg*, 49, 195-8.
- BURNS, N. 1969. Production of a silicone rubber film for the membrane lung. *Biomed Eng*, 4, 356-9.
- BUTT, W. & MACLAREN, G. 2016. Extracorporeal membrane oxygenation 2016: an update. *F1000Res*, 5.
- CHOI, J. H., KIM, S. W., KIM, Y. U., KIM, S. Y., KIM, K. S., JOO, S. J. & LEE, J. S. 2014. Application of veno-arterial-venous extracorporeal membrane oxygenation in differential hypoxia. *Multidiscip Respir Med*, 9, 55.

- COOK, J. A., SHAH, K. B., QUADER, M. A., COOKE, R. H., KASIRAJAN, V., RAO, K. K., SMALLFIELD, M. C., TCHOUKINA, I. & TANG, D. G. 2015. The total artificial heart. *J Thorac Dis*, 7, 2172-80.
- DEBAKEY, M. E. 1999. A miniature implantable axial flow ventricular assist device. *Ann Thorac Surg*, 68, 637-40.
- DREWS, T., DANDEL, M., KRABATSCH, T., POTAPOV, E., STEPANENKO, A., HENNIG, E., LEHMKUHL, H. B., PASIC, M., WENG, Y. & HETZER, R. 2011. Long-term mechanical circulatory support in 198 patients: largest single-center experience worldwide. *ASAIO J*, 57, 9-16.
- FIELD, M. L., AL-ALAO, B., MEDIRATTA, N. & SOSNOWSKI, A. 2006. Open and closed chest extrathoracic cannulation for cardiopulmonary bypass and extracorporeal life support: methods, indications, and outcomes. *Postgrad Med J*, 82, 323-31.
- FRAZIER, O. H., KHALIL, H. A., BENKOWSKI, R. J. & COHN, W. E. 2010. Optimization of axial-pump pressure sensitivity for a continuous-flow total artificial heart. *J Heart Lung Transplant*, 29, 687-91.
- GANSLMEIER, P., PHILIPP, A., RUPPRECHT, L., DIEZ, C., ARLT, M., MUELLER, T., PFISTER, K., HILKER, M. & SCHMID, C. 2011. Percutaneous cannulation for extracorporeal life support. *Thorac Cardiovasc Surg*, 59, 103-7.
- GARIBOLDI, V., GRISOLI, D., TARMIZ, A., JAUSSAUD, N., CHALVIGNAC, V., KERBAUL, F. & COLLART, F. 2010. Mobile extracorporeal membrane oxygenation unit expands cardiac assist surgical programs. *Ann Thorac Surg*, 90, 1548-52.
- GHALAYINI, M., BRUN, P. Y., AUGUSTIN, P., GUIVARCH, E., DILLY, M. P., PROVENCHERE, S., MORDANT, P., CASTIER, Y., MONTRAVERS, P. & LONGROIS, D. 2016. Esmolol Corrects Severe Hypoxemia in Patients with Femoro-Femoral Venoarterial Extracorporeal Life Support for Lung Transplantation. *J Extra Corpor Technol*, 48, 113-121.
- GIBBON, J. H., JR. 1954. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*, 37, 171-85; passim.
- GIBBON, J. H., JR. 1970. The development of the heart-lung apparatus. *Rev Surg*, 27, 231-44.
- GIBBON, J. H., JR. 1978. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg*, 135, 608-19.
- GOLDBERG, R. J., GORE, J. M., ALPERT, J. S., OSGANIAN, V., DE GROOT, J., BADE, J., CHEN, Z., FRID, D. & DALEN, J. E. 1991. Cardiogenic shock after acute myocardial infarction. Incidence and mortality from a community-wide perspective, 1975 to 1988. *N Engl J Med*, 325, 1117-22.
- GOLDSTEIN, D. J., MOAZAMI, N., SELDOMRIDGE, J. A., LAIO, H., ASHTON, R. C., JR., NAKA, Y., PINSKY, D. J. & OZ, M. C. 1997. Circulatory resuscitation with left ventricular assist device support reduces interleukins 6 and 8 levels. *Ann Thorac Surg*, 63, 971-4.
- GUH, D. P., ZHANG, W., BANSBACK, N., AMARSI, Z., BIRMINGHAM, C. L. & ANIS, A. H. 2009. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 9, 88.

- HAJJ-CHAHINE, J., TOMASI, J., LANQUETOT, H. & CORBI, P. 2010. Ascending aortic thrombosis in a patient on extra-corporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 37, 953.
- HAMMERSCHMIDT, D. E. 2004. Dr Jay McLean--one of the discoveries of heparin. *J Lab Clin Med*, 144, 273-4.
- HANKE, J. S., ROJAS, S. V., AVSAR, M., BARA, C., ISMAIL, I., HAVERICH, A. & SCHMITTO, J. D. 2016. HeartWare left ventricular assist device for the treatment of advanced heart failure. *Future Cardiol*, 12, 17-26.
- HILL, J. D. 1982. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg*, 34, 337-41.
- HOEPER, M. M., TUDORACHE, I., KUHN, C., MARSCH, G., HARTUNG, D., WIESNER, O., BOENISCH, O., HAVERICH, A. & HINRICHS, J. 2014. Extracorporeal membrane oxygenation watershed. *Circulation*, 130, 864-5.
- HOU, X., YANG, X., DU, Z., XING, J., LI, H., JIANG, C., WANG, J., XING, Z., LI, S., LI, X., YANG, F., WANG, H. & ZENG, H. 2015. Superior vena cava drainage improves upper body oxygenation during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in sheep. *Crit Care*, 19, 68.
- IWAHASHI, H., YURI, K. & NOSE, Y. 2004. Development of the oxygenator: past, present, and future. *J Artif Organs*, 7, 111-20.
- JAVIDFAR, J., BRODIE, D., COSTA, J., MILLER, J., JURRADO, J., LAVELLE, M., NEWMARK, A., TAKAYAMA, H., SONETT, J. R. & BACCHETTA, M. 2012. Subclavian artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*, 58, 494-8.
- JOHN, R. 2008. Current axial-flow devices--the HeartMate II and Jarvik 2000 left ventricular assist devices. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 20, 264-72.
- JONES, R. E., DONALD, D. E., SWAN, H. J., HARSHBARGER, H. G., KIRKLIN, J. W. & WOOD, E. H. 1955. Apparatus of the Gibbon type for mechanical bypass of the heart and lungs; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 30, 105-13.
- KAWAHITO, K., MISAWA, Y. & FUSE, K. 1998. Extracorporeal membrane oxygenation support and cytokines. *Ann Thorac Surg*, 65, 1192-3.
- KIRKLIN, J. K., NAFTEL, D. C., PAGANI, F. D., KORMOS, R. L., STEVENSON, L. W., BLUME, E. D., MILLER, M. A., BALDWIN, J. T. & YOUNG, J. B. 2014. Sixth INTERMACS annual report: a 10,000-patient database. *J Heart Lung Transplant*, 33, 555-64.
- KIRKLIN, J. K., NAFTEL, D. C., STEVENSON, L. W., KORMOS, R. L., PAGANI, F. D., MILLER, M. A., ULISNEY, K. & YOUNG, J. B. 2008. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant*, 27, 1065-72.
- KIRKLIN, J. W. 1989. The middle 1950s and C. Walton Lillehei. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 98, 822-4.
- KITAMURA, M., SHIBUYA, M., KURIHARA, H., AKIMOTO, T., ENDO, M. & KOYANAGI, H. 1997. Effective cross-circulation technique of venoarterial bypass for differential hypoxia condition. *Artif Organs*, 21, 786-8.
- KLINNER, W., BORST HG, SEBENING F ET AL. 1968. *Chirurgie am offenen Herzen*, Boehringer, Mannheim.

- KOLFF, W. J., EFFLER, D. B., GROVES, L. K., PEEREBOOM, G. & MORACA, P. P. 1956. Disposable membrane oxygenator (heart-lung machine) and its use in experimental surgery. *Cleve Clin Q*, 23, 69-97.
- LAMY, M., EBERHART, R. C., FALLAT, R. J., DIETRICH, H. P., RATLIFF, J. & HILL, J. D. 1975. Effects of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) on pulmonary hemodynamics, gas exchange and prognose. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 21, 188-98.
- LEBRETON, G., POZZI, M., LUYT, C. E., CHASTRE, J., CARLI, P., PAVIE, A., LEPRINCE, P. & VIVIEN, B. 2011. Out-of-hospital extra-corporeal life support implantation during refractory cardiac arrest in a half-marathon runner. *Resuscitation*, 82, 1239-42.
- LEBRETON, G., SANCHEZ, B., HENNEQUIN, J. L., RESIERE, D., HOMMEL, D., LEONARD, C., MEHDAOUI, H. & ROQUES, F. 2012. The French airbridge for circulatory support in the Carribean. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 15, 420-5.
- LEMM, H., DIETZ, S., JANUSCH, M. & BUERKE, M. 2017. [Use of vasopressors and inotropics in cardiogenic shock]. *Herz*, 42, 3-10.
- LIM, M. W. 2006. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*, 61, 984-95.
- LUND, L. H., EDWARDS, L. B., KUCHERYAVAYA, A. Y., BENDEN, C., CHRISTIE, J. D., DIPCHAND, A. I., DOBBELS, F., GOLDFARB, S. B., LEVVEY, B. J., MEISER, B., YUSEN, R. D., STEHLIK, J., INTERNATIONAL SOCIETY OF, H. & LUNG, T. 2014. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant*, 33, 996-1008.
- MILLER, B. J., GIBBON, J. H. & FINEBERG, C. 1953. An improved mechanical heart and lung apparatus; its use during open cardiotomy in experimental animals. *Med Clin North Am*, 1, 1603-24.
- MOFFITT, E. A., PATRICK, R. T., SWAN, H. J. & DONALD, D. E. 1959. A study of blood flow, venous blood oxygen saturation, blood pressure and peripheral resistance during total body perfusion. *Anesthesiology*, 20, 18-26.
- MOHITE, P. N., SABASHNIKOV, A., REED, A., SAEZ, D. G., PATIL, N. P., POPOV, A. F., DEROBERTIS, F., BAHRAMI, T., AMRANI, M., CARBY, M., KAUL, S. & SIMON, A. R. 2015. Extracorporeal Life Support in "Awake" Patients as a Bridge to Lung Transplant. *Thorac Cardiovasc Surg*, 63, 699-705.
- MORTALITY, G. B. D. & CAUSES OF DEATH, C. 2015. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 385, 117-71.
- MURPHY, G. S., HESSEL, E. A., 2ND & GROOM, R. C. 2009. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg*, 108, 1394-417.
- NAPP, L. C., BREHM, M., KUHN, C., SCHAFER, A. & BAUERSACHS, J. 2015. Heart against veno-arterial ECMO: Competition visualized. *Int J Cardiol*, 187, 164-5.

- NAPP, L. C., KUHN, C., HOEPER, M. M., VOGEL-CLAUSSEN, J., HAVERICH, A., SCHAFER, A. & BAUERSACHS, J. 2016. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol*, 105, 283-96.
- NETUKA, I. 2018. HeartMate 3 left ventricular assist system implantation technique: the devil is in the detail. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 27, 946-949.
- NETUKA, I., SOOD, P., PYA, Y., ZIMPFER, D., KRABATSCH, T., GARBADE, J., RAO, V., MORSHUIS, M., MARASCO, S., BEYERSDORF, F., DAMME, L. & SCHMITTO, J. D. 2015. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol*, 66, 2579-2589.
- NISHIMURA, M., NISHIMURA, T., ISHIKAWA, M., MASUOKA, A., OKAMURA, N., ABE, K., MATSUOKA, T., IWAZAKI, M., IMANAKA, K., ASANO, H. & KYO, S. 2006. Importance of luxury flow for critically ill patients receiving a left ventricular assist system. *J Artif Organs*, 9, 209-13.
- NOON, G. P., MORLEY, D., IRWIN, S., ABDELSAYED, S., BENKOWSKI, R. & LYNCH, B. E. 2001. Turbine blood pumps. *Adv Card Surg*, 13, 169-91.
- OLIVER, W. C. 2009. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 13, 154-75.
- PADEN, M. L., CONRAD, S. A., RYCUS, P. T. & THIAGARAJAN, R. R. 2013. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *Asaio j*, 59, 202-10.
- PAGANI, F. D. 2008. Continuous-flow rotary left ventricular assist devices with "3rd generation" design. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 20, 255-63.
- PAPPALARDO, F., REGAZZOLI, D., MANGIERI, A., AJELLO, S., MELISURGO, G., AGRICOLA, E., BARATTO, F., RUPARELIA, N., OPPIZZI, M., DE BONIS, M., COLOMBO, A., ZANGRILLO, A. & DELLA BELLA, P. 2016. Hemodynamic and echocardiographic effects of aortic regurgitation on femoro-femoral veno-arterial ECMO. *Int J Cardiol*, 202, 760-2.
- POTTEL, H., HOSTE, L., DUBOURG, L., EBERT, N., SCHAEFFNER, E., ERIKSEN, B. O., MELSON, T., LAMB, E. J., RULE, A. D., TURNER, S. T., GLASSOCK, R. J., DE SOUZA, V., SELISTRE, L., MARIAT, C., MARTENS, F. & DELANAYE, P. 2016. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. *Nephrol Dial Transplant*, 31, 798-806.
- POZZI, M., GIRAUD, R., TOZZI, P., BENDJELID, K., ROBIN, J., MEYER, P., OBADIA, J. F. & BANFI, C. 2015. Long-term continuous-flow left ventricular assist devices (LVAD) as bridge to heart transplantation. *J Thorac Dis*, 7, 532-42.
- SCHIBILSKY, D., HALLER, C., LANGE, B., SCHIBILSKY, B., HAEBERLE, H., SEIZER, P., GAWAZ, M., ROSENBERGER, P., WALKER, T. & SCHLENSAK, C. 2017. Extracorporeal life support prior to left ventricular assist device implantation leads to improvement of the patients INTERMACS levels and outcome. *PLoS One*, 12, e0174262.

- SCHMID, C., PHILIPP, A., MUELLER, T. & HILKER, M. 2009. Extracorporeal life support - systems, indications, and limitations. *Thorac Cardiovasc Surg*, 57, 449-54.
- SCHMITTO, J. D., HANKE, J. S., ROJAS, S. V., AVSAR, M. & HAVERICH, A. 2015. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). *J Heart Lung Transplant*, 34, 858-60.
- SCHULTE, H. D., BIRCKS, W. & DUDZIAK, R. 1972. [Preliminary results with the Bramson membrane lung. (Also report of a successful, clinical long-term perfusion)]. *Thoraxchir Vask Chir*, 20, 54-9.
- SLAUGHTER, M. S., PAGANI, F. D., MCGEE, E. C., BIRKS, E. J., COTTS, W. G., GREGORIC, I., HOWARD FRAZIER, O., ICENOGLE, T., NAJJAR, S. S., BOYCE, S. W., ACKER, M. A., JOHN, R., HATHAWAY, D. R., NAJARIAN, K. B., AARONSON, K. D. & HEARTWARE BRIDGE TO TRANSPLANT, A. T. I. 2013. HeartWare ventricular assist system for bridge to transplant: combined results of the bridge to transplant and continued access protocol trial. *J Heart Lung Transplant*, 32, 675-83.
- SRIPERUMBUDURI, S., DENT, R., MALCOLM, J., HIREMATH, S., KLEIN, R., WHITE, C. A., BROWN, P. A. & AKBARI, A. 2019. Accurate GFR in obesity-protocol for a systematic review. *Syst Rev*, 8, 147.
- STRUEBER, M., LARBALESTIER, R., JANSZ, P., ZIMPFER, D., FIANE, A. E., TSUI, S., SIMON, A., SCHMITTO, J. D., KHAGHANI, A., WIESELTHALER, G. M., NAJARIAN, K. & SCHUELER, S. 2014. Results of the post-market Registry to Evaluate the HeartWare Left Ventricular Assist System (ReVOLVE). *J Heart Lung Transplant*, 33, 486-91.
- STRUEBER, M., O'DRISCOLL, G., JANSZ, P., KHAGHANI, A., LEVY, W. C., WIESELTHALER, G. M. & HEARTWARE, I. 2011. Multicenter evaluation of an intrapericardial left ventricular assist system. *J Am Coll Cardiol*, 57, 1375-82.
- STULAK, J. M., DEARANI, J. A., BURKHART, H. M., BARNES, R. D., SCOTT, P. D. & SCHEARS, G. J. 2009. ECMO cannulation controversies and complications. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 13, 176-82.
- THIAGARAJAN, R. R., BARBARO, R. P., RYCUS, P. T., MCMULLAN, D. M., CONRAD, S. A., FORTENBERRY, J. D., PADEN, M. L. & CENTERS, E. M. 2017. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*, 63, 60-67.
- THIES, W. R., BREULMANN, M., LENHSEN, U., PESENTI, A., KUNTZ, B. M., LANGER, M., SCHULTE, H. D. & FALKE, K. J. 1985. [Pulmonary function during a 10-day successful extracorporeal CO2 elimination in acute respiratory failure. Case report]. *Anaesthetist*, 34, 197-202.
- WIESELTHALER, G. M., G. O. D., JANSZ, P., KHAGHANI, A., STRUEBER, M. & INVESTIGATORS, H. C. 2010. Initial clinical experience with a novel left ventricular assist device with a magnetically levitated rotor in a multi-institutional trial. *J Heart Lung Transplant*, 29, 1218-25.
- WOLFSON, P. J. 2003. The development and use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Ann Thorac Surg*, 76, S2224-9.

- YIE, K. 2010. A fatal complication during bedside extracorporeal membrane oxygenation: caused by catheter twisting. *Eur J Cardiothorac Surg*, 38, 810.
- ZENKER, R., HEBERER, G., GEHL, H., BORST, H., BEER, R. & YEH, Y. H. 1958. [Maintenance of organ functions and of metabolism in extracorporeal circulation]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir*, 289, 294-302.

Eidesstattliche Erklärung

Diese Dissertation wurde in der Klinik für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Tübingen unter der Betreuung von Prof. Tobias Walker geschrieben. Die Konzeption erfolgte ebenfalls durch Prof. Tobias Walker.

Die verwendeten Daten wurden nach Einarbeitung durch meine Betreuerin Frau Dr. Anneke Neumann eigenständig von mir erhoben.

Die Datenanalyse erfolgte durch mich persönlich. Die statistische Auswertung erfolgte durch mich mit Unterstützung von Frau Lina Higueta, wissenschaftliche Mitarbeiterin, der Abteilung Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Ich erkläre hiermit, diese Dissertation selbstständig ohne Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel verfasst zu haben.

Berlin, den 08.09.2021

Jana Christina Buob

Danksagung

Ich möchte mich zunächst bei meiner Familie bedanken, die mir sowohl während meines Studiums, wie auch bei dieser Dissertation, immer unterstützend und motivierend zur Seite stand.

Weiterhin bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Tobias Walker für die tatkräftige Unterstützung.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Prof. Wendel für das Korrekturlesen, Frau Dr. Anneke Neumann als Betreuerin und Frau Lina Higueta für die statistische Auswertung dieser Arbeit.