

**Extrakorporale Membranoxygenierung nach Reanimation  
Eine Analyse zu Überlebensrate und neurologischem Outcome**

Dissertation  
zur Erlangung des doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Josephine Jacob, geb. Babst  
geboren am 26.02.1994 in Rodewisch

Gutachter

1. PD Dr. med. Rüdiger Pfeifer, Jena
2. apl. Prof. Dr. med. Hubertus Axer, Jena
3. Prof. Dr. med. Sirak Petros, Leipzig

Tag der öffentlichen Verteidigung: 22.06.2021

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	7
2. Einleitung .....	9
2.1 Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung.....	9
2.2 Neurologische Komplikationen nach kardiopulmonaler Reanimation .....	15
2.3 Aktuelle Empfehlungen zur Beurteilung der neurologischen Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation .....	18
3. Ziele der Arbeit .....	20
4. Material und Methoden .....	21
4.1 Ein- und Ausschlusskriterien .....	21
4.2 Datenerfassung und –verarbeitung .....	22
4.3 Erhobene Patientendaten .....	22
4.3.1 Demografische Daten .....	24
4.3.2 Reanimationsassoziierte Parameter .....	24
4.3.3 Therapiedaten der intensivmedizinischen Versorgung .....	24
4.3.4 Behandlungsdaten der va-ECMO.....	26
4.3.5 Neurologische Diagnostik .....	27
4.4 Beurteilung der Therapieergebnisse .....	31
4.5 Statistische Analyse.....	32
5. Ergebnisse .....	33
5.1 Vergleich nach Outcome .....	33
5.1.1 Demographische und klinische Daten .....	33
5.1.2 Entwöhnungs- und Überlebensrate .....	35
5.1.3 Laborchemische Marker und Scores .....	36
5.1.4 Neurologische Diagnostik .....	43
5.2 Vergleich der Patienten nach dem Reanimationsort .....	47
5.2.1 Demographische und klinische Daten .....	47
5.2.2 Entwöhnungs- und Überlebensrate .....	48

5.2.3 Laborchemische Marker und Scores .....	49
5.2.4 Neurologische Diagnostik .....	51
5.3 Komplikationen .....	53
6. Diskussion .....	55
6.1 Neurologisches Outcome .....	55
6.2 Reanimationsort .....	63
6.3 Komplikationen .....	64
7. Schlussfolgerungen .....	67
Literatur- und Quellenverzeichnis.....	69
Anhang .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome, Akutes Atemnotsyndrom
AUC	Area under the curve
cCT	zerebrale Computertomografie
cMRT	zerebrale Magnetresonanztomografie
CPR	kardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomografie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
eCPR	extrakorporale kardiopulmonale Reanimation
EEG	Elektroenzephalografie
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ERC	European Resuscitation Council
fHb	freies Hämoglobin
HIE	Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie
HKL	Herzkatheterlabor
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ITS	Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MRT	Magnetresonanztomografie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
PCI	perkutane koronare Intervention
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
ROSC	return of spontaneous circulation, Rückkehr der Spontanzirkulation
SEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
TAH	total artificial heart
VAD	Ventricular Assist Device
va-ECMO	venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
vv-ECMO	venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung

### SI-Einheiten

$\mu\text{V}$       Mikrovolt  
d            Tage  
h            Stunden  
l            Liter  
 $^{\circ}\text{C}$         Grad Celsius

min        Minuten  
ml         Milliliter  
mmol      Millimol  
ng         Nanogramm

## 1. Zusammenfassung

Kann durch leitliniengerechte Wiederbelebensmaßnahmen innerhalb von 20 - 30 Minuten keine Rückkehr eines stabilen eigenen Kreislaufs (ROSC) erreicht werden, bietet die Implantation einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (va-ECMO) eine Therapiemöglichkeit für diese Patienten mit einem Mortalitätsrisiko von nahezu 100 % (Schwarz et al. 2003). Durch eine Stabilisierung des Kreislaufs, kann die Zeit bis zum Eintreten des ROSC für therapeutische Maßnahmen, beispielsweise eine Herzkatheteruntersuchung, genutzt werden. Beobachtungsstudien belegen für ein selektiertes Patientengut bereits den prognostischen Vorteil einer frühen ECMO-Implantation gegenüber einer prolongierten, konventionellen Reanimation (Sakamoto et al. 2014, Ahn et al. 2016, Choi et al. 2016). Die globale Ischämie infolge eines Herz-Kreislaufstillstandes bedingt eine hypoxische Schädigung des Gehirns. Eine frühzeitige Abschätzung der individuellen neurologischen Prognose nach Reanimation ist für das Ausmaß und die Dauer der Intensivtherapie von großer Bedeutung. Aktuelle Leitlinien empfehlen für Patienten nach konventioneller Reanimation die multimodale Erstellung der neurologischen Prognose basierend auf den Ergebnissen der klinisch-neurologischen Untersuchung, bildgebenden Verfahren (z.B. zerebrale Computertomografie), neurophysiologischen Untersuchungen wie Somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) und Neuroproteinen wie der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) (Nolan et al. 2015). Erst seit wenigen Jahren existieren klinische Daten aus Untersuchungen mit eher geringen Patientenzahlen, die sich mit dem Einsatz der va-ECMO bei kardiopulmonaler Reanimation beschäftigen.

Die vorliegende retrospektive Datenerhebung erfasst Daten von 103 Patienten, die von März 2004 - März 2017 auf der internistischen Intensivstation des Universitätsklinikums Jena nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (eCPR) behandelt wurden. Das Behandlungsergebnis der Reanimierten unter einer va-ECMO-Therapie soll anhand von Überlebensrate und neurologischem Outcome dargestellt werden. Es soll untersucht werden, in welchen Parametern sich Patienten, die mit moderatem - gutem neurologischen Ergebnis (Glasgow Outcome Scale 3-5) überleben, von denen unterscheiden, die im Verlauf versterben oder komatös bleiben (Glasgow Outcome Scale 1-2). Weiterhin soll der Frage nachgegangen werden, welche Prognoseparameter geeignet sind, um unter einer Therapie mittels va-ECMO möglichst frühzeitig und valide die neurologische Prognose der Reanimierten vorherzusagen. Innerhalb der ersten vier Wochen nach eCPR verstarben 82 % aller Patienten. Ein gutes neurologisches Ergebnis konnte bei 14 % der Reanimierten verzeichnet werden. In der aktuellen Literatur finden sich höhere Überlebensraten, was u.a. Resultat strikterer

Einschlusskriterien wie einem defibrillierbaren Rhythmus im EKG sind (Sakamoto et al. 2014, Stub et al. 2015, Haas et al. 2017). Weiterhin ist der Zeitfaktor von großer Relevanz für das Behandlungsergebnis nach eCPR (Michels et al. 2018). Patienten mit einer kurzen Reanimationsdauer < 33 min und einer raschen Implantation der va-ECMO < 42,5 min erreichten signifikant häufiger ein günstiges Outcome. Bei intrahospital gegenüber prähospital Reanimierten wurde doppelt so häufig ein günstiges Outcome verzeichnet (17 % vs. 8 %). Erreicht dieser Unterschied auch nicht das Signifikanzniveau, so unterstreicht er die Bedeutung der schnelleren Verfügbarkeit der ECMO-Therapie bei intrahospitaler Reanimation. Somit bietet insbesondere die prähospital Reanimation durch eine Optimierung des Zeitmanagements ein großes Potential zur Verbesserung der Überlebensrate bei eCPR.

Das Fehlen früher kortikaler Komplexe (N<sub>20</sub>) in der SEP-Diagnostik, das Fehlen einer adäquaten Reaktion während der Sedierungspause und ein generalisiertes Hirnödem/ Blutung in der zerebralen Bildgebung sind geeignete Parameter zur Vorhersage einer ungünstigen Prognose nach eCPR. Die NSE-Serumkonzentration am zweiten Tag nach eCPR erwies sich in der Untersuchung als aussagekräftigster Parameter zur Beurteilung der Prognose (AUC = 0,875). Bei Patienten mit günstigem Outcome fanden sich im betrachteten Zeitraum stets niedrigere NSE-Serumkonzentrationen. Das freie Hämoglobin (fHb) im Serum wurde als Marker für eine mögliche Hämolyse unter Verwendung der va-ECMO herangezogen, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem Outcome fanden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Höhe der NSE-Serumkonzentrationen nicht entscheidend durch die moderate Hämolyse unter der ECMO-Therapie verursacht wurde. Die Serum-Laktatkonzentration und der pH-Wert der arteriellen Blutgasanalyse zeigten bereits frühzeitig, d.h. vor Beginn der va-ECMO-Therapie, das Outcome der Patienten an. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wiesen 86 % der Patienten mit günstigem Outcome eine Serum-Laktatkonzentration < 6,65 mmol/l auf. Innerhalb der ersten fünf Tage nach eCPR fanden sich stets niedrigere Serum-Laktatkonzentrationen bei Patienten mit günstigem Outcome.

Das retrospektive Design der Untersuchung und das Fehlen eines einheitlichen Studienprotokolls schränken die Aussagekraft der vorliegenden Daten ein. Randomisiert-kontrollierte Studien, die einen Überlebensvorteil der extrakorporalen gegenüber einer konventionellen CPR oder mögliche Prognoseparameter untersuchen, sind bis heute ausstehend. Entscheidend bleibt analog zu Patienten nach konventioneller CPR die multimodale Erstellung der individuellen neurologischen Prognose.



## 2. Einleitung

Die häufigste Todesursache in Deutschland sind Herz-Kreislaufkrankungen (Statistisches Bundesamt 2017). Im Erwachsenenalter ist der plötzliche Herztod in über 90 % der Fälle kardialer Genese, wobei die Koronare Herzkrankheit (KHK) mit etwa 70 % die Haupttodesursache darstellt. Seltener sind zirkulatorische (z.B. Lungenembolie) oder respiratorische (z.B. Verlegung der Atemwege) Ursachen (Herold 2015).

Der plötzliche Herz-Kreislaufstillstand geht mit dem Verlust der Pumpfunktion des Herzens und einer daraus resultierenden Minderversorgung der Organe mit Sauerstoff einher und stellt eine therapeutische Herausforderung für Ersthelfer, Rettungskräfte und medizinisches Personal dar. Unerlässliche Sofortmaßnahme und einzige Therapieoption ist eine frühzeitige und effektive kardiopulmonale Reanimation (CPR). Das Erreichen eines stabilen, eigenen Kreislaufs nach CPR wird als ROSC (return of spontaneous circulation) bezeichnet und ist maßgeblich für die Erholung der Patienten nach einer Reanimation. Die Postreanimationsbehandlung schließt sich unmittelbar nach dem Erreichen des ROSC an, wobei deren Qualität die allgemeine und insbesondere die neurologische Prognose der Betroffenen entscheidend beeinflusst. Die Erfolgsaussichten ein solches Ereignis ohne bleibende neurologische Defizite zu überleben, sind gegenwärtig gering (Nolan et al. 2015). Nur wenige Patienten erlangen nach einer Reanimation rasch das Bewusstsein wieder. In den meisten Fällen werden die Betroffenen komatös auf die Intensivstationen (ITS) aufgenommen. Je nach betrachteter Studie erreichen ca. 25 – 35 % der Patienten mit ROSC das Krankenhaus (Gräsner et al. 2016, Wnent et al. 2018). Lebend entlassen werden 10 - 20 % der Reanimierten (Go et al. 2013, Seewald et al. 2018, Wnent et al. 2018). Ist eine Entlassung aus der stationären Versorgung möglich, kann die Mehrheit der Patienten mit einem günstigen Ergebnis und lediglich milden kognitiven Defiziten rechnen (Nolan et al. 2015).

### 2.1 Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

Die Wiederherstellung eines stabilen eigenen Kreislaufs (ROSC) ist ein elementarer Schritt für das Überleben des Patienten bei einem Herz-Kreislaufstillstand. Ist das Erreichen eines ROSC mittels konventioneller CPR innerhalb von etwa 20 - 30 Minuten nicht möglich, muss eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen werden. Die Fortführung einer konventionellen CPR ist möglich, wobei die Erfolgsaussichten mit zunehmender Dauer weiter sinken (Rogove et al. 1995). Lediglich 1,5 % der Patienten überleben einen Monat nach CPR, wenn die konventionellen Wiederbelebungsmaßnahmen fortgeführt werden (Sakamoto et al. 2014). Bei Beendigung der Reanimationsmaßnahmen verstirbt der Patient. Diese Option

sollte erst erwogen werden, wenn ein nicht-defibrillierbarer Rhythmus vorliegt und sich nach Behandlung möglicher reversibler Ursachen des Herz-Kreislaufstillstands kein ROSC eingestellt hat. Nach Ausschöpfung der konventionellen Therapiemaßnahmen ist der Einsatz einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (va-ECMO) für ausgewählte Patienten eine mögliche therapeutische Alternative. Der Einsatz einer va-ECMO dient der Überbrückung des Zeitraums bis sich eine eigene Herz-Kreislauffunktion des Reanimierten einstellt (ROSC) und kann somit bei Patienten mit einem Mortalitätsrisiko von nahezu 100 % das Überleben verbessern (Schwarz et al. 2003). Für Patienten, die mit der Unterstützung einer va-ECMO reanimiert wurden, lassen sich in der gegenwärtigen Literatur Überlebensraten von 8,5 – 54 % finden (Stub et al. 2015, Haas et al. 2017, Wengenmayer et al. 2017). Verschiedene klinische Studien belegen für ein selektiertes Patientengut den prognostischen Vorteil einer frühen ECMO-Implantation gegenüber einer prolongierten, konventionellen CPR (Sakamoto et al. 2014, Ahn et al. 2016, Choi et al. 2016, Wengenmayer et al. 2017). Die extrakorporale Zirkulation ist kein kurativer Therapieansatz. Vielmehr dient sie dazu, Zeit zu gewinnen, um reversible Ursachen des Kreislaufstillstandes, wie z.B. einen Koronararterienverschluss bei einem akuten Myokardinfarkt, unter stabilisierten Kreislaufverhältnissen zu ermöglichen und damit einen ROSC zu erreichen. Die sogenannte „low-flow-time“ (Reanimationsdauer) und die damit einhergehenden Komplikationen einer zerebralen Hypoxie können reduziert werden (Wengenmayer et al. 2017).

### Historie und Entwicklung

Die Entwicklung der Herz-Lungenmaschine begann in den 1950er Jahren. In den USA wurde ein von Gibbon produziertes System 1953 erstmals erfolgreich beim operativen Verschluss eines Vorhofseptumdefekts angewandt. In Deutschland wurden ab 1957 (Bücherl 1957, Zenker 1958) herzchirurgische Eingriffe unter dem Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation durchgeführt (Schulte und Güttler 1991). Die technische Weiterentwicklung des Systems führte zu einer zunehmenden Miniaturisierung und weiteren Innovationen, die den Einsatz einer mobilen extrakorporalen Zirkulation und damit eine Verwendung außerhalb des Operationssaals ermöglichten (Beckmann et al. 2011). Frühe mobile Geräte wie die „Bennett's mobile ECMO“ erforderte mit einem Gewicht von 69 kg mindestens sechs Personen für den sicheren Transport des Patienten. Derzeit verfügbare Geräte sind mit einem Gewicht von 25-30 kg praktikabler und ermöglichen sogar einen Einsatz in der prähospitalen Notfallversorgung und beim boden- bzw. luftgebundenen Transport der Patienten (Gariboldi et al. 2010).

## Funktionsweise der va-ECMO

Eine venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (va-ECMO) ersetzt sowohl die Pumpleistung des Herzens als auch die Gasaustauschfunktion der Lunge. Venöses Blut des Patienten wird über einen durch die Pumpe erzeugten Unterdruck aus der unteren Hohlvene in Höhe des rechten Vorhofes drainiert und gelangt über ein Schlauchsystem in den Oxygenator. Der Membranoxygenator trennt das Patientenblut über eine Membran von einem sauerstoffreichen Perfusat. Die Oxygenierung erfolgt gemäß dem Prinzip der Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten: Das Patientenblut wird mit Sauerstoff angereichert, Kohlendioxid wird in Abhängigkeit von der Fließgeschwindigkeit des Gases eliminiert. Über die Membran wird zudem der direkte Kontakt des Blutes mit Sauerstoff verhindert, wodurch das Risiko von Gasembolien reduziert wird (Frömke 2003). Zudem kann ein Wärmeaustausch mit dem Patientenblut erfolgen (Schulte und Güttler 1991).

Das Ersetzen der rein mechanischen Pumpfunktion des Herzens wurde erstmals 1934 durch M. DeBakey über die Entwicklung der Rollerpumpe realisiert. Diese erzeugt einen nicht-pulsatilen Fluss und gewährleistet somit einen konstanten mittleren arteriellen Blutdruck. Die später entwickelte Zentrifugalpumpe fördert das Blut über einen rotierenden Magneten und findet - ebenso wie die Rollerpumpe - Verwendung in derzeit verfügbaren Herz-Lungen-Maschinen (Boettcher et al. 2003, Frömke 2003). Um den extrakorporalen Kreislauf zu schließen, wird das Blut unter Druck über eine weitere Kanüle in eine großlumige Arterie des Patienten geleitet (Abbildung 1). Zwischengeschaltete Filter dienen der Reduktion von Fettpartikeln, Mikrothromben und Gasbläschen (Frömke 2003). Um eine Gerinnung des Blutes bei Kontakt mit dem System zu vermeiden, ist eine Antikoagulation mittels Heparin unabdingbar (Schulte und Güttler 1991).

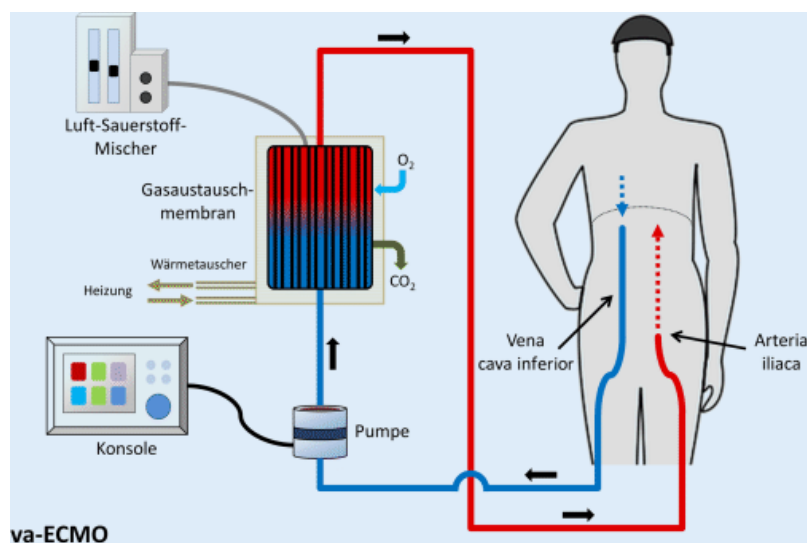


Abbildung 1: Aufbau und Funktionsweise der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (Braune et al. 2017)

## Kanülierung

Die Aufrechterhaltung der Herz-Kreislauffunktion des Patienten erfordert die Kanülierung entsprechend großlumiger Gefäße. Während einer Reanimation wird die Kanülierung perkutan mittels Seldinger Technik durchgeführt. Die Wahl ausreichend großer Diameter der Kanülen ist maßgeblich für die Etablierung eines suffizienten Kreislaufs beim Patienten. Bei Erwachsenen empfiehlt sich für den venösen Zugang mindestens eine 21-23-French-Kanüle. Die arterielle Kanülierung sollte mindestens mit einer 15-17-French-Kanüle erfolgen (Hutin et al. 2018). Die venöse Kanülierung erfolgt bei voraussichtlich längerfristigem Einsatz oder in Notfallsituationen wie bei CPR von peripher über die Vena femoralis. So werden entsprechend lange, dünnwandige Kanülen notwendig, damit diese vor dem rechten Vorhof zu liegen kommen. Eine arterielle Kanülierung erfolgt über die Arteria femoralis communis. (Schulte und Güttler 1991, Frömke 2003).

Zur begrifflichen Abgrenzung sei erwähnt, dass eine ECMO auch für die alleinige temporäre Überbrückung der Lungenfunktion, z.B. bei einem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), verwendet werden kann. Dabei wird venöses Blut in der unteren Hohlvene angesaugt und nach Oxygenierung und Decarboxylierung über eine großlumige Kanüle via Vena jugularis vor den rechten Vorhof zurückgeleitet. Hier spricht man von einer venovenösen ECMO (vv-ECMO). Diese Systeme setzen eine erhaltene Herz-Kreislauffunktion voraus und sind nicht Gegenstand dieser Arbeit (Rastan und Doll 2003, ELSO 2017).

## Indikationen und Rahmenbedingungen für eine va-ECMO

Eine va-ECMO wird im Sinne einer Ultima ratio-Therapie für Patienten mit akutem Herzversagen und einer zu erwartenden sehr hohen Letalität eingesetzt (ELSO 2017). Damit kann die ECMO als Überbrückung bis zur Erholung der Herzfunktion („bridge to recovery“) oder bis zur Implantation eines Ventricular Assist Device (VAD; „bridge to bridge“) bzw. einer Herztransplantation („bridge to transplantation“) dienen (Gariboldi et al. 2010). Ein operativer Eingriff, der eine Unterstützung des Kreislaufs erfordert (Bypassoperation, Herzklappenoperation etc.), ist eine weitere mögliche Indikation (ELSO 2017).

Gegenstand dieser Arbeit ist der Einsatz der va-ECMO im Rahmen der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR), eine CPR mit Unterstützung durch die va-ECMO. Obwohl die ECMO technisch bereits seit Mitte der 1950er Jahre zur Verfügung stand, hat sich die eCPR erst innerhalb der letzten 10 Jahre im klinischen Einsatz breiter etabliert (Abbildung 2). Eine der Hauptaufgaben der Extrakorporal Life Support Organization (ELSO) ist es, Daten

zur Verwendung der ECMO aus aktiven ECMO-Zentren zu sammeln. Während die ELSO im Jahr 2003 lediglich 35 eCPR pro Jahr erfasste, waren es 10 Jahre später mehr als 400 pro Jahr (Richardson et al. 2017).

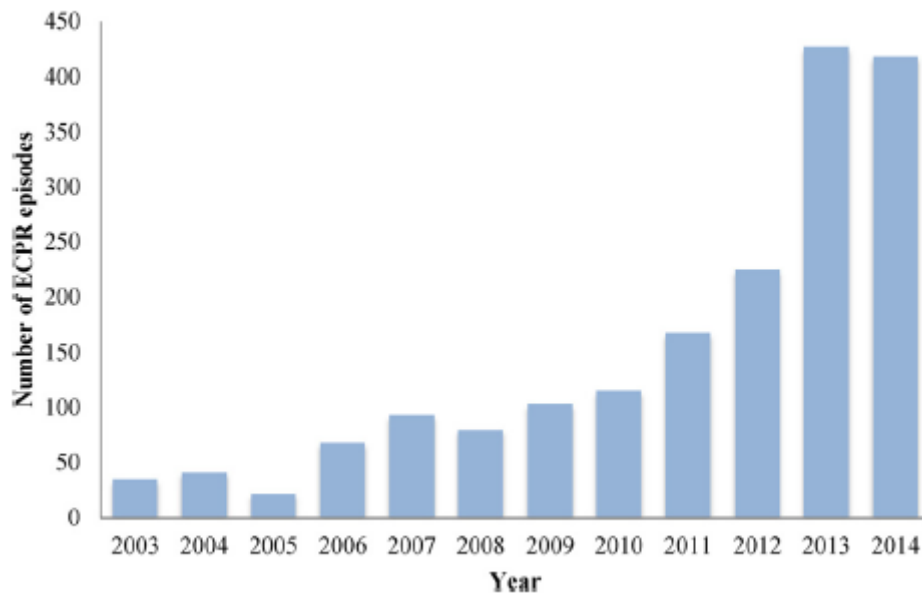


Abbildung 2: Anzahl der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimationen im zeitlichen Verlauf (Richardson et al. 2017)

Gleichmaßen entwickelte sich das Forschungsinteresse in diesem Gebiet. Erst seit wenigen Jahren befassen sich klinische Studien mit entsprechend geringen Patientenzahlen mit der eCPR. Aus den klinischen Studien der letzten Jahre entwickelten Vertreter deutscher Fachgesellschaften Empfehlungen zum Einsatz der va-ECMO bei einer CPR, die während des in dieser Studie betrachteten Zeitraums nicht zur Verfügung standen (Michels et al. 2018). Die in Abbildung 3 genannten Kriterien sind dabei als eine Entscheidungshilfe bezüglich der Durchführung einer eCPR anzusehen. Sie stellen keine strikten Indikationen oder Kontraindikationen dar. Aufgrund der zu erwartenden Erfolgsaussichten der Therapie mit einer ECMO im Rahmen einer CPR kann sich beispielsweise bei einer Hypoxiezeit  $\leq 5$  Minuten oder bei einem beobachtetem Herz-Kreislaufstillstand für eine eCPR entschieden werden. Derzeit existieren keine randomisiert-kontrollierten Studien, die diese Kriterien bezüglich einer eCPR bestätigen können (Michels et al. 2018).

Im Universitätsklinikum Jena erfolgte die Indikationsstellung und Implantation durch den Interventionskardiologen gemeinsam mit einem Kardiotechniker im Herzkatheterlabor bzw. auf der Intensivstation.

Pro	Kontra
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand</li> <li>– Vermutete kardiale Genese, insbesondere defibrillierbarer initialer Herzrhythmus</li> <li>– No-flow-Zeit ≤5 min</li> <li>– Geringe Low-flow-Zeit ≤60 min</li> <li>– Durchgehend hochwertige Wiederbelebungsmaßnahmen (effektive Laienreanimation)</li> <li>– Vorhandensein einer reversiblen Ursache des Kreislaufstillstands (4H' und HITS). Hierzu zählen die Hypoxie, die Hypovolämie, die Hypo-/Hyperkaliämie (metabolische Störungen), die akzidentelle Hypothermie, die Herzbeutelamponade, die Intoxikation, die Thromboembolie (Myokardinfarkt, Lungenarterienembolie) und der Spannungspneumothorax</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lebensalter &gt;75 Jahre „und“ Gebrechlichkeit („frailty“)</li> <li>– Unbeobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand</li> <li>– No-flow-Zeit ≥10 min</li> <li>– Klinische Zeichen der schweren irreversiblen Hirnschädigung bzw. zu erwartende ungünstige neurologische Prognose</li> <li>– Inadäquate Wiederbelebungsmaßnahmen (z. B. fehlende, fragliche oder intermittierende Laienreanimation)</li> <li>– Komorbiditäten mit stark reduzierter Lebenserwartung (z. B. onkologische Grunderkrankung mit palliativem Ansatz, terminale Herzinsuffizienz oder COPD, fortgeschrittene Demenz)</li> <li>– Prolongierte CPR von &gt;20 min bei Asystolie (Ausnahme: akzidentelle Hypothermie, Intoxikationen, Beinahe-Ertrinken [„near-drowning“] und Verdacht auf Lungenarterienembolie) bzw. von &gt;120 min bei persistierendem Kammerflimmern/ventrikuläre Tachykardie</li> <li>– Niedriger pH-Wert (&lt;6,8) und hohes Laktat (&gt;20 mmol/l)</li> <li>– Ablehnung durch den Patienten (Patientenverfügung, Vorliegen eines Notfallbogens im Sinne eines Advance Care Planning)</li> <li>– Kontraindikationen zur Vollantikoagulation (z. B. aktive Blutung, schweres Trauma oder Hämatorax nach CPR)</li> </ul>
<p>Da die Entscheidung für oder gegen eine eCPR nicht alleinig auf „einer“ Indikation oder „einer“ Kontraindikation gestellt werden sollte, wurden Begriffe wie absolute oder relative Indikation bzw. Kontraindikation bewusst vermieden. Unter der No-flow-Zeit wird die Zeit vom Kollapsereignis bis zur Initiierung der CPR definiert; unter der Low-flow-Zeit dagegen das Intervall vom Beginn der CPR bis zum Wiederkehren eines Spontankreislaufs</p>	

Abbildung 3: Entscheidungskriterien bezüglich einer extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation nach Michels et al. (2018)

### Therapiemanagement und Entwöhnung

Je nach kardiopulmonaler Situation des Patienten, kann das Herzzeitvolumen komplett oder partiell von der va-ECMO übernommen werden. Dabei gilt es mit der niedrigstmöglichen Flussrate eine ausreichende Kreislauffunktion zu erzielen. Mit zunehmender Verbesserung der Pumpfunktion des Herzens kann die Unterstützung durch die va-ECMO schrittweise reduziert werden. Eine gemischtvenöse Sauerstoffsättigung über 70 % gilt als Marker für ein adäquates Herzzeitvolumen (ELSO 2017).

Eine Entwöhnung sollte erfolgen, sobald sich die Herzfunktion ausreichend stabilisiert hat. Eine frühzeitige Entwöhnung ist anzustreben, da mit zunehmender Therapiedauer die Anzahl möglicher Komplikationen als auch die Mortalitätsrate steigt. Chang et al. (2016) ermittelten eine deutlich reduzierte Entwöhnungsrate bei Patienten, die länger als drei Tage mittels ECMO therapiert wurden. Die Erholung der kardialen Pumpfunktion ist von der zugrunde

liegenden kardialen Erkrankung, die letztlich zur Implantation der va-ECMO führte (z.B. akuter Myokardinfarkt, akute Myokarditis, dekompensierte Herzinsuffizienz bei dilatativer Kardiomyopathie oder chronisch ischämischer Kardiomyopathie), abhängig. Stabilisiert sich die Herzfunktion des Patienten unter der va-ECMO-Therapie nicht ausreichend, ist ein sogenanntes „bridge-to-bridge“ Verfahren möglich. Dabei kann die Kreislaufunterstützung nach ECMO-Explantation mit einem anderen Herzunterstützungssystem wie einem Ventricular Assist Device (VAD) fortgeführt werden. Dies gilt insbesondere für Patienten, die prinzipiell die Voraussetzungen für eine Herztransplantation erfüllen (Schwarz et al. 2003).

### Komplikationen unter extrakorporaler Therapie

Eine der häufigsten Komplikationen ist die erhöhte Blutungsneigung aufgrund der notwendigen effektiven Antikoagulation und der Aktivierung der Fibrinolyse durch den Kontakt des Blutes mit Fremdmaterialien wie dem Oxygenator und dem Schlauchsystem der ECMO. Insbesondere an den Insertionsstellen der großen Kanülen können erhebliche Blutungen auftreten, die die Substitution von Blutprodukten erfordern können (Frömke 2003). Durch die einliegenden großlumigen Kanülen kann es, insbesondere bei arteriosklerotisch geschädigten arteriellen Gefäßen, zu einer Beinischämie kommen. Um eine Extremitätenischämie zu vermeiden, kann ein anterograder Katheter in die Arteria femoralis superficialis zur Perfusion der Extremität genutzt werden (Hutin et al. 2018). Durch den Pumpenbetrieb kommt es regelhaft zu einer mechanischen Schädigung der Erythrozyten und Thrombozyten, was zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Hämolyse führen kann (Frömke 2003). Es besteht eine erhöhte Infektionsgefahr aufgrund der perkutanen Kanülierung großer Gefäße, insbesondere bei längerer Liegedauer. Diverse immunologische Prozesse, wie die Freisetzung von Interleukinen, können zu inflammatorischen Reaktionen, Mikrozirkulations- und Perfusionsstörungen verschiedener Organsysteme führen (Solf und Gansera 2012).

## 2.2 Neurologische Komplikationen nach kardiopulmonaler Reanimation

Die Prognose reanimierter Patienten wird sowohl durch die zum Herz-Kreislaufstillstand führende Grunderkrankung als auch durch die hypoxische Schädigung verschiedener Organsysteme, insbesondere durch eine zerebrale Hypoxie, entscheidend beeinflusst. Nach überlebter Reanimation sind die resultierenden neurologischen Schäden wesentlich für die Lebensqualität der Betroffenen (Nolan et al. 2015). Durch den Verlust der Pumpfunktion des Herzens und der daraus resultierenden Hypoperfusion kommt es zu einem verminderten

Sauerstoffangebot in allen Organsystemen. Das Ausmaß der Schädigung der einzelnen Organe korreliert mit der jeweiligen Stoffwechselaktivität und dem beanspruchten Herzzeitvolumen. Daraus resultiert die Ischämietoleranz der einzelnen Organe. Diese ist für das Gehirn sehr gering, woraus sich die häufig nach CPR eintretende Hirnschädigung erklären lässt (Powers et al. 1985).

### Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE)

Der hypoxische Hirnschaden ist definiert als eine globale Schädigung des Gehirns durch eine Unterbrechung der Sauerstoffzufuhr (Tanaka et al. 1997). Die HIE ist die häufigste Ursache für das Versterben der Patienten nach CPR (68 % der prähospital Reanimierten, 23 % der intrahospital Reanimierten) und stellt somit eine Herausforderung in der Therapie der Postreanimationsphase dar (Laver et al. 2004, Nolan et al. 2010). Die Spannbreite der klinischen Symptomatik einer HIE reicht von milden kognitiven Defiziten über Myoklonien und Krampfanfälle bis hin zum dauerhaften Bewusstseinsverlust und dem irreversiblen Hirntod (Nolan et al. 2010). Eine ausgeprägte Erscheinungsform der HIE nach CPR ist das apallische Syndrom bzw. der persistierende vegetative Status. Die Multi-Society-Task-Force formulierte 1994 folgende Kriterien (Kelly et al. 1994):

- Verlust des Bewusstseins gegenüber der eigenen Person und der Umgebung
- fehlender Schlaf-Wach-Rhythmus
- Erhalt der Funktion des Hirnstamms, des Hypothalamus und spinaler Reflexe
- fehlende anhaltende, reproduzierbare und zielgerichtete Reaktion auf visuelle, auditive, taktile oder toxische Reiz
- Stuhl- und Harninkontinenz

Definitionsgemäß muss der beschriebene Zustand über mindestens einen Monat nach CPR persistieren. Die Prognose ist schlecht. Bleibt das Apallische Syndrom über einige Monate bestehen, ist das Wiedererlangen des Bewusstseins unwahrscheinlich. Die Lebenserwartung ist deutlich eingeschränkt und beträgt im Durchschnitt etwa 2-5 Jahre (Kelly et al. 1994).

### Pathophysiologie der hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie

Bei einem Herz-Kreislaufstillstand stellt sich innerhalb von etwa 20 Sekunden Bewusstlosigkeit ein. Die wesentlichen Energielieferanten des Hirns sind Glukose und Adenosintriphosphat, deren zerebrale Speicher binnen 3-5 min verbraucht sind (Safar und Behringer 2003). Der resultierende Mangel an Sauerstoff und Energieträgern führt zu einer Fehlfunktion der membranständigen Ionenpumpen und somit zu einer neuronalen



Membranstabilität. Der Anstieg des intrazellulären Calciums führt letztendlich zur Apoptose der Zellen (Chalkias und Xanthos 2012). Zudem ist eine Anreicherung saurer Stoffwechselprodukte wie Laktat Resultat des anaeroben Stoffwechsels, was wiederum zu einer metabolischen Azidose führt. Die Ausbildung freier Radikale fördert inflammatorische Prozesse. Die Akkumulation osmotisch wirksamer Metabolite führt zur Entwicklung eines Hirnödems, welches den intrazerebralen Druck zusätzlich steigert. Die Gesamtheit dieser Mechanismen hat eine Schädigung der Blut-Hirnschranke zur Folge. Zudem kommt es durch die fehlende Pumpfunktion des Herzens zur Stase des Blutes und damit zu mikrovaskulären Endothelschäden und zur Entstehung von Mikrothromben, die ihrerseits eine Reperfusion nach ROSC erschweren. Die beschriebenen Mechanismen führen zu einer eingeschränkten Autoregulation der Hirndurchblutung (Chalkias und Xanthos 2012). Das Ausmaß und die Lokalisation der Schädigung sind abhängig von der Dauer der Hypoxie bzw. Anoxie (Fujioka et al. 1994, Ammermann et al. 2007).

#### Postreanimationssyndrom

Selbst nach Restitution eines suffizienten Kreislaufs ist die Kaskade pathologischer Prozesse nicht beendet. Die Gesamtheit dieser Schädigungsmuster wird unter dem Begriff Postreanimationssyndrom zusammengefasst (Negovsky 1988). Lediglich eine sehr kurze Hypoxie- und Reanimationszeit mit raschem ROSC kann das Auftreten eines Postreanimationssyndroms verhindern. Es wird durch vier wesentliche Komponenten charakterisiert (Nolan et al. 2008):

- Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (z.B. Koma, Krampfanfall, kognitive Störung)
- postischämische myokardiale Dysfunktion (z.B. Rhythmusstörungen, Hypotension)
- systemische Ischämie/ Reperfusion (z.B. SIRS, Gerinnungsstörungen)
- Grunderkrankung des Patienten und damit einhergehende Komplikationen (z.B. Kardiomyopathie, pulmonale Vorerkrankungen wie COPD, Lungenarterienembolie)

#### Therapeutische Ansätze zur Beeinflussung des Ausmaßes der HIE

Der European Resuscitation Council (ERC) gibt in seiner Leitlinie von 2015 Behandlungsempfehlungen für die Optimierung der neurologischen Prognose in der Postreanimationsphase. Zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden zerebralen Perfusion sollte der arterielle Blutdruck auf dem üblichen Niveau des Patienten gehalten werden. Der Sauerstoffverbrauch kann über eine Sedierung reduziert werden. Eine HIE kann sich durch

Krampfanfälle präsentieren. Diese gilt es nach Möglichkeit medikamentös zu verhindern, da sie zu einer Erhöhung des zerebralen Stoffwechsels führen und eine Hirnschädigung verschlechtern können. Schwankende, hohe Blutzuckerwerte als auch Hypoglykämien sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Eine moderate Blutzuckereinstellung  $< 10$  mmol/l ist anzustreben. Die therapeutische Hypothermie nach CPR reduziert den zerebralen Sauerstoffverbrauch und beeinflusst eine Vielzahl pathophysiologischer Abläufe in Folge der Hypoxie (Nolan et al. 2015). Auf Grundlage mehrerer klinischer Studien wird derzeit ein Temperaturmanagement (33- 36°C) über 24 - 72 Stunden nach Reanimation für alle komatösen Überlebenden nach CPR empfohlen (Holzer et al. 2002, Nielsen et al. 2013).

### 2.3 Aktuelle Empfehlungen zur Beurteilung der neurologischen Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation

Sowohl für die behandelnden Ärzte als auch für die Angehörigen der Patienten ist die zuverlässige und frühzeitige Einschätzung der neurologischen Langzeitprognose von zentraler Bedeutung, um eine Entscheidung über die Rechtfertigung und die Erfolgsaussichten der Intensivtherapie nach CPR treffen zu können (Wijdicks et al. 2006). Die neurologische Einschätzung Reanimierter gestaltet sich gerade in den ersten Tagen nach CPR problematisch, da die Patienten häufig sediert werden müssen, was die Aussage insbesondere der klinischen Untersuchung aber auch apparativer Diagnostik (wie z.B. EEG) beeinflusst. Bei Patienten mit einem zu erwartenden schlechten neurologischen Ergebnis, d.h. mit hochgradiger Behinderung oder dauerhaften Bewusstseinsverlust, wird zunehmend häufiger, auf Grundlage einer vorliegenden Patientenverfügung bzw. des durch Angehörige geäußerten mutmaßlichen Willen des Betroffenen, die Fortsetzung intensivmedizinischer Maßnahmen nicht mehr gewünscht und lebenserhaltende Maßnahmen beendet. Dies verdeutlicht den Stellenwert einer möglichst frühzeitigen und zuverlässigen Einschätzung der individuellen neurologischen Langzeitprognose (Koenig 2014, Nolan et al. 2015).

Die ERC-Leitlinie zur Postreanimationsbehandlung 2015 empfiehlt für Patienten, die 72 Stunden nach Reanimation komatös bleiben, eine multimodale neurologische Diagnostik. Die Vorhersage der Prognose Reanimierter sollte sich keinesfalls auf einzelne Testergebnisse stützen. Vielmehr werden neben der täglichen klinisch-neurologischen Untersuchung, die Ergebnisse aus zerebraler Bildgebung (Computertomographie), Somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP), Biomarkern wie der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) und der Elektroenzephalografie (EEG) in ihrer Gesamtheit betrachtet und kritisch evaluiert (Pfeifer et

al. 2013, Nolan et al. 2015, Bender 2018). Abbildung 4 veranschaulicht den empfohlenen Prognose-Algorithmus des ERC und verdeutlicht, dass die Diagnostik multimodal und unter Ausschaltung möglicher Störfaktoren, nach Wiedererwärmung und ohne Sedierung erfolgen sollte. Die Diagnostik hinsichtlich der neurologischen Prognose wird ab dem dritten Tag nach CPR begonnen. Die Untersuchungsbefunde sollten wiederholt erhoben werden.

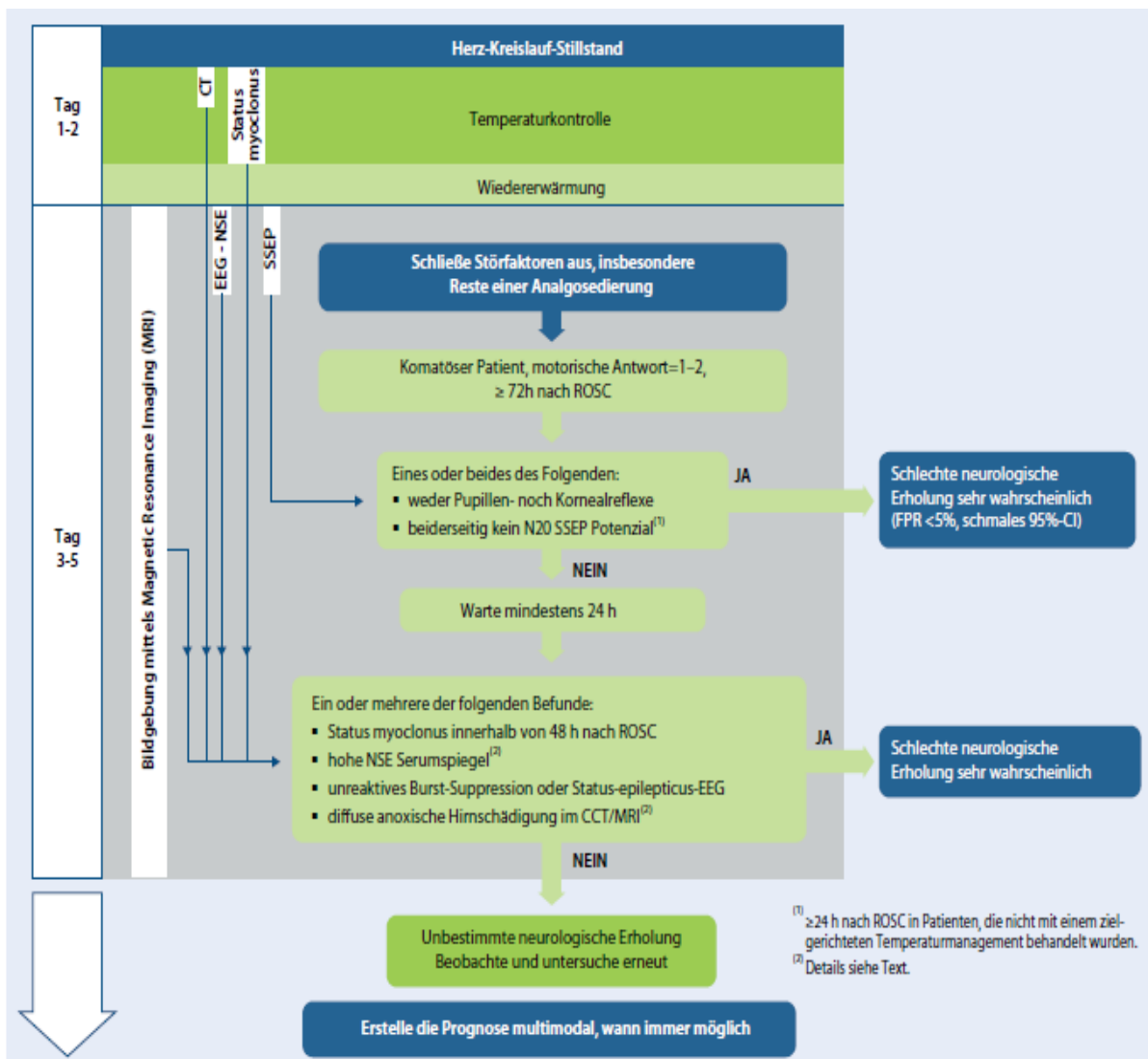


Abbildung 4: Algorithmus zur Erstellung der neurologischen Prognose (Nolan et al. 2015)

### 3. Ziele der Arbeit

Kann durch leitliniengerechte Wiederbelebensmaßnahmen innerhalb von 20 - 30 Minuten kein ROSC erreicht werden, kann unter definierten Voraussetzungen an Versorgungszentren mit entsprechender Expertise eine Reanimation durch den Einsatz einer va-ECMO fortgeführt werden. Die extrakorporale CPR bietet die Möglichkeit zur Behandlung reversibler Ursachen eines Herz-Kreislaufstillstands unter stabilisierten Kreislaufverhältnissen beim Patienten. In den letzten Jahren konnte in einer Reihe von klinischen Studien für Patienten mit beobachtetem und durch Kammerflimmern verursachtem Herz-Kreislaufstillstand eine Verbesserung der Überlebensrate erreicht werden, wenn während der CPR-Maßnahmen frühzeitig eine va-ECMO implantiert wurde (Lamhaut et al. 2013, Sakamoto et al. 2014, Stub et al. 2015). Mögliche Entscheidungskriterien für den Einsatz einer va-ECMO bei einer prolongierten Reanimation sind beispielsweise eine Hypoxiezeit  $\leq 5$  Minuten und durchgehend hochwertige Wiederbelebensmaßnahmen bei einem beobachteten Herz-Kreislaufstillstand (Michels et al. 2018).

An der kardiologischen Klinik des Universitätsklinikums Jena wird die Implantation der va-ECMO bei Patienten im kardiogenen Schock und im Rahmen einer prolongierten kardiopulmonalen Reanimation seit vielen Jahren durchgeführt. In einer retrospektiven Analyse der Daten von März 2004 - März 2017 soll das Behandlungsergebnis der Reanimierten unter einer va-ECMO-Therapie, repräsentiert durch die Überlebensrate und das neurologische Outcome, dargestellt werden. Zudem soll untersucht werden, in welchen Parametern sich Patienten, die mit günstigem Outcome (Glasgow Outcome Scale 3-5) überleben, von denen unterscheiden, die im Verlauf versterben oder komatös bleiben (Glasgow Outcome Scale 1-2). Weiterhin soll der Frage nachgegangen werden, ob es geeignete Prognoseparameter gibt, mit deren Hilfe möglichst früh und valide die neurologische Prognose der Patienten mit eCPR vorhergesagt werden kann. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich bei Patienten, die im Rahmen einer Reanimation einer va-ECMO bedürfen, häufig erst nach Stunden ein stabiler Eigenrhythmus (ROSC) einstellt. Gerade diese Patienten wurden in klinischen Studien zur Prognoseermittlung nach Reanimation, regelhaft ausgeschlossen. Das bedeutet, dass für diese Patienten in der Literatur kaum Daten vorliegen.

## 4. Material und Methoden

Die vorliegende retrospektive Datenerhebung analysiert ausgewählte Parameter von Patienten des Universitätsklinikums Jena (UKJ), die im Rahmen einer kardiopulmonalen Reanimation mit einer va-ECMO behandelt wurden, weil unter konventioneller Reanimation kein ROSC erreicht wurde. Primärer Endpunkt der Untersuchung ist das Überleben und der neurologische Status der Reanimierten vier Wochen nach eCPR, dargestellt mittels Glasgow Outcome Score (GOS). Des Weiteren werden die Daten hinsichtlich Ihres Nutzens zur Vorhersage einer neurologischen Prognose ausgewertet.

### 4.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Analyse erfasst 103 Patienten des UKJ, bei denen im Zeitraum von März 2004 – März 2017 im Rahmen einer prä- oder intrahospitalen Reanimation innerhalb von mindestens 20 Minuten keine Rückkehr des Spontankreislaufs (ROSC) erreicht werden konnte und die somit notfallmäßig eine Therapie mittels va-ECMO erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die eine vv-ECMO bzw. eine va-ECMO ohne vorangegangene Reanimation erhielten.

Die Entscheidung über den Einsatz der va-ECMO bei prolongierter CPR wurde auf der Basis des jeweils aktuellen, und sich damit über den Beobachtungszeitraum auch ändernden Wissensstands durch den Interventionalisten im Herzkatheterlabor getroffen. Zu den am UKJ gültigen, möglichen Entscheidungskriterien zählten:

- beobachteter Kreislaufstillstand
- primäre Rhythmusstörung im EKG: Kammerflimmern
- nachvollziehbar ununterbrochene Wiederbelebensmaßnahmen vom Kreislaufstillstand bis zur Implantation der va-ECMO
- vermutete behandelbare Grunderkrankung im Sinne der Indikation „bridge to recovery“ (z.B. akuter Myokardinfarkt)
- Patientenalter, welches prinzipiell eine Herztransplantation zulässt, im Sinne der Indikation „bridge to transplantation“

Die genannten Kriterien stellen keine strikten Indikationen bzw. Kontraindikationen für die Durchführung einer eCPR dar. Letztendlich wurde die Entscheidung über eine ECMO-Implantation bei prolongierter Reanimation durch den diensthabenden Interventionalisten im Herzkatheterlabor gefällt, so dass beispielsweise auch Patienten mit Asystolie eine va-ECMO erhielten, wenn z.B. der Kreislaufstillstand beobachtet war und weitere der o.g. Kriterien zutrafen.

## 4.2 Datenerfassung und –verarbeitung

Alle analysierten Patienten wurden auf der internistischen Intensivstation des UKJ behandelt. Die erhobenen Daten wurden retrospektiv aus den elektronischen Krankenakten des Universitätsklinikums (Patientendatenmanagement COBRA und SAP) ermittelt. Einige Patienten (n = 3; 2,9 %) wurden initial in einer anderen Klinik reanimiert und via Sekundärtransport für eine weiterführende Therapie vom UKJ übernommen. Die Daten wurden anonymisiert in einer Excel Datei 2013 für Windows zusammengefasst. Fehlende Werte wurden als solche gekennzeichnet und flossen nicht in die Analyse ein.

## 4.3 Erhobene Patientendaten

Tabelle 1 zeigt die erfassten anamnestischen, laborchemischen und klinischen Daten, welche für die Untersuchung erhoben wurden.

Tabelle 1: Datenerfassungsprotokoll für alle Patienten

	stationäre Aufnahme	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 28
<b>Demografische Daten</b>							
Alter	X						
Geschlecht	X						
Vorerkrankungen	X						
<b>Reanimationsassoziierte Parameter</b>							
Hypoxiezeit	X						
Reanimationsort	X						
Reanimationsdauer	X						
primäre Rhythmusstörung	X						
Ursache des Stillstands	X						
Laien-Reanimation	X						
<b>Laborchemische Parameter</b>							
pH-Wert	X	X	X	X	X	X	
Serum-Laktat (mmol/l)	X	X	X	X	X	X	
Serum-Glukose (mmol/l)	X	X	X	X	X	X	
<b>Scores</b>							
GCS		X	X	X	X	X	
SAPS II		X	X	X	X	X	
APACHE II-Score		X	X	X	X	X	
GOS							X
<b>Neurologische Diagnostik</b>							
Pupillenreaktion		X	X	X	X	X	
NSE-Serumkonzentration (ng/l)		X	X	X	X	X	
fHb (mmol/l)		X	X	X	X	X	

APACHE II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score, fHb: freies Hämoglobin, GCS: Glasgow Come Scale, GOS: Glasgow Outcome Scale, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, NSE: Neuronenspezifische Enolase

#### 4.3.1 Demografische Daten

Die Studie untersucht 83 Männer (80,6 %) und 20 Frauen (19,4 %) im Alter von 19 – 86 Jahren. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei  $60,8 \pm 14,6$  Jahren. Die für die Analyse erfassten Vorerkrankungen sind: Koronare Herzkrankheit, arterielle Hypertonie, chronische Niereninsuffizienz, maligne Grundleiden, chronische pulmonale Erkrankungen wie z.B. Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) sowie Diabetes mellitus. Im analysierten Patientenkollektiv bestanden dabei im Mittel  $2,3 \pm 1,2$  der o.g. Vorerkrankungen.

#### 4.3.2 Reanimationsassoziierte Parameter

Die Hypoxiezeit („no-flow-time“) entspricht der Latenz zwischen dem Eintreten des Herz-Kreislaufstillstands bis zum Beginn der Reanimationsmaßnahmen. Hinsichtlich des Reanimationsorts wurde nach intrahospitaler und prähospitaler Reanimation unterschieden. Dokumentiert wurde der primäre Rhythmus im EKG, wobei zwischen schockbaren (Kammerflimmern/ pulslose Ventrikuläre Tachykardie) und nicht-schockbaren Rhythmen (Asystolie/ pulslose elektrische Aktivität) unterschieden wurde. Erfasst wurde zudem die Reanimationsdauer und ob eine Laienreanimation durchgeführt wurde.

#### 4.3.3 Therapiedaten der intensivmedizinischen Versorgung

Ermittelt wurden die Verweildauer in der Klinik, die Dauer der Therapeutischen Hypothermie, der Sedierung und die Substitution von Vasopressoren und Inotropika. Zudem wurden im HKL durchgeführte perkutane koronare Interventionen (PCI) erfasst.

Vom Zeitpunkt der stationären Aufnahme bis zum fünften Tag nach eCPR wurden die Serum-Laktatkonzentration (mmol/l) und die Serum-Glukosekonzentration (mmol/l) anhand serieller Blutentnahmen erhoben. Der pH-Wert wurde mittels arterieller Blutgasanalyse bestimmt. Die laborchemischen Parameter wurden mehrfach täglich bestimmt und sind Bestandteil der routinemäßig erhobenen Laborparameter. Dokumentiert wurde jeweils der ungünstigste Wert, demnach der niedrigste pH-Wert und die höchsten Konzentrationen von Laktat und Glukose. Auf Intensivstationen werden täglich verschiedene Scores erhoben, die u.a. der Abschätzung der Erkrankungsschwere oder der hospitalen Sterblichkeit dienen.



### Glasgow Coma Scale (GCS)

Die GCS wurde ursprünglich zur Beurteilung der Schwere eines Schädel-Hirn-Traumas entwickelt. Sie ist ein praktikables Scoring-System und dient der Einschätzung von Bewusstseinsstörungen bei komatösen Patienten, sowohl in der Akutphase als auch in der Verlaufsbeurteilung (Teasdale und Jennett 1974). Dafür werden in drei Kategorien jeweils folgende Punktwerte vergeben (Tabelle 2):

Tabelle 2: Glasgow Coma Scale (GCS) nach Teasdale und Jennett

<b>Punkte</b>	<b>Augen öffnen</b>	<b>Verbale Reaktion</b>	<b>Motorische Reaktion</b>
<b>6</b>			befolgt Aufforderung
<b>5</b>		orientiert konversationsfähig	gezielte Reaktion auf Schmerzreiz
<b>4</b>	spontan	desorientiert konversationsfähig	ungezielte Reaktion auf Schmerzreiz
<b>3</b>	auf Aufforderung	zusammenhangslose Worte	Beugesynergismen auf Schmerzreiz
<b>2</b>	auf Schmerzreiz	unverständliche Laute	Strecksynergismen auf Schmerzreiz
<b>1</b>	keine Reaktion	keine Reaktion	keine Reaktion

Ein wacher und orientierter Patient erreicht einen Höchstwert von 15 Punkten. Der kleinstmögliche Wert beträgt 3 Punkte und charakterisiert einen bewusstlosen/ komatösen Patienten. Die GCS wurde auf den Intensivstationen des UKJ mehrfach täglich erhoben, wobei in der vorliegenden Analyse ausschließlich der niedrigste Punktwert des Tages einbezogen wurde.

### Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)

Der SAPS II wurde in einer europäischen/ nordamerikanischen multizentrischen Studie entwickelt und beschreibt das Risiko im Krankenhaus zu versterben, unabhängig von einer spezifischen primären Diagnose. Dafür werden mit verschiedener Gewichtung Punktwerte für Laborparameter (z.B. Serumkonzentrationen von Bilirubin und Harnstoff), Vitalparameter (z.B. Herzfrequenz, Körpertemperatur) sowie das Bewusstsein und biometrische Daten (z.B. GCS, Alter) vergeben. Entscheidend ist der jeweils schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden. Es kann eine Punktzahl zwischen 0 und 163 erreicht werden, wobei das Risiko zu versterben mit der Höhe der vergebenen Punktzahl korreliert. Auf Intensivstationen wird der

Score in der Regel täglich erhoben (Gall et al. 1993). Ein ausführliches Formular zur Berechnung des SAPS II findet sich im Anhang.

#### Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score (APACHE II-Score)

Das APACHE-Scoringssystem wurde entwickelt, um die Überlebenschancen der Patienten auf Intensivstationen vorherzusagen (Knaus et al. 1981). Für die vorliegende Analyse wurde der APACHE II-Score verwendet. Dieser setzt sich aus den Punktwerten in drei einzelnen Kategorien zusammen:

- Chronic Health Points: Der allgemeine Gesundheitsstatus (z.B. Vorerkrankungen, bestehende Organdysfunktion) des Patienten werden über eine Punktzahl erfasst.
- Acute Physiology Score: Ermittelt werden die Herz- und Atemfrequenz, der mittlere arterielle Druck, die rektale Körpertemperatur, die Oxygenierung, der pH-Wert, Kalium, Natrium, Kreatinin im Serum, der Hämatokrit und die Leukozytenzahl.
- Age Points: Es werden mit verschiedener Gewichtung Punkte für das Alter des Patienten vergeben. Dabei steigt mit zunehmendem Alter die vergebene Punktzahl.

Ermittelt werden die schlechtesten Werte innerhalb von 24 Stunden. Mit steigender Punktzahl, steigt das Risiko zu versterben. Die Spannweite der möglichen Werte reicht von 7 – 71 Punkten (Knaus et al. 1985). Der vollständige APACHE II-Score befindet sich im Anhang.

#### 4.3.4 Behandlungsdaten der va-ECMO

Behandlungsdaten der va-ECMO-Therapie sind der Implantationsort, die Latenz vom Beginn des Herz-Kreislaufstillstandes bis zur Implantation der va-ECMO (min), die notwendige Therapiedauer (h) sowie die Art und Weise des Weanings. Zur Beurteilung von Komplikationen werden insbesondere Blutungen, Organversagen und infektiologische Komplikationen unter der Therapie mit der va-ECMO dargestellt. Eine relevante Blutung ist eine Blutung, die eine Transfusion von mindestens 2 Erythrozytenkonzentraten (EK) erfordert. Zudem wurde die Substitution von gerinnungsaktiven Präparaten wie fresh frozen plasma (FFP) oder Prothrombinkomplex-Konzentraten (PPSB) innerhalb der ersten fünf Tage nach CPR erfasst. Die Begriffe SIRS und Sepsis werden entsprechend des Zeitraums der Datenerhebung nach der bis dahin geltenden Definition verwendet. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass insbesondere letztere Komplikationen häufig auch bei Reanimierten ohne va-ECMO auftreten, also im engeren Sinne nicht spezifisch für die ECMO-Therapie sind.

#### 4.3.5 Neurologische Diagnostik

Eine frühzeitige Abschätzung der individuellen neurologischen Prognose nach Reanimation ist für das Ausmaß und die Dauer der Intensivtherapie von großer Bedeutung. Alle reanimierten Patienten unter einer va-ECMO-Therapie wurden initial mit einer Kombination eines Analgetikums (i.d.R. Sufentanil) und eines Sedativums (i.d.R. Propofol) analgosediert und erhielten ein Temperaturmanagement (Körperkerntemperatur zwischen 33 und 36° C) in Abhängigkeit von Kreislaufstabilität und eventuell auftretenden Rhythmusstörungen.

Zur Beurteilung der Wachheit der Patienten wurde, sobald es klinisch vertretbar war, die Sedierung über mehrere Stunden pro Tag pausiert (sogenanntes „Diagnostische Fenster“). Während dieses Zeitraums wurden meist mehrfach täglich unter folgenden Gesichtspunkten klinisch-neurologische Untersuchungen durchgeführt:

- Reaktion auf Ansprache
- Reaktion auf definierte Schmerzreize
- Pupillengröße, Seitendifferenz, Reagibilität auf Licht

#### Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Der etablierteste Biomarker für die Beurteilung der Schwere einer HIE nach Reanimation ist die Neuronenspezifische Enolase (NSE). Die NSE ist als Enzym des Glukosemetabolismus im Zytoplasma von Neuronen des zentralen und peripheren Nervensystems und in neuroendokrinem Gewebe nachweisbar. Eine Schädigung der genannten Strukturen (z.B. durch Schädel-Hirntraumata, ischämische Prozesse oder Gehirntumoren) führt zur Freisetzung des Enzyms in den Extrazellularraum und zum Anstieg der Serumkonzentration (Fogel et al. 1997). Somit ist die NSE ein sensitiver Marker für die Schädigung neuronaler Strukturen, deren Serumkonzentrationsverlauf mit dem Ausmaß der hypoxischen Hirnschädigung korreliert. Das Neuroprotein ist ein gut verfügbarer Laborparameter, der weder durch eine Sedierung beeinflusst, noch untersucherabhängig ist (Bender 2018). Bei der Verwendung von Kreislaufunterstützungssystemen jeglicher Art muss die NSE als Prognoseparameter kritisch beurteilt werden, da sie ebenso in Erythrozyten und Thrombozyten nachweisbar ist (Wijdicks et al. 2006). Eine Therapie mit Pumpsystemen führt häufig zu einer Hämolyse, weshalb davon ausgegangen werden muss, dass ein Teil der Serumkonzentration durch den Zerfall der genannten Blutzellen und nicht durch Schädigung von neuronalem Gewebe bedingt ist (Frömke 2003). Dennoch wurden die NSE-Serumkonzentrationen aller Patienten über einen Zeitraum von fünf Tagen nach eCPR

analysiert. Zur Beurteilung des Ausmaßes der Hämolyse wurde die Serumkonzentration des freien Hämoglobins (fHb) parallel zur NSE-Serumkonzentration bestimmt.

#### Somatosensorisch evozierte Potentiale des Nervus medianus (Medianus-SEP)

Die Ableitung von Medianus-SEP ist ein fester Bestandteil in der neurologischen Diagnostik komatöser Patienten nach Reanimation. Durch definierte elektrische Reize peripherer afferenter Nervenbahnen (N. medianus am Handgelenk) entstehen Spannungspotenziale im stimulierten Nerv, dem Hirnstamm und den kortikalen Assoziationsfeldern, die an definierten Ableitungspunkten aufgezeichnet werden (Kofler 2017).

Maßgeblich für eine zuverlässige Auswertung der SEP ist die Reproduzierbarkeit identischer Kurven für die jeweiligen Hemisphären. Durch die Potentiale kann die Integrität der somatosensorischen Leitungsbahnen, weitgehend unabhängig vom Bewusstseinszustand des Patienten, objektiv evaluiert werden. Eine Sedierung stellt demnach keinen wesentlichen Störfaktor für die Durchführung und Aussagekraft von Medianus-SEP dar. Zudem können Krankheitsprozesse der somatosensorischen Bahnen detektiert werden, für die zum Teil kein Korrelat in der Bildgebung gefunden werden kann (Stöhr et al. 2005).

Die Potentiale geben Aufschluss über die Art der Schädigung: Pathologien der Axone zeigen sich in einer Amplitudenreduktion oder dem kompletten Ausfall der Potentiale. Eine Latenzzunahme mit Amplitudenreduktion spricht für einen demyelinisierenden Prozess. Durch die Ableitung an mehreren definierten Punkten entlang der Leitungsbahnen kann die Lokalisation des nervalen Schadens erfolgen (Chu et al. 1978). Abbildung 5 visualisiert die Stimulation des Nervus medianus mit den entsprechenden Ableitungspunkten.

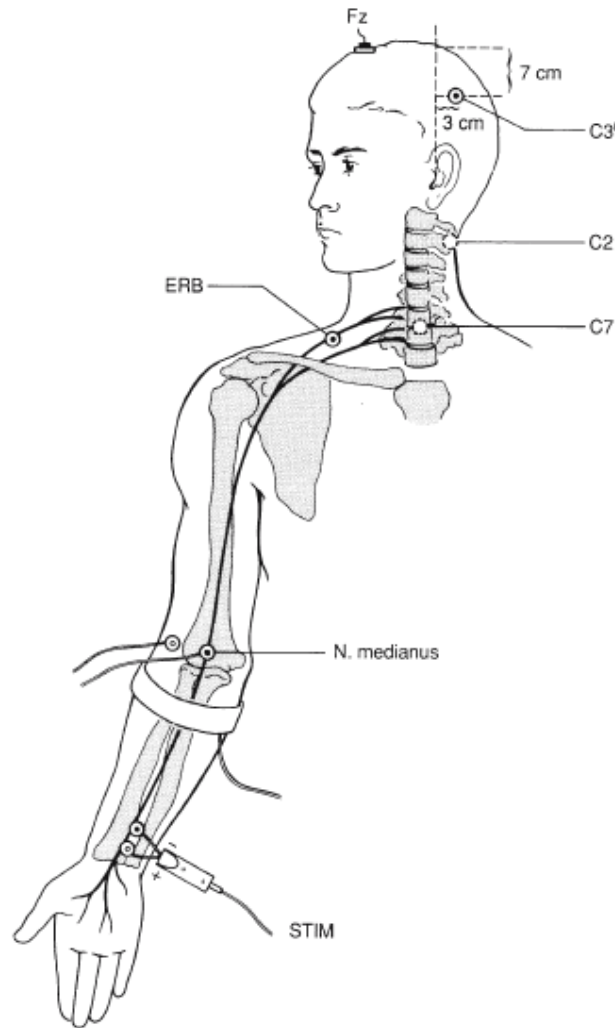


Abbildung 5: Stimulation des Nervus medianus mit Ableitung der Reizantworten über dem Erb-Punkt, der Nackenpartie (an den Dornfortsätzen von C2 und C7) und über der Kopfhaut (Ableitungspunkte C3' und C4' sowie Fz = Referenz) (nach Stöhr 2005)

Über dem Erb-Punkt lassen sich Plexus-Potentiale ( $N_9$ ) ableiten. Eine Amplitudenreduktion weist hier auf eine periphere Medianusläsion oder Läsion des Plexus brachialis hin. Nachfolgende Potentiale können je nach Ausmaß der Schädigung regelrecht oder amplitudenreduziert/ fehlend sein (Kofler 2017). Durch frühe kortikale Potentiale ( $N_{20}$ ) lässt sich die Reizleitung zwischen distaler Medulla oblongata über thalamokortikale Bahnen zum somatosensorischen Cortex beurteilen (Abbildung 6). Potentiale mittlerer Latenz ( $N_{35}$ ) geben Aufschluss über die funktionelle Integrität kortikaler Assoziationsfelder (Stöhr et al. 2005).

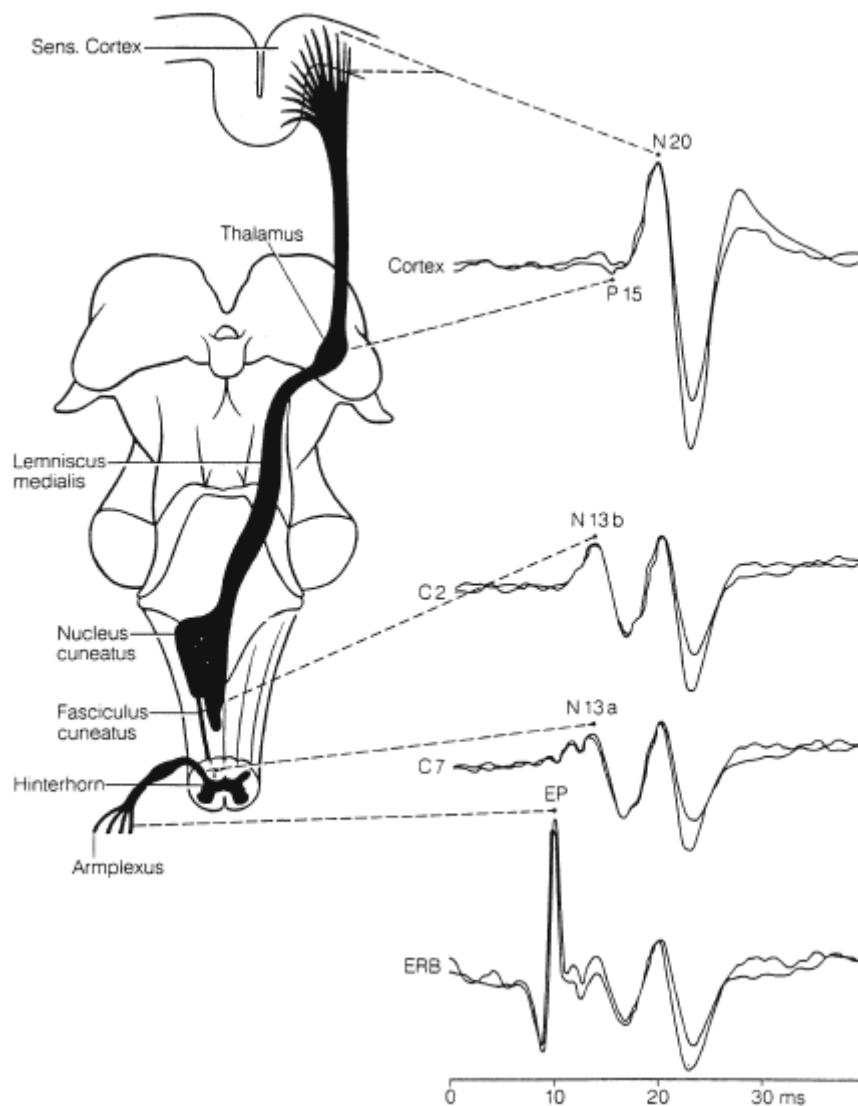


Abbildung 6: Potentiale nach Stimulation des Nervus medianus (Stöhr 2005)

Im Rahmen der Diagnostik nach CPR repräsentieren die Potentiale am Erb-Punkt die Intaktheit der peripheren Nervenleitung und der Fortleitung der Potentiale in den Hirnstamm und stellen somit prinzipiell ein Qualitätskriterium der Untersuchung dar. Für jede Hemisphäre wurden reproduzierbare Kurven gefordert. Ausgewertet wurde das Auftreten oder Fehlen früher kortikaler Komplexe (N<sub>20</sub>) und der Komplexe mittlerer Latenz (N<sub>35</sub>).

Das bilaterale Fehlen der frühen kortikalen Komplexe im frühestens 24 Stunden nach CPR abgeleiteten Medianus-SEP ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit mit einer ungünstigen neurologische Prognose (Tod oder persistierender vegetativer Status) verbunden (Wijdicks et al. 2006, Pfeifer et al. 2013, Bender 2018).

Die zerebrale Bildgebung dient der Beurteilung des Ausmaßes einer strukturellen Hirnschädigung (z.B. akute oder ältere Blutungen oder ischämische Infarkte) und einer HIE. In der zerebralen CT wird anhand des Kontrasts zwischen grauer und weißer Substanz des Hirns (besonders kortikal und der Basalganglien) das Ausmaß der hypoxischen Schädigung beurteilt. Ein ausgeprägtes Hirnödem zeigt sich als verwaschene Grenze zwischen Rinde und Mark und ist ein Marker für eine ungünstige neurologische Prognose. Eine schwere HIE lässt sich jedoch bei unauffälligem cCT nicht sicher ausschließen (Inamasu et al. 2010, Scheel et al. 2013, Hahn et al. 2014).

#### 4.4 Beurteilung der Therapieergebnisse

Ziel der vorliegenden Arbeit ist zunächst die Analyse der eigenen Behandlungsdaten Reanimierter, die aufgrund eines nicht behebbaren Kreislaufstillstands (kein ROSC nach  $\geq 20$  min CPR) eine va-ECMO erhielten. Darüber hinaus soll untersucht werden, ob es Parameter (Reanimations-, Behandlungs- und zerebrale Funktionsparameter) gibt, in denen sich die Reanimierten hinsichtlich des Überlebens bzw. des neurologischen Ergebnisses unterscheiden, die möglichst in den ersten Tagen (0-5) der Behandlung erhoben werden können.

Zur Beurteilung des neurologischen Ergebnisses der Reanimierten wurde vier Wochen nach CPR die Glasgow Outcome Scale (GOS) ermittelt (Tabelle 3). Dieses Scoring-System dient der Objektivierung der mentalen Einschränkung von Patienten mit Hirnschädigung. Anhand einer Einordnung in fünf Kategorien lässt sich eine Aussage zur Langzeitprognose ableiten (Jennett und Bond 1975).

Die Gruppe „ungünstiges Outcome“ erfasst alle Patienten, die vier Wochen nach eCPR verstarben (GOS 1) oder komatös blieben (GOS 2). In der Gruppe „günstiges Outcome“ werden alle Reanimierten zusammengefasst, die vier Wochen nach eCPR das Bewusstsein wiedererlangten. Das Ausmaß des neurologischen Defizits variiert innerhalb dieser Gruppe von schwerer bis geringgradiger Behinderung (GOS 3-5).

Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale (GOS) und Gruppierung nach neurologischem Ergebnis

<b>GOS 1:</b> Tod	Schwerste Schädigung mit Todesfolge ohne Wiederlangen des Bewusstseins	„ungünstiges Outcome“
<b>GOS 2:</b> Persistierender vegetativer Zustand	Schwerste Schädigung mit andauerndem Zustand der Reaktionslosigkeit sowie Fehlen höherer kognitiver Funktionen	
<b>GOS 3:</b> Schwere Behinderung	Schwere Schädigung mit Erhalt des Bewusstseins, jedoch mit permanenter Hilfsbedürftigkeit im Alltag	„günstiges Outcome“
<b>GOS 4:</b> Mäßige Behinderung	Bewältigung des Alltags ohne Hilfsmittel, berufliche Wiedereingliederung nur in speziellen Einrichtungen möglich	
<b>GOS 5:</b> Geringe/ keine Behinderung	Leichte Schädigung mit geringen neurologischen und psychologischen Defiziten, selbstständige Bewältigung des Alltags mit Wiedererlangen der Berufstätigkeit	

#### 4.5 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurden die ermittelten Parameter in die Datenbank der Software IBM SPSS Statistics (Version 25) eingepflegt. Die deskriptive Darstellung der Ergebnisse erfolgte als Arithmetisches Mittel  $\pm$  Standardabweichung. Für metrisch skalierte Daten erfolgte zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Normalverteilte Parameter wurden mittels t-Test für unabhängige Stichproben ausgewertet. War eine Normalverteilung nicht gegeben, wurde der Mann-Whitney-U Test durchgeführt. Für einige, signifikante Parameter erfolgte anschließend eine ROC-Analyse (Receiver-Operating-Characteristics), wobei die Area under the curve (AUC, Fläche unter der Kurve) die Aussagekraft des Parameters beschreibt und einen Vergleich der Diskriminierungsfähigkeit verschiedener Prognoseparameter ermöglicht. Zusätzlich erfolgte über den maximalen Wert für den Youden Index (= Sensitivität + Spezifität - 1) die Bestimmung eines Cut-off-Werts für einige Parameter. Bei kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson angewandt und die Ergebnisse als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Waren die Voraussetzungen für ein Chi-Quadrat nicht gegeben, wurde mittels exakten Test nach Fisher auf Signifikanz geprüft.

Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  definiert. Sämtliche Tests erfolgen zweiseitig.



## 5. Ergebnisse

### 5.1 Vergleich nach Outcome

Im ersten Ergebnisteil werden ausgewählte Parameter von Reanimierten, die vier Wochen nach eCPR verstorben waren oder komatös blieben (ungünstiges Outcome, GOS 1-2) mit denen von Reanimierten verglichen, die vier Wochen überlebten und das Bewusstsein wieder erlangten (günstiges Outcome, GOS 3-5).

#### 5.1.1 Demographische und klinische Daten

Eine Auswahl an demographischen und reanimationsassoziierten Parametern sowie Therapiedaten ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Demographische, reanimationsassoziierte Parameter und Therapiedaten nach eCPR

	GOS 1-2 n = 89	GOS 3-5 n = 14	p-Wert
<b>Demographische Daten</b>			
Alter (Jahre)	60,4 ± 14,7	63,7 ± 14,3	0,37
Männliches Geschlecht	73 (82,0 %)	10 (71,4 %)	0,47
Vorerkrankungen	2,2 ± 1,1	2,4 ± 0,9	0,65
<b>Reanimationsassoziierte Parameter</b>			
kardial bedingter Stillstand	74 (83,2 %)	12 (85,7 %)	0,69
prähospitaler eCPR	35 (39,3 %)	3 (21,4 %)	0,19
primärer EKG-Rhythmus: Kammerflimmern	41 (46,1 %)	6 (42,9 %)	0,78
Hypoxiezeit (min) ("no flow time")	1,9 ± 2,2	1,4 ± 1,1	0,66
Reanimationsdauer (min) ("low flow time")	57 ± 35,3	35,9 ± 28,4	<b>0,02*</b>
<b>Therapiedaten der va-ECMO</b>			
Latenz zwischen Beginn Herzstillstand bis zur Implantation der va-ECMO (min)	68,3 ± 41,8	39,8 ± 45,5	<b>0,006*</b>
Therapiedauer der va-ECMO (h)	83,3 ± 79,7	82,0 ± 87,6	0,69
perkutane Koronarintervention	43 (49,4 %)	8 (57,1 %)	0,59

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, EKG: Elektrokardiografie, GOS: Glasgow Outcome Scale, va-ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

In den demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen ließen sich keine signifikanten Abweichungen zwischen den beiden Outcome-Gruppen finden. In beiden Kohorten wurde der überwiegende Anteil der Patienten im Krankenhaus reanimiert, weniger als 50 % der Reanimierten hatten als primären Rhythmus im EKG Kammerflimmern als Ursache des Kreislaufstillstands. Bei 101 Patienten (98%) wurde eine Koronarangiografie durchgeführt. Die Durchführung von perkutanen Koronarinterventionen (PCI) wies in der Kohorte keine Korrelation mit dem Outcome auf. In weiteren Therapiedaten ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen finden. Beispielhaft zu nennen sind die Hypoxiezeit ( $p = 0,66$ ), die Latenz vom Eintreten des Kreislaufstillstandes bis zum Erreichen der Klinik bei prähospitaler Reanimation ( $p = 0,07$ ), die Dauer der Behandlung mittels va-ECMO ( $p = 0,69$ ), der Bedarf an Inotropika und Vasopressoren ( $p = 0,08$ ) sowie die Dauer der therapeutischen Hypothermie ( $p = 0,83$ ).

Bei Reanimierten, die mit einem GOS 3-5 überlebten, wurde die va-ECMO signifikant rascher implantiert ( $39,8 \pm 45,5$  versus  $68,3 \pm 41,8$  min), was letztlich zu einer signifikant kürzeren Reanimationsdauer und damit signifikant kürzeren "low flow time" führte. Die Ergebnisse der ROC-Analyse für die Parameter, in denen sich die betrachteten Gruppen signifikant unterscheiden, enthält Tabelle 5.

Tabelle 5: Ergebnisse der ROC-Analyse für die Reanimationsdauer und die Latenz zwischen Beginn des Herz-Kreislaufstillstands bis zur Implantation der va-ECMO

	AUC (95 % Konfidenzintervall)	Cut-off- Wert (min)	Sensitivität	Spezifität	fehlend
Reanimationsdauer	0,692 (0,152, 0,848)	32,5	0,662	0,714	12 (11,7 %)
Latenz zwischen Beginn Herzstillstand bis zur Implantation der va-ECMO	0,748 (0,230, 0,957)	42,5	0,711	0,833	15 (14,6 %)

AUC: Area under the curve, va-ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung, ROC: Receiver-Operating-Characteristics

Anhand der Area under the curve (AUC) kann die Aussagekraft verschiedener Prognoseparameter verglichen werden. Je größer die AUC, desto höher ist die Diskriminierungsfähigkeit des Parameters. Daraus ergibt sich, dass die Latenz zwischen Beginn des Herzkreislaufstillstands bis zur Implantation der va-ECMO gegenüber der Reanimationsdauer eine höhere Diskriminierungsfähigkeit bietet ( $0,748 > 0,692$ ). Über den

maximalen Wert für den Youden Index wurde ein Cut-off-Wert ermittelt. Für die Reanimationsdauer wurde ein Cut-off-Wert von 32,5 min mit einer Sensitivität von 66 % und einer Spezifität von 71 % errechnet. D.h. 71 % der Patienten, mit günstigen neurologischen Outcome, weisen eine Reanimationsdauer unter 32,5 min auf.

### 5.1.2 Entwöhnungs- und Überlebensrate

Sobald sich die Herz -Kreislauffunktion der reanimierten Patienten unter der extrakorporalen Zirkulation stabilisiert hat, kann stufenweise mit der Entwöhnung von der va-ECMO begonnen werden. Von den 103 Patienten dieser Untersuchung gelang dies bei 60 Patienten (58,3 %) zu keinem Zeitpunkt, sie verstarben unter der laufenden Kreislaufersatztherapie. Eine Entwöhnung von der va-ECMO gelang bei 43 Patienten (41,8 %). Bei 32 der 43 Patienten (74,4 %) konnte die Kreislaufersatztherapie bei stabilen kardiopulmonalen Verhältnissen ohne weitere Hilfsmittel entfernt werden. Hingegen wurde bei 7 Patienten (16,3 %) als weitere Unterstützungsmaßnahme eine Intraaortale Ballonpumpe (IABP) und bei jeweils 2 Patienten (1,9 %) eine Impella-Pumpe bzw. ein LVAD implantiert. Dennoch verstarben 24 der 43 von der va-ECMO entwöhnten Patienten (55,8 %) innerhalb von vier Wochen nach eCPR. Lediglich 14 der 103 Patienten (13,5 %) überlebten mit einem moderatem bis guten neurologischen Ergebnis (GOS 3-5, Abbildung 7).

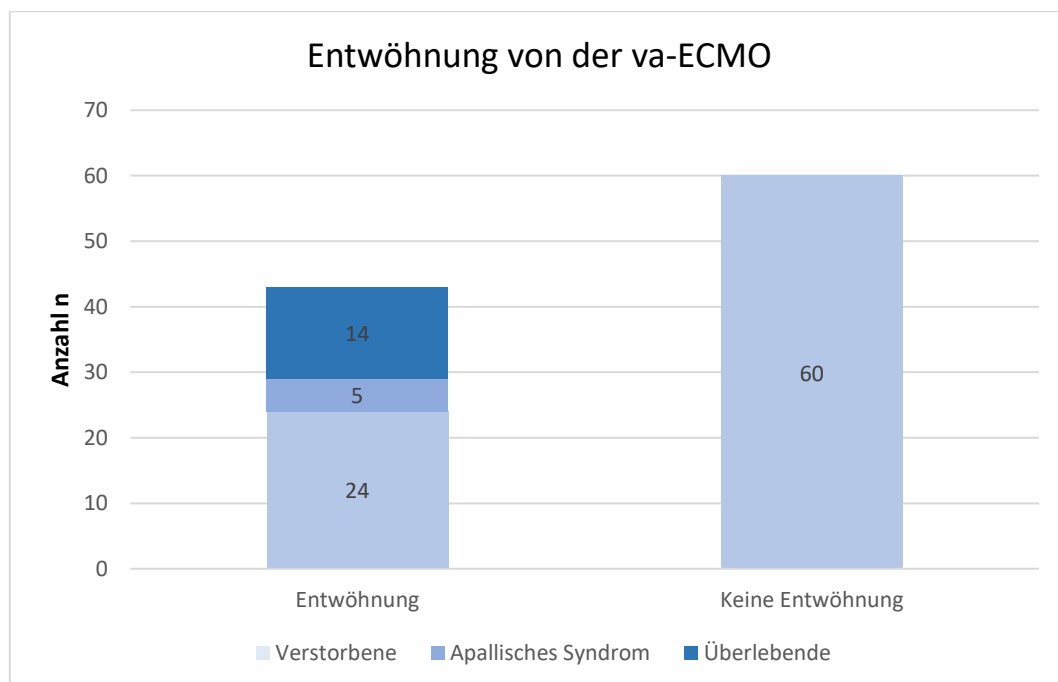


Abbildung 7: Entwöhnungsrate vier Wochen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation va-ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

Vier Wochen nach eCPR waren 84 Patienten (81,6 %) verstorben, fünf Patienten blieben komatös (4,9 %). Elf Reanimierte (10,7 %) überlebten mit moderaten (GOS 3) und drei Patienten (2,9 %) mit geringen neurologischen Defiziten (GOS 4). Ein GOS 5 (Überleben ohne jegliche Einschränkungen) nach vier Wochen wurde von keinem der Patienten erreicht (Abbildung 8). Eine Entlassung aus der stationären Behandlung in die Häuslichkeit oder in Rehabilitationseinrichtungen konnte bei 19 Reanimierten (18,4 %) realisiert werden.

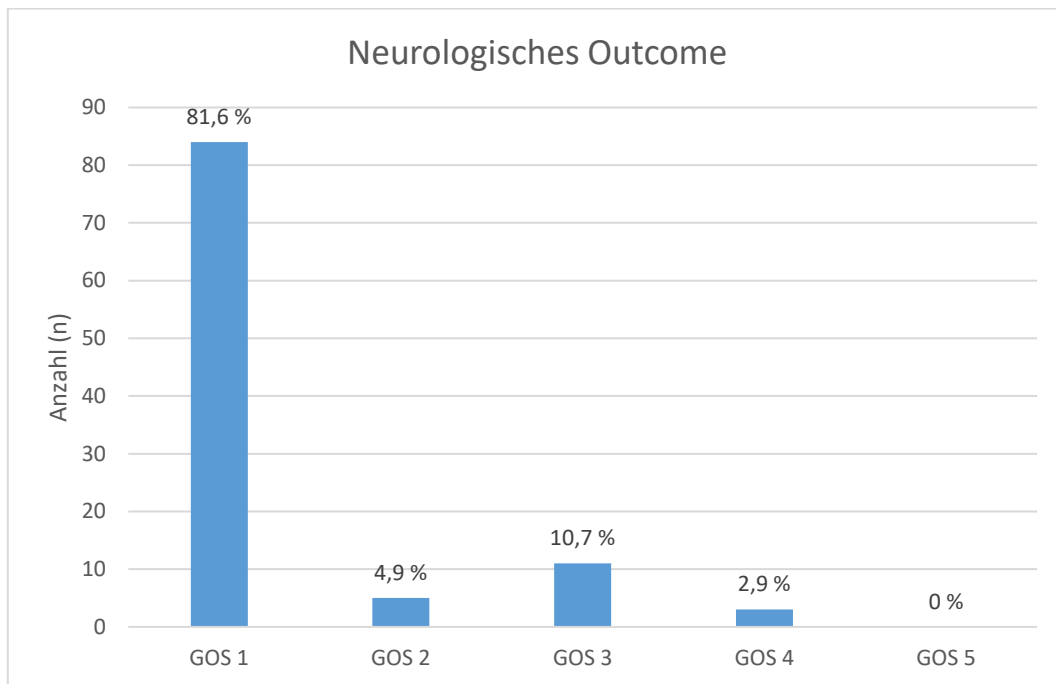


Abbildung 8: Neurologisches Outcome vier Wochen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Scale

### 5.1.3 Laborchemische Marker und Scores

Die im Folgenden betrachteten Laborchemischen Marker und Scores wurden innerhalb der ersten fünf Tage nach eCPR erhoben.

#### pH-Wert

Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Outcome-Gruppen ließ sich ausschließlich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nachweisen ( $p = 0,014$ ). Dabei hatten Patienten mit ungünstigem Outcome einen signifikant niedrigeren pH-Wert ( $7,29 \pm 0,16$ ) verglichen mit Patienten mit günstigem Outcome vier Wochen nach eCPR ( $7,38 \pm 0,11$ ). Für die folgenden Tage konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (Abbildung 9).

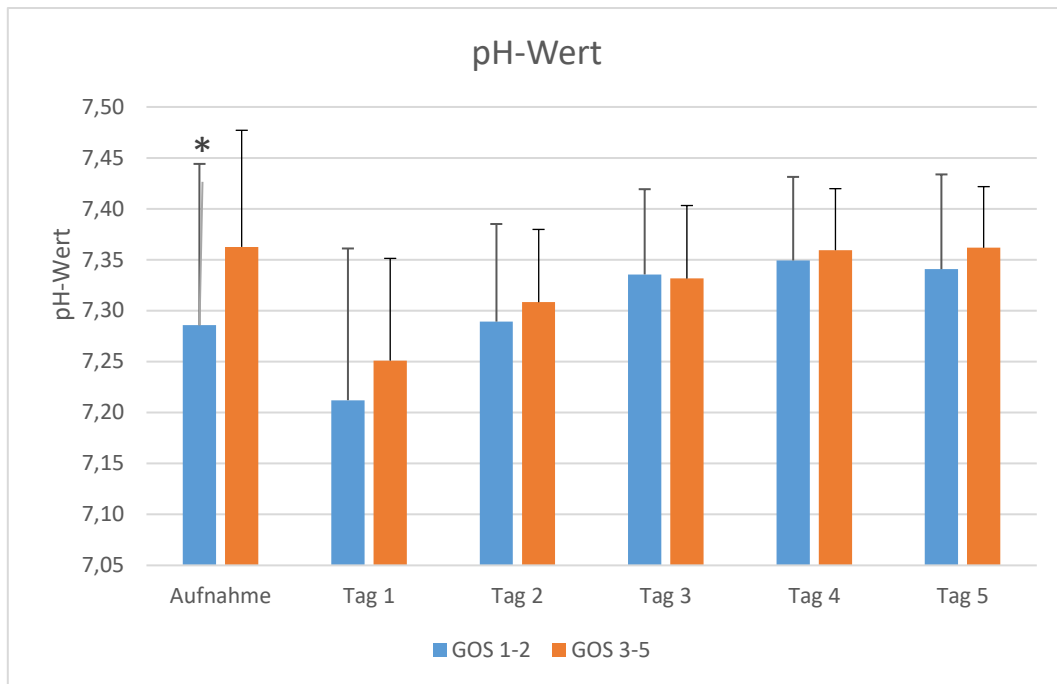


Abbildung 9: Mittlerer Serum pH-Wert nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation  
GOS: Glasgow Outcome Scale, \* = signifikanter Unterschied

Für den pH-Wert bei Aufnahme wurde durch die ROC-Analyse mit einer AUC = 0,705 eine moderate Diskriminierungsfähigkeit ermittelt.

### Serum- Laktatkonzentration

Über einen Beobachtungszeitraum von fünf Tagen nach eCPR fanden sich in der Gruppe mit günstigem Outcome signifikant niedrigere Serum-Laktatkonzentrationen als in der Vergleichsgruppe ( $p_{\text{Aufnahme}} = 0,001$ ,  $p_{\text{Tag1}} = 0,004$ ,  $p_{\text{Tag2}} = 0,006$ ,  $p_{\text{Tag3}} = 0,018$ ,  $p_{\text{Tag4}} = 0,001$ ,  $p_{\text{Tag5}} = 0,004$ ).

In Abbildung 10 lässt sich zudem erkennen, dass die mittlere Serum-Laktatkonzentration in beiden Gruppen im Zeitverlauf kontinuierlich sinkt und sich unter der intensivmedizinischen Therapie dem Normbereich annähert.

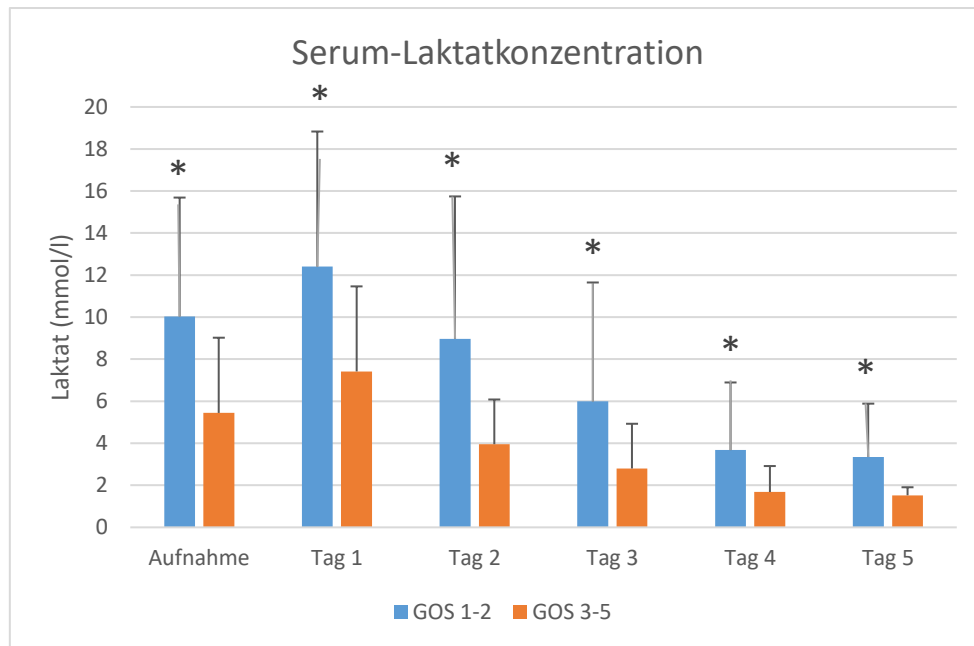


Abbildung 10: Mittlere Serum-Laktatkonzentrationen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Score,\* = signifikanter Unterschied

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für die Serum-Laktatkonzentrationen der Reanimierten enthält Tabelle 6.

Tabelle 6: Ergebnisse der ROC-Analyse für die Serum-Laktatkonzentration

Serum-Laktatkonzentration	AUC (95% Konfidenzintervall)	Cut-off-Wert (mmol/l)	Sensitivität	Spezifität	fehlend
Aufnahme	0,768 (0,645; 0,891)	6,65	0,697	0,857	0 (0 %)
Tag 1	0,740 (0,617; 0,863)	12,95	0,477	0,929	1 (0,9 %)
Tag 2	0,734 (0,608; 0,860)	7,10	0,474	1,0	13 (12,6 %)
Tag 3	0,703 (0,580; 0,827)	3,45	0,547	0,857	25 (24,3 %)
Tag 4	0,781 (0,658; 0,904)	1,855	0,750	0,786	41 (39,8 %)
Tag 5	0,769 (0,650; 0,888)	2,350	0,565	1,0	45 (43,7 %)

AUC: Area under the curve

Die AUC für die mittlere Serum-Laktatkonzentration liegt innerhalb der ersten fünf Tage nach Implantation der va-ECMO stets über 0,7 und kann daher über den gesamten betrachteten Zeitraum als günstiger Prognoseparameter mit einer durchgehend hohen Spezifität (78 - 100%) betrachtet werden. Am zweiten Tag nach eCPR weisen beispielsweise alle Patienten mit günstigem neurologischen Outcome eine Serum-Laktatkonzentration < 7,1 mmol/l auf. Gleichermäßen bietet der ermittelte Grenzwert eine eher geringe Sensitivität, d.h. nur 47 % der Patienten mit ungünstigem neurologischen Outcome werden am zweiten Tag nach eCPR über den errechneten Grenzwert richtig erkannt.

### Serum-Glukosekonzentration

Im gesamten betrachteten Zeitraum konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Outcome-Gruppen in der Serum-Glukosekonzentration nachgewiesen werden.

### Glasgow Coma Scale

Ausnahmslos alle Patienten erreichten am Aufnahmetag mit nur drei Punkten den niedrigstmöglichen Wert. Ab dem dritten Behandlungstag konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Outcome-Gruppen festgestellt werden. Dabei fanden sich an Tag 3 in der Gruppe mit günstigem Outcome signifikant höhere Score-Werte ( $p < 0,001$ ). Zudem lässt sich nahezu kein Zuwachs der GCS-Werte in der Gruppe der Patienten mit ungünstigem Outcome feststellen (Abbildung 11).

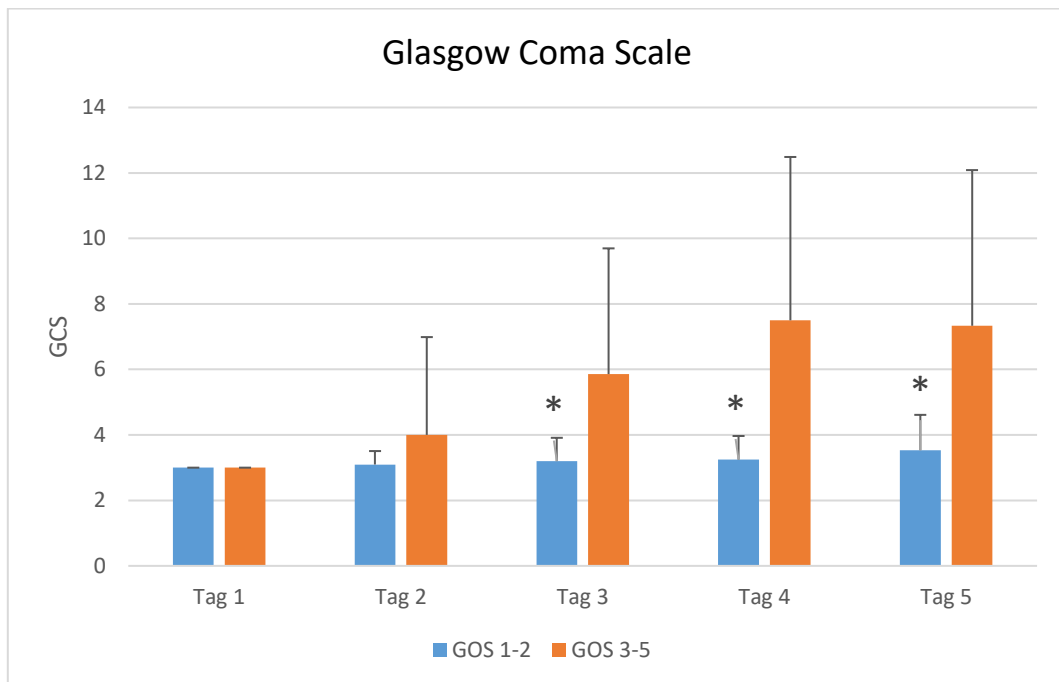


Abbildung 11: Mittlerer Wert der Glasgow Coma Scale nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Scale, \* = signifikanter Unterschied

Anhand der ROC-Analyse konnte für die GCS insbesondere am fünften Tag nach eCPR eine hohe Diskriminierungsfähigkeit nachgewiesen werden (Tabelle 7). Mit zunehmendem zeitlichem Abstand zum Reanimationsereignis ist somit eine Zunahme der Reaktion auf äußere Reize bei Patienten mit günstigem Outcome zu verzeichnen.

Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analyse für die GCS

GCS	AUC (95 % Konfidenzintervall)	Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	fehlend
Tag 3	0,719 (0,544; 0,985)	3,5	0,933	0,474	24 (23,3 %)
Tag 4	0,754 (0,580; 0,927)	4,5	0,932	0,474	44 (42,7 %)
Tag 5	0,789 (0,626; 0,951)	3,5	0,800	0,706	46 (44,7 %)

AUC: Area under the curve, GCS: Glasgow Coma Scale

### APACHE II-Score

An den Tagen 3 ( $p = 0,036$ ) und 4 ( $p = 0,026$ ) zeigten sich für den APACHE II-Score signifikante Unterschiede zwischen den Outcome-Gruppen. Dabei waren die Score-Werte der Patienten mit günstigem neurologischem Ergebnis signifikant niedriger. Beispielsweise lagen am dritten Behandlungstag die Werte der Patienten mit günstigem Outcome mit durchschnittlich  $22,6 \pm 8,0$  unter denen der Patienten ungünstigem Outcome ( $28,2 \pm 8,0$ ;  $p = 0,036$ ).

In Abbildung 12 lässt sich erkennen, dass die Werte des APACHE II Score für alle Patienten innerhalb der ersten fünf Tage bei über 20 Punkten liegt. Dies entspricht einem Risiko der intrahospitalen Mortalität von mindestens 40 %. Bei Patienten mit ungünstigem Outcome werden im betrachteten Zeitraum durchgehend Score-Werte von  $> 25$  und damit einem Mortalitätsrisiko von mind. 55 % verzeichnet. Ab dem dritten Tag nach eCPR kann bei Patienten mit günstigem Outcome eine Tendenz zu fallenden Werten als Ausdruck der verbesserten Organfunktion und Stabilisation des Patienten registriert werden.



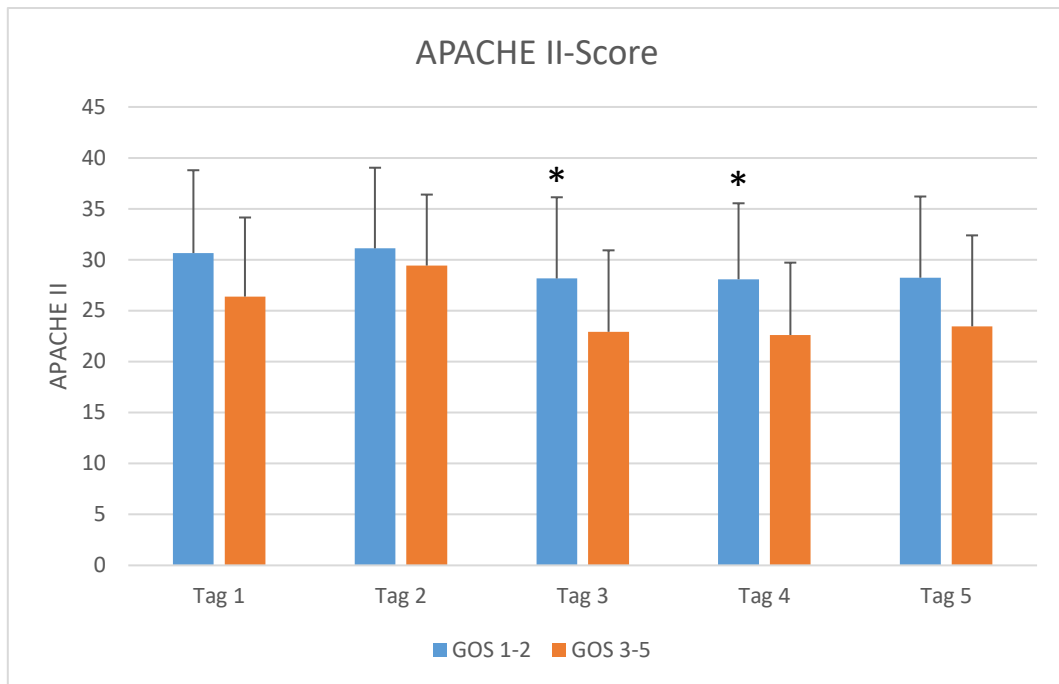


Abbildung 12: Mittlerer Wert im APACHE II-Score nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation

APACHE II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score, GOS: Glasgow Outcome Scale, \* = signifikanter Unterschied

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für den APACHE II Score an Tag 3 und Tag 4 enthält Tabelle 8. Über den maximalen Wert des Youden Index wurde für die Tage 3 und 4 nach eCPR für den APACHE II-Score ein Cut-off-Wert von 23 Punkten bestimmt. Mit einer AUC von näherungsweise 0,7 kann von einer moderaten Aussagekraft des Prognoseparameters ausgegangen werden. An Tag 3 nach eCPR erreichen 73 % der Patienten mit ungünstigem Outcome einen Wert im APACHE II-Score > 23.

Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse für den APACHE II Score

APACHE II	AUC (95% Konfidenzintervall)	Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	fehlend
Tag 3	0,682 (0,520; 0,843)	23	0,732	0,714	33 (32,0 %)
Tag 4	0,703 (0,536, 0,870)	23	0,745	0,615	43 (41,7 %)

AUC: Area under the curve; APACHE II-Score: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score

## SAPS II

Innerhalb der ersten zwei Tage nach eCPR zeigten sich in diesem Scoring-System keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Outcome-Gruppen. Erst ab dem dritten Behandlungstag fanden sich signifikant niedrigere Score-Werte für Reanimierte, die mit einem GOS  $\geq 3$  überlebten ( $48,6 \pm 17,0$  vs.  $63,5 \pm 17,0$ ;  $p = 0,007$ ). Die Ergebnisse werden in Abbildung 13 dargestellt.

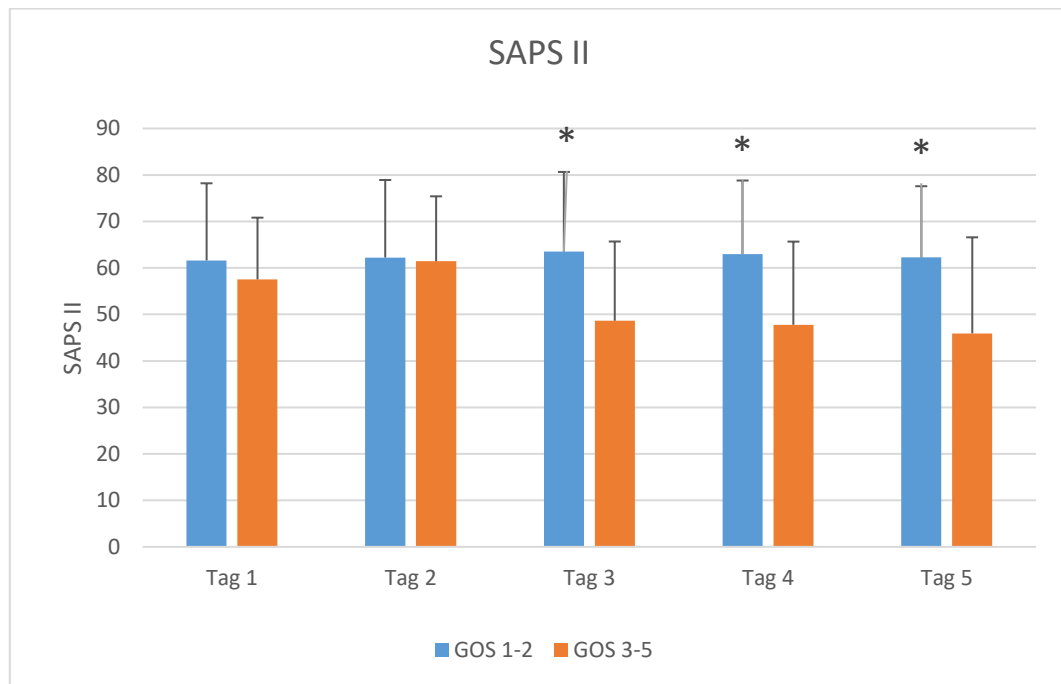


Abbildung 13: Mittlerer Wert im SAPS II Score nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation  
GOS: Glasgow Outcome Scale, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, \* = signifikanter Unterschied

Innerhalb der ersten beiden Tage nach eCPR können im SAPS II Score für alle Patienten hohe Werte von etwa 60 Punkten verzeichnet werden. Dies entspricht einem Risiko der intrahospitalen Mortalität von etwa 68 %. Ab dem dritten Tag fallen die Werte der Patienten mit günstigem Outcome im SAPS II Score signifikant ab, was einer geringeren Erkrankungsschwere entspricht. Dennoch werden ab Tag 3 auch bei Patienten mit günstigem Outcome weiterhin hohe Werte im SAPS II Score (46 - 49 Punkte) erhoben. Die Ergebnisse der ROC-Analyse für den SAPS II an Tag 3-5 nach eCPR enthält Tabelle 9.

Tabelle 9: Ergebnisse der ROC-Analyse für den SAPS II

SAPS II	AUC (95% Konfidenzintervall)	Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	fehlend
Tag 3	0,735 (0,585; 0,885)	52,5	0,750	0,714	33 (32,0 %)
Tag 4	0,741 (0,565; 0,918)	42,5	0,915	0,615	43 (41,7 %)
Tag 5	0,742 (0,553; 0,931)	48,5	0,810	0,692	48 (46,6 %)

AUC: Area under the curve, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

#### 5.1.4 Neurologische Diagnostik

Zur Beurteilung des Outcomes der Patienten nach eCPR werden derzeit etablierte Prognoseparameter der Neurologischen Diagnostik im Folgenden untersucht.

##### "Diagnostisches Fenster"

Bei 73 der 103 Patienten (70,9 %) wurde während der ersten 48 – 96 Stunden nach eCPR die Sedierung unterbrochen, um den Einfluss sedierender Medikation auf das Bewusstsein zu reduzieren (sogenanntes "diagnostisches Fenster"). Wie in Tabelle 10 dargestellt, zeigen im betrachteten Zeitraum in der Gruppe mit ungünstigem neurologischen Outcome signifikant weniger Patienten eine adäquate Reaktion auf definierte Reize (31 % vs. 86 %,  $p < 0,001$ ).

Tabelle 10: Prüfung der Wachheit mittels sogenanntem "diagnostischen Fenster" nach eCPR

	GOS 1-2 n = 59	GOS 3-5 n = 14	p-Wert
adäquate Reaktion	18 (30,5 %)	12 (85,7 %)	<b>&lt; 0,001*</b>
keine adäquate Reaktion	41 (69,5 %)	2 (14,3 %)	

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Scale

##### Pupillenreaktion auf Licht

Im Rahmen der klinisch neurologischen Untersuchung wurde täglich die Lichtreagibilität der Pupillen überprüft. Ab dem vierten Tag nach eCPR wiesen Patienten mit ungünstigem Outcome signifikant seltener eine positive Pupillenreaktion auf, als Reanimierte der Vergleichsgruppe (67 % vs. 86 %;  $p = 0,047$ ).

### Zerebrale Bildgebung

Im Patientenkollektiv erhielten 34 Patienten (33,01 %) im Verlauf eine zerebrale Bildgebung mittels Computertomografie (CT; n = 30) oder Magnetresonanztomografie (MRT; n = 4), siehe Tabelle 11.

Tabelle 11: Ergebnisse der zerebralen Bildgebung nach eCPR

	GOS 1-2 n = 26	GOS 3-5 n = 8	p-Wert
Unauffälliger Befund/ geringes Hirnödeme	5 (19,23 %)	8 (100 %)	< 0,001*
Generalisiertes Hirnödeme/ Blutung	21 (80,77 %)	0 (0 %)	

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Scale

Reanimierte, die mit günstigem neurologischem Ergebnis überleben, zeigten in der zerebralen Bildgebung zu 100% unauffällige Befunde. Dagegen wiesen die Patienten mit ungünstigem Outcome zu 80% ein schweres Hirnödeme mit oder ohne Einblutungen auf.

### Neuronenspezifische Enolase

Bei der Bestimmung der NSE-Serumkonzentrationen fanden sich ab dem zweiten Tag nach CPR signifikant niedrigere Werte bei Patienten mit günstigem Outcome (Abbildung 14). Am zweiten Tag nach eCPR lag der Wert des Biomarkers in der Gruppe mit günstigem Outcome beispielsweise mit  $26,3 \pm 7,5$  ng/ml deutlich unter dem, der Vergleichsgruppe ( $95,0 \pm 106,1$  ng/ml;  $p < 0,01$ ). Zudem zeigt sich, dass die NSE-Serumkonzentrationen bei Patienten mit ungünstigem Outcome im weiteren Verlauf bis Tag 3 ansteigen, während die NSE-Serumkonzentration bei den Patienten mit günstigem Outcome ab Tag 2 abfallen.

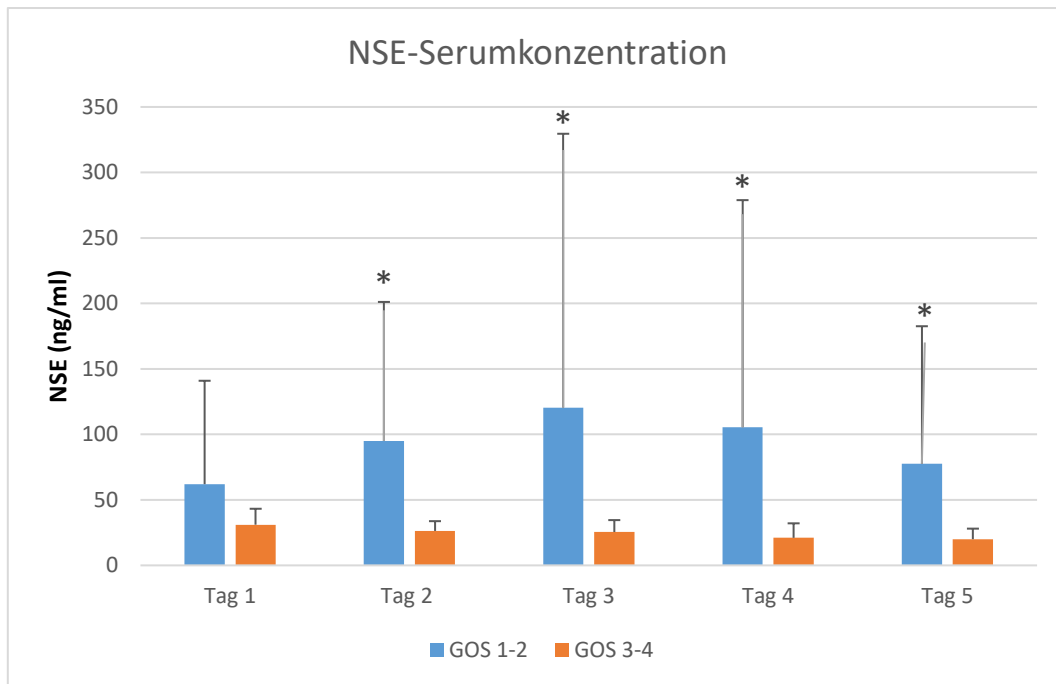


Abbildung 14: Mittlere NSE-Serumkonzentration nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation  
 GOS: Glasgow Outcome Scale, NSE: Neuronenspezifische Enolase, \* = signifikanter Unterschied

Die Ergebnisse der ROC-Analyse für die NSE-Serumkonzentration der Tage 2-5 enthält Tabelle 12. Betrachtet man die in der ROC-Analyse berechneten Werte, bietet die NSE-Serumkonzentration im untersuchten Zeitraum mit einer  $AUC > 0,84$  eine sehr hohe Aussagekraft bezüglich des Outcomes der Patienten nach eCPR.

Tabelle 12: Ergebnisse der ROC-Analyse der NSE-Serumkonzentration

NSE-Serumkonzentration	AUC	95% Konfidenzintervall	fehlend
Tag 2	0,875	0,797; 0,953	29 (28,2 %)
Tag 3	0,868	0,769; 0,966	45 (43,7 %)
Tag 4	0,843	0,724; 0,962	52 (50,5 %)
Tag 5	0,840	0,692; 0,988	63 (61,2 %)

AUC: Area under the curve; NSE: Neuronenspezifische Enolase

### freies Hämoglobin (fHb)

Die Höhe der NSE-Serumkonzentration kann durch Hämolyse beeinflusst werden, da die NSE sowohl in Erythrozyten als auch in Thrombozyten nachweisbar ist (Wijdicks et al. 2006). Daher wurden die Serumkonzentrationen des freien Hämoglobins (fHb) als Hämolysemarker parallel zu den NSE-Serumkonzentrationen bestimmt. Innerhalb der ersten fünf Tage nach eCPR konnten keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der fHb-Konzentrationen zwischen den Outcome-Gruppen nachgewiesen werden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die signifikanten Unterschiede der NSE-Serumkonzentrationen zwischen den Outcomegruppen nicht wesentlich durch eine Hämolyse verursacht wurden.

### Somatosensorisch evozierte Potentiale

Bei 23 von 103 Patienten (22,3 %) wurden im Rahmen der neurologischen Diagnostik somatosensorisch evozierte Medianuspotentiale abgeleitet, davon 18 (78 %) in der Gruppe mit GOS 1-2 und 5 (22 %) bei Reanimierten mit einem GOS  $\geq 3$  vier Wochen nach eCPR. Tabelle 13 listet die gemessenen Potentiale über dem Erbschen Punkt, sowie die frühen kortikalen Komplexe (N<sub>20</sub>) und kortikalen Komplexe mittlerer Latenz (N<sub>35</sub>) für die jeweilige Hemisphäre auf.

Tabelle 13: Auftreten von Potentialen nach beidseitiger Ableitung von Medianus-SEP

		GOS 1-2 n = 18	GOS 3-5 n = 5	p-Wert
Erb	rechts	18 (100 %)	5 (100 %)	
	links	18 (100 %)	5 (100 %)	
N <sub>20</sub>	rechts	6 (33,3 %)	5 (100 %)	<b>0,014*</b>
	links	5 (27,8 %)	5 (100 %)	<b>0,007*</b>
N <sub>35</sub>	rechts	3 (16,7 %)	2 (40 %)	0,291
	links	3 (16,7 %)	2 (40 %)	0,291

GOS: Glasgow Outcome Scale, SEP: Somatosensorisch evozierte Potentiale

Alle Patienten wiesen Potentiale über dem Erb-Punkt auf. Bei Patienten mit günstigem Outcome waren stets N<sub>20</sub>-Potentiale nachweisbar. In der Vergleichsgruppe traten diese Potentiale signifikant seltener auf. Jedoch konnten bei einem Drittel der Patienten, die verstarben oder komatös blieben, ebenfalls N<sub>20</sub>-Potentiale festgestellt werden. Für das Auftreten der Komplexe mittlerer Latenz (N<sub>35</sub>) wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Outcomes festgestellt, wobei in beiden Gruppen nicht alle Patienten mit

nachweisbaren N<sub>20</sub>-Potentialen auch Komplexe mittlerer Latenz aufwiesen. Bei fünf Patienten wurden im Verlauf des stationären Aufenthalts mehrfach Medianus-SEP abgeleitet, wobei eine Rückkehr erloschener Potentiale nie nachgewiesen werden konnte. Die Befunde blieben unverändert oder verschlechterten sich im Vergleich zu vorangegangenen Untersuchungen.

## 5.2 Vergleich nach Reanimationsort

In diesem Abschnitt werden ausgewählte Daten der prähospital reanimierten Patienten mit denen, der intrahospital reanimierten Patienten verglichen.

### 5.2.1 Demographische und klinische Daten

Patienten, die prähospital reanimiert wurden, waren signifikant jünger ( $57,32 \pm 11,64$  vs.  $62,8 \pm 15,8$  Jahre) und wiesen eine geringere Anzahl an Vorerkrankungen ( $1,7 \pm 1$  vs.  $2,5 \pm 1,1$ ) auf (Tabelle 14).

Tabelle 14: Demographische, reanimationsassoziierte Parameter und Therapiedaten nach eCPR

	Intrahospitale eCPR n = 65	Prähospitale eCPR n = 38	p-Wert
<b>Demographische Daten</b>			
Alter (Jahre)	62,8 ± 15,8	57,3 ± 11,6	<b>0,011*</b>
männliches Geschlecht	49 (75,4 %)	34 (89,5 %)	0,081
Vorerkrankungen	2,5 ± 1,1	1,8 ± 1,0	<b>0,001*</b>
<b>Reanimationsassoziierte Parameter</b>			
kardial bedingter Stillstand	57 (87,7 %)	29 (76,3 %)	0,553
primärer EKG-Rhythmus: Kammerflimmern	27 (41,5 %)	20 (52,6 %)	0,737
Hypoxiezeit (min)	1,3 ± 1,1	2,7 ± 3,1	<b>0,003*</b>
CPR-Dauer (min)	45,5 ± 31,0	68,2 ± 37,5	<b>0,004*</b>
<b>Therapiedaten der va-ECMO</b>			
Latenz zwischen Beginn Herzstillstand bis zur Implantation der va-ECMO (min)	49,1 ± 32,9	91,2 ± 44,7	<b>&lt; 0,001*</b>
Therapiedauer der va-ECMO (h)	97,2 ± 90,8	59 ± 50,9	0,051
<b>Neurologisches Ergebnis vier Wochen nach eCPR</b>			
GOS 3-5	11 (16,9 %)	3 (7,9 %)	0,197

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, EKG: Elektrokardiografie, GOS: Glasgow Outcome Scale, va-ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung

Bezüglich des Geschlechts, der Ursache des Herz-Kreislaufstillstands und des primären Rhythmus im EKG ließen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen finden. Eine prähospital Reanimation war mit einer signifikant längeren Hypoxie- und Reanimationszeit als auch mit einer längeren Latenz zwischen dem Beginn des Herz-Kreislaufstillstandes und der Implantation der va-ECMO verbunden. Die Therapiedauer mittels va-ECMO unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Tabelle 14). Bei Patienten, die intrahospital reanimiert wurden, fand sich ein signifikant längerer Bedarf an Inotropika und Vasopressoren ( $p = 0,004$ ) und eine längere Sedierungsdauer ( $p = 0,022$ ). Zudem wurde mit durchschnittlich  $13,4 \pm 14,6$  Tagen eine längere Krankenhausverweildauer bei prähospitaler Reanimation ( $9,3 \pm 22,13$  Tagen) dokumentiert ( $p = 0,001$ ).

### 5.2.2 Entwöhnungs- und Überlebensrate

Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Entwöhnungsrate zwischen einer prä- oder intrahospitalen Reanimation festgestellt werden ( $p = 0,11$ ). Abbildung 15 veranschaulicht, dass der Großteil der Patienten in beiden Gruppen nicht entwöhnt werden konnte. Ein geringer Anteil an Patienten wurde unter Zuhilfenahme weiterer Unterstützungsmaßnahmen wie einer IABP, Impella-Pumpe oder LVAD („bridge-to-bridge“) entwöhnt.

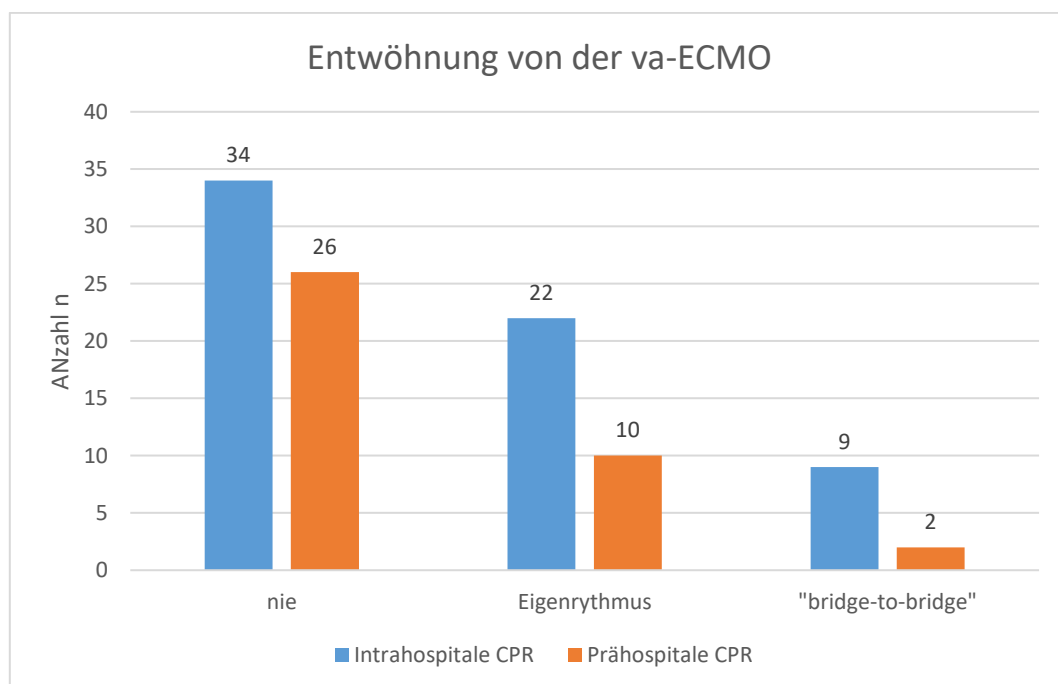


Abbildung 15: Entwöhnungsrate von 103 Reanimierten nach Therapie mit einer va-ECMO  
va-ECMO: venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung



Im neurologischen Outcome vier Wochen nach eCPR konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich einer prä- oder intrahospitalen Reanimation nachgewiesen werden ( $p = 0,197$ , Abbildung 16). Dennoch finden sich in der Gruppe der intrahospital gegenüber der prähospital Reanimierten mit 17 % vs. 8 % doppelt so viele Patienten mit einem günstigen Outcome vier Wochen nach Reanimation.

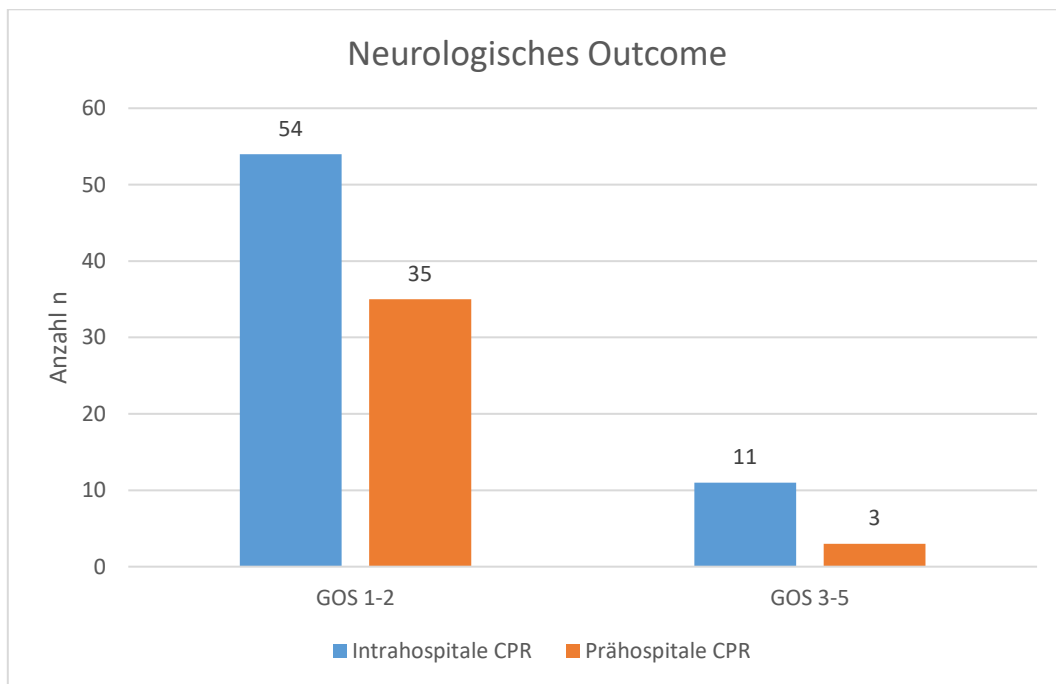


Abbildung 16: Neurologisches Outcome und Überlebensrate vier Wochen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation

### 5.2.3 Laborchemische Marker und Scores

Die im Folgenden betrachteten Laborchemischen Marker und Scores wurden innerhalb der ersten fünf Tage nach eCPR erhoben.

#### pH-Wert

Patienten, die prähospital reanimiert wurden, zeigten in den ersten vier Tagen nach eCPR signifikant niedrigere pH-Werte ( $p_{\text{Aufnahme}} < 0,001$ ;  $p_{\text{Tag1}} = 0,006$ ,  $p_{\text{Tag2}} = 0,023$ ,  $p_{\text{Tag3}} = 0,030$ ,  $p_{\text{Tag4}} = 0,001$ ; Abbildung 17). Dies kann als Ausdruck von Schock und metabolischer Entgleisung in der Gruppe der prähospital Reanimierten gewertet werden. Am fünften Tag nach eCPR konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden ( $p = 0,103$ ).

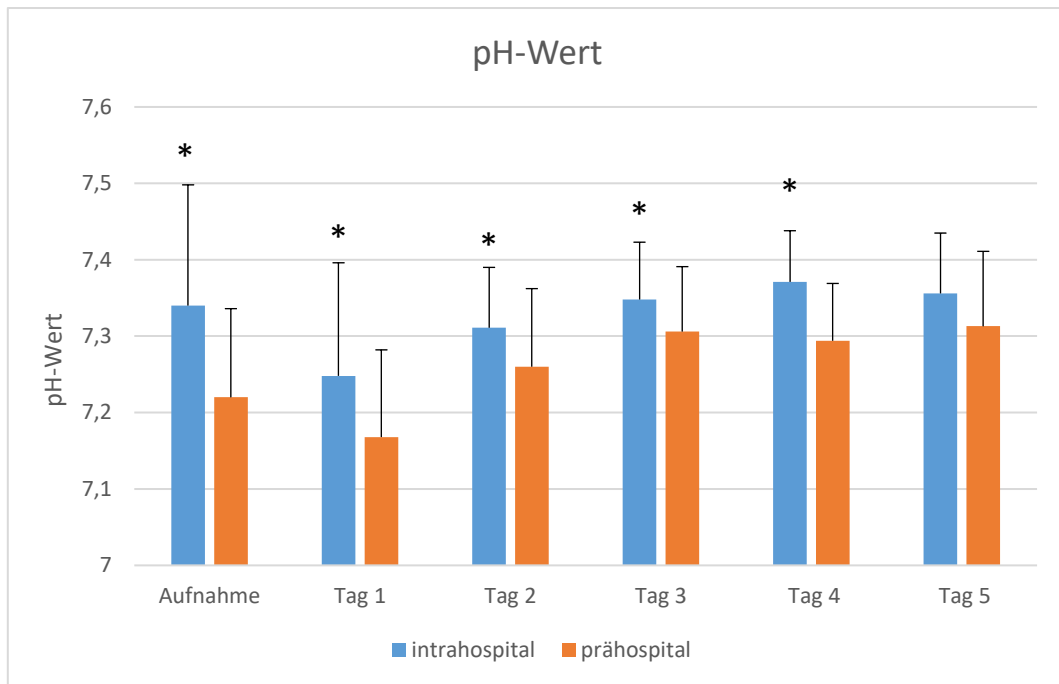


Abbildung 17: Mittlerer Serum-pH-Wert nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation  
\* = signifikanter Unterschied

### Serum-Laktatkonzentration

Es fanden sich signifikant höhere Serum-Laktatkonzentrationen vom Aufnahmezeitpunkt bis zum dritten Tag nach eCPR bei den Patienten, die außerhalb des Krankenhauses reanimiert wurden. ( $p_{\text{Aufnahme}} < 0,001$ ;  $p_{\text{Tag1}} = 0,004$ ,  $p_{\text{Tag2}} < 0,001$ ,  $p_{\text{Tag3}} = 0,001$ ; Abbildung 18).

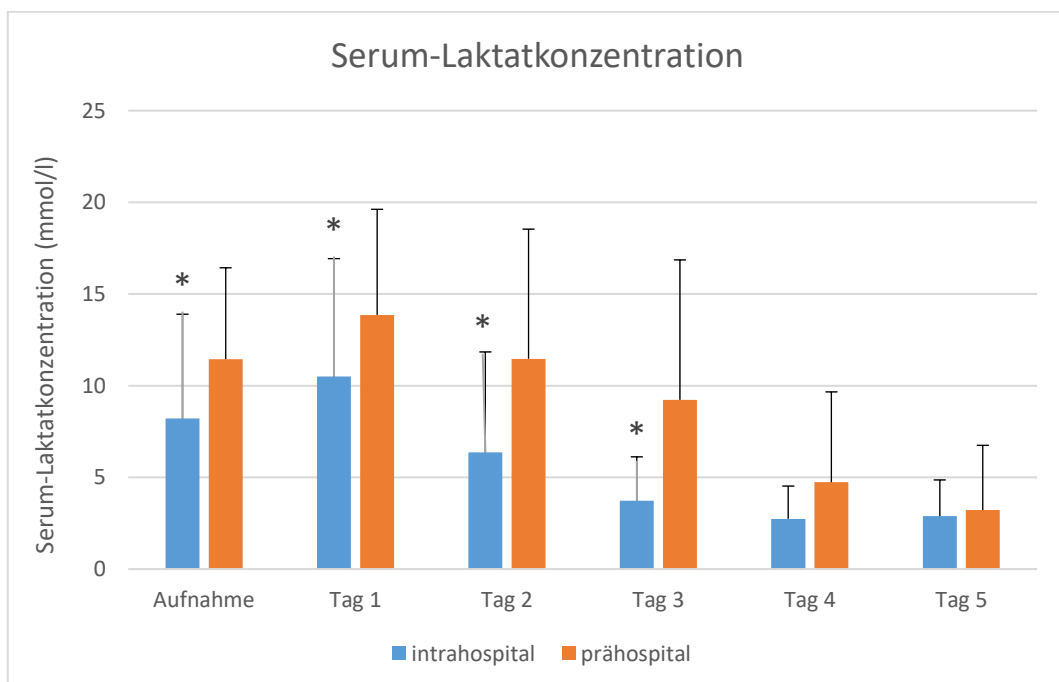


Abbildung 18: Mittlere Serum-Laktatkonzentration nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, \* = signifikanter Unterschied

### Serum-Glukosekonzentration

Die ermittelten Serumkonzentrationen für Glukose wiesen innerhalb des betrachteten Zeitraums keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf.

### GCS, SAPS II und APACHE II-Score

Für die drei genannten Scoring-Systeme ließen sich für den Untersuchungszeitraum von fünf Tagen nach eCPR keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

## 5.2.4 Neurologische Diagnostik

### "Diagnostisches Fenster"

Bei 73 von 103 Patienten wurde die Analgosedierung 48 - 96 Stunden nach eCPR zur Beurteilung der Wachheit (sogen. Diagnostisches Fenster") unterbrochen. Dabei zeigten Reanimierte nach prähospitalen Herz-Kreislaufstillstand signifikant seltener eine adäquate Reaktion auf definierte Reize (Tabelle 15).

Tabelle 15: Prüfung der Wachheit mittels sogenanntem "diagnostischen Fenster" nach eCPR

	Intrahospitale eCPR n = 48	Prähospitale eCPR n = 25	p-Wert
adäquate Reaktion	24 (50 %)	6 (24 %)	<b>0,032*</b>
keine adäquate Reaktion	24 (50%)	19 (76 %)	

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

### Pupillenreaktion auf Licht

Im Rahmen der klinisch neurologischen Untersuchung wurde täglich die Lichtreagibilität der Pupillen überprüft. Diese differierte zwischen den Gruppen am ersten ( $p = 0,043$ ), dritten ( $p = 0,005$ ) und vierten ( $p = 0,014$ ) Tag nach eCPR signifikant. Dabei wiesen Patienten, die intrahospital reanimiert wurden, signifikant häufiger eine regelrechte Pupillenreaktion auf. Am dritten Tag nach eCPR wurde beispielsweise bei 42,7 % der intrahospital Reanimierten eine positive Pupillenreaktion dokumentiert, während bei prähospital Reanimierten lediglich in 8 % eine positive Lichtreaktion verzeichnet wurde.

## Zerebrale Bildgebung

Während des stationären Aufenthaltes erhielten 34 Reanimierte (33,0 %) eine zerebrale Bildgebung. Davon wurden 18 intrahospital (52,9 %) und 16 prähospital (47,1 %) reanimiert (Tabelle 16). Die Befunde der CT und MRT zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 16: Ergebnisse der zerebralen Bildgebung nach eCPR

	Intrahospitale eCPR n = 18	Prähospitale eCPR n = 16	p-Wert
Unauffälliger Befund/ geringes Hirnödem	8 (44,4 %)	5 (31,3 %)	0,429
Generalisiertes Hirnödem/ Blutung	10 (55,6 %)	11 (68,8 %)	

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

## Neuronenspezifische Enolase

Vom zweiten bis zum vierten Tag nach Reanimation fanden sich bei prähospitaler Reanimation signifikant höhere NSE-Serumkonzentrationen als bei den intrahospital reanimierten Patienten ( $p_{\text{Tag}2} = 0,004$ ,  $p_{\text{Tag}3} = 0,001$ ,  $p_{\text{Tag}4} = 0,033$ ). Abbildung 19 zeigt, dass die NSE-Serumkonzentration bei den prähospital Reanimierten bis zum Tag 3 ansteigt und dabei stets über den Werten der intrahospital Reanimierten liegt.

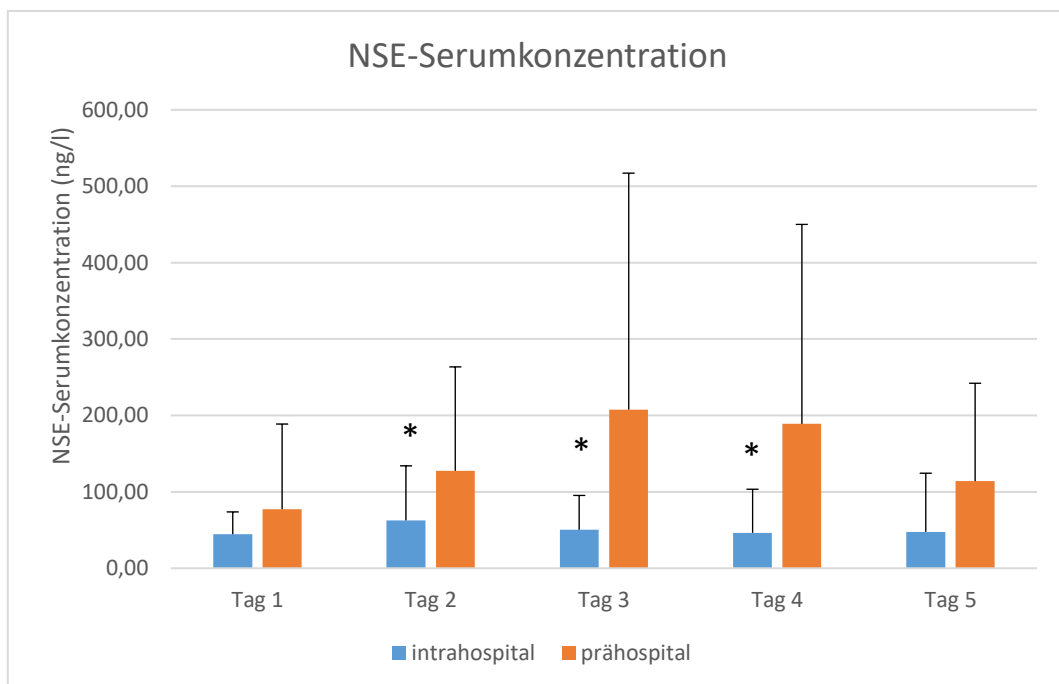


Abbildung 19: Mittlere NSE-Serumkonzentration nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation  
NSE: Neuronenspezifische Enolase, \* = signifikanter Unterschied

### Somatosensorisch evozierte Potentiale

Bei 23 von 103 Patienten (22,3 %) wurden somatosensorisch evozierte Medianuspotentiale abgeleitet. Davon wurden 13 Patienten (56,5 %) intrahospital und 10 Patienten (43,5 %) prähospital reanimiert. Tabelle 17 enthält die Anzahl der aufgetretenen Potentiale über dem Erbschen Punkt sowie von frühen kortikalen Komplexen (N<sub>20</sub>) und kortikalen Komplexen mittlerer Latenz (N<sub>35</sub>).

Tabelle 17: Auftreten von Potentialen nach beidseitiger Ableitung von Medianus-SEP

		Intrahospitale eCPR n = 13	Prähospitale eCPR n = 10	p-Wert
Erb	rechts	13 (100 %)	10 (100 %)	
	links	13 (100 %)	10 (100 %)	
N 20	rechts	6 (46, 2%)	5 (50 %)	1,0
	links	6 (46, 2%)	4 (40 %)	1,0
N 35	rechts	3 (23,1 %)	2 (20 %)	1,0
	links	3 (23,1 %)	2 (20 %)	1,0

eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

Aus Tabelle 17 wird deutlich, dass sich für keines der SEP-Potentiale signifikante Unterschiede hinsichtlich einer prä- oder intrahospitalen Reanimation nachweisen ließen. Alle Patienten zeigten regelrechte Potentiale über dem Erb-Punkt. In beiden Gruppen waren frühe kortikale Komplexe bei nahezu der Hälfte der Patienten, Komplexe mittlerer Latenz lediglich bei etwa 20 % der Patienten nachweisbar.

### 5.3 Komplikationen

Es wurde untersucht, ob es Unterschiede in der Häufigkeit relevanter Blutungen, septischer Infektionen oder Organversagen zwischen den Outcome-Gruppen bzw. hinsichtlich der Therapiedauer gibt.

#### Komplikationen hinsichtlich des neurologischen Ergebnisses

Reanimierte mit einem GOS 1-2 vier Wochen nach eCPR entwickelten zu 56,2 % (n = 50) ein Organversagen (p < 0,001), während sich diese Komplikation bei keinem Patienten mit GOS 3-5 manifestierte. Hinsichtlich des Auftretens einer schweren Infektion (p = 0,755) bzw. transfusionsbedürftiger Blutung (p = 0,103) fanden sich keine Unterschiede zwischen den

Outcome-Gruppen. 38 Patienten (36,9 %) erhielten in den ersten fünf Behandlungstagen eine Substitution von FFP oder PPSB. Dies erfolgte signifikant häufiger bei Patienten mit ungünstigem Outcome (n = 37; 97,4 %) als bei Patienten mit günstigem Outcome (2,63 %; p = 0,013).

#### Komplikationen hinsichtlich der Therapiedauer

Für die Studie wurde das Auftreten von Komplikationen in Abhängigkeit von der Therapiedauer mittels va-ECMO von < oder > 72 Stunden analysiert.

Dabei konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von Infektionen bei einer ECMO-Laufzeit > 72 h nachgewiesen werden (p < 0,001). Insgesamt wurden 43 Patienten (41,74 %) länger als 72 Stunden mit einer va-ECMO behandelt. Davon entwickelten 39 Patienten (90,7 %) im Verlauf eine Infektion oder SIRS. Hinsichtlich der Entwicklung eines Organversagens (p = 0,960) oder einer transfusionsbedürftigen Blutung (p = 0,076) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Verwendung von PPSB/ FFP differierte zwischen den Gruppen nicht signifikant (p = 0,44).

## 6. Diskussion

### 6.1 Neurologisches Outcome

Die extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR) als Therapieoption bei refraktärem Herz-Kreislaufstillstand hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Eine der Hauptaufgaben der Extrakorporal Life Support Organization (ELSO) ist es, Daten zur Verwendung der extrakorporalen Zirkulation aus aktiven ECMO-Zentren zu sammeln. Während die ELSO im Jahr 2003 lediglich 35 eCPR pro Jahr erfasste, waren es 10 Jahre später mehr als 400 pro Jahr (Richardson et al. 2017). Gleichmaßen entwickelte sich das Forschungsinteresse in diesem Gebiet. Die vorliegende Untersuchung betrachtet einen langen Beobachtungszeitraum von März 2004 - März 2017. In den ersten Jahren des klinischen Einsatzes der va-ECMO am UKJ standen keine Studiendaten zum Einsatz der va-ECMO bei CPR zur Verfügung. Die Entscheidung über die Durchführung einer eCPR wurde anhand von Expertenmeinungen bzw. als individuelle Therapieentscheidung des Interventionalisten im Herzkatheterlabor gefällt.

Im Jahr 2014 erschien durch Sakamoto et al. (2014) eine der ersten Studien zur eCPR. Die prospektive Beobachtungsstudie verglich die Überlebensrate von prähospital Reanimierten mit defibrillierbarem Rhythmus bei konventioneller CPR gegenüber der eCPR in den Jahren 2008 - 2012. Es wurde eine signifikant höhere Überlebensrate bei eCPR in Kombination therapeutischer Hypothermie und IABP (12,3 % GCS 4-5) im Vgl. zu konventioneller CPR (1,5 % GCS 4-5) festgestellt. Die Reanimation wurde nach den damals aktuellen national Guidelines of the Japan Resuscitation Council von 2005 durchgeführt. Die strikteren Einschlusskriterien wie ein defibrillierbarer Rhythmus im initialen EKG oder ein Alter von 20 - 75 Jahren von Sakamoto et al. (2014) sind mögliche Gründe für die höhere Überlebensrate gegenüber den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung. Wengenmayer et al. (2017) lieferten in einer retrospektiven Studie der Jahre 2010 - 2016 mit der vorliegenden Analyse vergleichbare Ergebnisse. Für prähospital Reanimierte wurde gegenüber intrahospital Reanimierten eine signifikant niedrigere Überlebensrate (8,5 % vs. 19 %) beschrieben. Die Studie schloss alle Patienten ein, die eine va-ECMO bei primär erfolgloser CPR erhielten und ist somit vergleichbar mit dem Design der vorliegenden Untersuchung. In den folgenden Jahren wurde ein deutlicher Zuwachs der publizierten Studien zur eCPR mit zunehmend höheren Überlebensraten verzeichnet. So beschrieb eine multizentrische ELSO-Studie im Zeitraum von 2010 - 2016 von Haas et al. (2017) eine Überlebensrate von 28 % für Patienten mit prähospitalen Herz-Kreislaufstillstand unter einer Therapie mittels va-ECMO. Eine

Metaanalyse der ELSO publizierte eine Überlebensrate von 38 % bei intrahospitaler eCPR, wobei ein wesentlicher Parameter für ein günstiges Outcome ein defibrillierbarer Rhythmus im EKG war (D'Arrigo et al. 2017). Eine sehr hohe Überlebensrate von 54 % mit einem sehr guten neurologischen Ergebnis (GOS 5) wurde von Stub et al. (2015) mit der Durchführung des sogenannten CHEER-trial erreicht. Dies beinhaltet die umgehende Durchführung einer mechanischen Reanimation, der therapeutischen Hypothermie und der Reperfusion mittels va-ECMO. Erwähnenswert ist hierbei jedoch das sehr kleine Studienkollektiv von 26 Patienten und die strengen Einschlusskriterien bei prähospitaler Reanimation (Alter 18-65 Jahre, vermutete, reversible kardiale Grunderkrankung, now-flow-time < 10 min, initialer EKG-Rhythmus Kammerflimmern, mechanische CPR).

Untersuchungen mit einem vergleichbaren Studiendesign und ebenso breiten Einschlusskriterien wie von Wengenmayer et al. (2017) zeigten zu der vorliegenden Untersuchung vergleichbare Überlebensraten. In der aktuellen Literatur der letzten Jahre finden sich deutlich höhere Überlebensraten und ein besseres Outcome bei eCPR. Dies lässt sich zum Einen durch eine strengere Indikationsstellung der ECMO-Therapie bei CPR, zum Anderen durch eine Optimierung des Zeitmanagements erreichen. Anhand der aktuellen Datenlage sind wesentliche Kriterien zur Entscheidung für eine ECMO-Therapie bei CPR insbesondere die Implantation der va-ECMO innerhalb von 60 min und somit die Verkürzung der „low flow time“, ein defibrillierbarer Rhythmus im EKG und eine niedrige Serum-Laktatkonzentration bzw. normwertiger pH-Wert vor Implantation der va-ECMO (Michels et al. 2018). In der vorliegenden Untersuchung wiesen hingegen ca. 50 % der Patienten einen nicht-defibrillierbaren Rhythmus im EKG auf. Weiterhin fand sich bei Patienten mit ungünstigem Outcome eine signifikant längere Latenz zwischen Beginn des Herz-Kreislaufstillstandes bis zur Implantation der va-ECMO von knapp 70 min. Eine perkutane Koronarintervention im Herzkatheterlabor erhielten ca. 50 % der Patienten, sodass davon ausgegangen werden kann, dass lediglich in der Hälfte der Fälle eine reversible kardiale Grunderkrankung vorlag. Die hohe Überlebensrate des CHEER-trial verdeutlicht die Notwendigkeit eines strengen Studienprotokolls und einer raschen Implantation der va-ECMO bei eCPR zur Optimierung der Überlebensrate und des neurologischen Outcome (Stub et al. 2015).

Eine Vielzahl von Studien stellt insbesondere die Bedeutung des Zeitfaktors bei der eCPR heraus. Die Latenz zwischen Beginn des Herz-Kreislaufstillstandes bis zur Implantation der va-ECMO sollte für ein optimales Behandlungsergebnis 40 - 60 min nicht überschreiten



(Kuroki et al. 2017, Hutin et al. 2018, Michels et al. 2018). Eine rasche Implantation der va-ECMO verkürzt die „low flow time“, wodurch kürzere Ischämiezeiten erreicht werden und das Ausmaß der hypoxischen Organschädigung reduziert wird.

Während bei Patienten mit günstigem Outcome in der vorliegenden Untersuchung bereits nach durchschnittlich 40 min nach Herz-Kreislaufstillstand die ECMO-Therapie begann, waren es bei Patienten mit ungünstigem Outcome im Mittel mehr als 60 min. Gleichmaßen ließ sich eine signifikant kürzere CPR-Dauer bei Patienten mit günstigem Outcome finden. Für die Latenz zwischen Beginn des Herz-Kreislaufstillstands bis zur Implantation der va-ECMO wurde ein Cut-off Wert von 42,5 min bestimmt. Dieser bietet eine hohe Spezifität, 83 % der Patienten mit günstigem Outcome erhielten innerhalb dieses Zeitfensters eine Therapie mittels va-ECMO. Anhand dieser Werte wird deutlich, dass eine Optimierung des Zeitmanagements ein großes Potential zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses birgt. Eine frühzeitige Information des Herzkatheterlabors bei prolongierter CPR bzw. ein Transport unter laufender ECMO-Therapie können wesentliche Maßnahmen zur Verbesserung der Überlebensrate sein.

Zu erwarten wäre demnach, dass Patienten mit einer günstigen Prognose signifikant kürzere Hypoxiezeiten vorweisen wie es auch in den Studien von Rogove et al. (1995) und Wengenmayer et al. (2018) beschrieben wurde. In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der „no-flow-time“ zwischen den betrachteten Gruppen. Auffällig ist, dass im gesamten Patientenkollektiv eine sehr kurze Hypoxiezeit von unter 2 min vorliegt. Die „no flow time“ kann jedoch insbesondere bei unbeobachtetem Herz-Kreislaufstillstand häufig nicht exakt bestimmt werden und gilt somit lediglich als Schätzwert. Aus diesem Grund konnte bei 13 % der Patienten der vorliegenden Untersuchung keine Hypoxiezeit eruiert werden. Diese Werte fließen somit nicht in die Ergebnisse ein, was falsch-niedrige Werte vermuten lässt. Die überwiegende Anzahl der Patienten erlitt jedoch einen beobachteten, intrahospitalen Herz-Kreislaufstillstand, weshalb durchaus von einem raschen Beginn einer leitliniengerechten CPR und somit von einer kurzen Hypoxiezeit ausgegangen werden kann.

Aus pathophysiologischer Sicht sind ein niedriger pH-Wert und eine hohe Serum-Laktatkonzentration nach Reanimation Ausdruck des verminderten Sauerstoffangebots infolge des Herz-Kreislaufstillstands (Momiya et al. 2017). In einer Reihe aktueller Studien erwiesen sich die genannten, schnell verfügbaren laborchemischen Parameter, als gute Prädiktoren für das Outcome Reanimierter unter einer ECMO-Therapie und fanden somit

bereits Eingang in die Empfehlungen von Michels et al. (2018) als ein mögliches Entscheidungskriterium für oder gegen eine ECMO-Therapie bei primär erfolgloser Reanimation. Aus den derzeit existierenden Beobachtungsstudien können keine einheitlichen Grenzwerte für die genannten Parameter ermittelt werden (Shinozaki et al. 2011, Jung et al. 2016).

In der vorliegenden Arbeit fand sich vor Implantation der va-ECMO bei Patienten mit ungünstigem Outcome ein höheres Ausmaß metabolischer Entgleisung mit signifikant niedrigeren pH-Werten und signifikant höheren Serum-Laktatkonzentrationen. Anhand der ROC-Analyse konnte für die Serum-Laktatkonzentration zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme eine höhere Diskriminierungsfähigkeit gegenüber dem arteriellen pH-Wert nachgewiesen werden. Ein Grenzwert der Serum-Laktatkonzentration von 6,65 mmol/l wurde für die Differenzierung der beiden Outcome-Gruppen mit einer Sensitivität von 70 % und einer Spezifität von 86 % ermittelt. Relevanz könnten diese Ergebnisse als Entscheidungshilfe für oder gegen die Einleitung einer ECMO-Therapie bei primär erfolgloser Reanimation erlangen. Bei deutlicher metabolischer Entgleisung bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bzw. unmittelbar nach Eintreten des Herz-Kreislaufstillstandes sind die Erfolgsaussichten ein gutes neurologisches Ergebnis durch eine va-ECMO-Therapie zu erreichen, entsprechend gering. Es kann sich demnach bereits ggf. frühzeitig gegen die Einleitung einer ECMO-Therapie entschieden werden. Zur Verlaufsbeurteilung bzw. als Prognoseparameter innerhalb der ersten Behandlungstage eignet sich in der vorliegenden Untersuchung die Serum-Laktatkonzentration mit einer durchgehend moderaten bis guten Aussagekraft (AUC = 0,70-0,78). Alle Patienten mit einem günstigen Outcome wiesen am zweiten Behandlungstag ausnahmslos eine Konzentration des Serumlaktats von < 7,1 mmol/l auf. Dieser Grenzwert bietet jedoch nur eine geringe Sensitivität, d.h. 53 % der Reanimierten mit ungünstigem neurologischen Outcome wiesen ebenso eine Serum-Laktatkonzentration < 7,1 mmol/l auf. Die Ergebnisse einer Untersuchung von Jung et al. (2016) konnten ebenfalls zeigen, dass die Serum-Laktatkonzentration ein relevanter Prognoseparameter zur Verlaufsbeurteilung ist.

Ab dem dritten Tag nach eCPR wurden für Patienten mit ungünstigem Outcome sowohl im SAPS II als auch im APACHE II-Score signifikant höhere Punktwerte ermittelt, was einem höheren Sterblichkeitsrisiko entspricht. In die Scoring-Systeme fließen u.a. Laborwerte, Vitalparameter und der Bewusstseinszustand des Patienten ein (Knaus et al. 1985, Gall et al. 1993). Die hohen Punktwerte der Patienten mit ungünstigem Outcome können als Ausdruck der höheren Erkrankungsschwere mit Organversagen und Schock infolge des Herz-

Kreislaufstillstands gewertet werden. Anhand der durchgeführten ROC-Analyse kann beiden Scoring-Systemen eine moderate Diskriminierungsfähigkeit zwischen den Outcome-Gruppen zugesprochen werden (AUC = 0,68 - 0,74). Peigh et al. (2015) und Wengenmayer et al. (2017) untersuchten die gleichen Scores zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bzw. vor Beginn der ECMO-Therapie bei reanimierten Patienten, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen nachgewiesen werden konnte.

Die GCS dient zur Beurteilung von Bewusstseinsstörungen und ist demnach abhängig von sedierenden Medikamenten, Muskelrelaxanzien sowie von einer Hypothermiebehandlung (Bender 2018). Dies verdeutlicht, dass die GCS insbesondere in den ersten Tagen nach eCPR kaum ein geeigneter Prognoseparameter sein kann, da unter einer ECMO-Therapie häufig eine Sedierung notwendig wird. Patienten mit günstigem Outcome wiesen ab dem dritten Tag nach eCPR signifikant höhere Werte in der GCS auf. Eine höhere Punktzahl in der GCS entspricht einer zunehmenden Vigilanz, d.h. einer zunehmenden Reaktion auf äußere Reize. Anhand der ROC Analyse kann der GCS mit einer AUC von 0,7 an Tag 3-4 eine moderate Diskriminierungsfähigkeit zugeschrieben werden. Vergleichbare Ergebnisse liefern die Studien von Edgren et al. (1994) und Wijidicks et al. (2006), welche die Prognose von Patienten nach konventioneller CPR untersuchten. Dabei wurde ein Punktwert in der GCS < 5 bzw. in der Kategorie „beste motorische Reaktion“ < 2 jeweils 72 Stunden nach CPR als ein Marker für eine ungünstige neurologische Prognose definiert.

Die betrachteten Scoringsysteme ermöglichen somit lediglich eine Tendenz zur Abschätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit im Behandlungsverlauf. Für eine individuelle Beurteilung der Prognose sind sie jedoch nicht ausreichend geeignet.

Klinische Studien zur Evaluierung prognostischer Marker bei Reanimierten schlossen bisher Patienten, die mit einer ECMO behandelt werden, häufig aus, da ein ROSC stets Voraussetzung zum Einschluss in diese Studien darstellte. Die Evaluierung etablierter Prognoseparameter zur Vorhersage des neurologischen Ergebnisses vier Wochen nach Reanimation bei Patienten mit eCPR war ein Schwerpunkt dieser Arbeit und soll im Folgenden diskutiert werden.

Bei nahezu 90 % der Patienten mit günstigem Outcome konnte eine adäquate Reaktion im Aufwachversuch registriert werden. Hingegen zeigte nur etwa ein Drittel der Patienten mit ungünstigem Outcome eine adäquate Reaktion während des sogenannten „Diagnostischen Fensters“. Bewusstseinsstörungen können Ausdruck einer Steigerung des Hirndrucks oder anderer zerebraler Schädigungen beispielsweise infolge einer Hypoxie sein (Brunnberg et al.

2012). Da Autopsien in der vorliegenden Arbeit nur in wenigen Fällen durchgeführt wurden, kann anhand des jeweiligen klinischen Verlaufes davon ausgegangen werden, dass diese Patienten nicht infolge der hypoxischen Hirnschädigung, sondern aufgrund der Grunderkrankung oder anderer Komplikationen wie Sepsis oder Organversagen verstarben. Eine fehlende adäquate Reaktion während des Diagnostischen Fensters kann somit als geeigneter Parameter für ein ungünstiges Outcome gewertet werden.

Aus den Ergebnissen der Untersuchung lässt sich ableiten, dass das bilaterale Fehlen der Pupillenreaktion ab dem vierten Tag nach eCPR ein ungünstiges Outcome vermuten lässt. Da die Ergebnisse der klinischen Untersuchung jedoch maßgeblich vom Einfluss sedierender Medikamente abhängig sind, kann vereinzelt auch bei Patienten mit günstigem neurologischem Ergebnis ein bilaterales Fehlen der Pupillenreaktion ab dem vierten Tag nach eCPR beobachtet werden (Bender 2018). Gleiches lässt sich in der aktuellen Literatur zur Prognosebeurteilung von Patienten nach konventioneller CPR finden (Greer et al. 2013, Dragancea et al. 2015, Sandroni und Geocadin 2015).

Eine von äußeren Einflüssen wie Sedierung oder medikamentöser Therapie unabhängige Untersuchung ist die zerebrale Bildgebung. In der vorliegenden Arbeit ergab die zerebrale Bildgebung für alle Patienten mit günstigem Outcome einen unauffälligen Befund bzw. ein nur gering ausgeprägtes Hirnödem. Ein unauffälliger Befund schließt ein ungünstiges Outcome jedoch nicht aus. Der Transport von Patienten unter einer laufenden ECMO-Therapie erfordert einen hohen personellen und zeitlichen Aufwand. Daher ist es nicht verwunderlich, dass nur ein Drittel der Patienten der Untersuchung eine zerebrale Bildgebung erhielt. Die Ergebnisse der vorliegenden Analyse sind demnach nur eingeschränkt repräsentativ. Dennoch lassen sich vergleichbare Ergebnisse in aktuellen klinischen Studien zu Patienten nach konventioneller CPR finden (Scheel et al. 2013, Hahn et al. 2014, Ryoo et al. 2015).

Somatosensorisch evozierte Potentiale sind ein etabliertes und gut verfügbares Verfahren der neurologischen Diagnostik. Zur Abschätzung der Schwere einer HIE ist die Beurteilung der kortikalen Komplexe der Medianus-SEP aktuell eines der verlässlichsten Instrumente (Wijdicks et al. 2006, Bender 2018). Die auf Intensivstationen üblicherweise verwendete Dosis an Sedativa und Anästhetika beeinflusst zwar die Amplituden und Latenzen der SEP, führt jedoch nicht zum vollständigen Erlöschen der Potentiale (Koht et al. 1988). Aufgrund deren Unabhängigkeit vom Bewusstseinszustand des Patienten oder verwendeter Medikamente, stellen Medianus-SEP ein besonders geeignetes Verfahren zur Beurteilung der neurologischen Prognose von Patienten nach Reanimation dar.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigen, dass das Fehlen früher kortikaler Komplexe ( $N_{20}$ ) ein geeigneter Parameter für die Vorhersage einer ungünstigen Prognose ist. Bei allen Patienten mit günstigem Outcome, bei denen SEP abgeleitet wurden, fanden sich frühe kortikale Komplexe ( $N_{20}$ ). Hingegen konnten bei nahezu 70 % der Patienten mit ungünstigem Outcome keine  $N_{20}$ -Potentiale nachgewiesen werden. Eine Rückkehr bereits erloschener Komplexe konnte nicht verzeichnet werden. Kortikale Komplexe mittlerer Latenz ( $N_{35}$ ) sind als Prognoseparameter weniger gut geeignet, da sie in beiden Outcome-Gruppen nur in wenigen Fällen nachweisbar waren. Mit Hilfe der SEP-Diagnostik lässt sich lediglich die neurologische Prognose der Patienten abschätzen. Sowohl die zum Herz-Kreislaufstillstand führende Grunderkrankung des Patienten als auch mögliche Komplikationen, die während der intensivmedizinischen Therapie auftreten können, sind neben der zerebralen Hypoxie weitere mögliche Todesursachen nach Reanimation. So ließen sich in der vorliegenden Untersuchung bei fünf reanimierten Patienten, die im Verlauf verstarben, beidseits frühe kortikale Komplexe ( $N_{20}$ ) nachweisen. Eine adäquate Reaktion im Aufwachversuch konnte bei all diesen Patienten beobachtet werden, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass nicht die neurologischen Komplikationen nach CPR zum Versterben führten. Tatsächlich entwickelten zwei dieser Patienten im Verlauf ein Multiorganversagen. Bei einem Verstorbenen verkomplizierte ein septischer Schock den Behandlungsverlauf. Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl, die eine Diagnostik mittels SEP erhielt (22 %), deutlich limitiert. Derzeit existiert keine Literatur zur SEP-Diagnostik bei Patienten unter laufender va-ECMO-Therapie nach CPR. Zahlreiche Studien untersuchen jedoch das Auftreten von SEP-Potentialen bei Patienten nach konventioneller CPR, in denen gezeigt werden konnte, dass das beidseitige Fehlen früher kortikaler Komplexe mit einem schlechten neurologischem Behandlungsergebnis korreliert (Wijdicks et al. 2006, Pfeifer et al. 2013, Dragancea et al. 2015, Endisch et al. 2015).

Die Serum-Konzentration der NSE muss bei Patienten unter einer laufenden ECMO-Therapie kritisch beurteilt werden, da ein Anstieg des Biomarkers nicht ausschließlich durch die Schädigung neuronaler Strukturen, sondern auch durch eine mechanische Schädigung von Erythrozyten und Thrombozyten durch externe Kreislaufunterstützungssysteme bedingt sein kann (siehe Abschnitt 4.3.5; Fogel et al. 1997, Frömke 2003). Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung die Serumkonzentration des freien Hämoglobins (fHb) als Marker einer Hämolyse herangezogen. Die Mittelwerte des fHb aller Patienten liegen innerhalb der ersten fünf Behandlungstage zwischen 17,5 - 20,0 mmol/l und sind somit Zeichen einer

mäßigen Hämolyse. Im betrachteten Zeitraum können keine signifikanten Unterschiede der Serumkonzentrationen des fHb zwischen den beiden Outcome-Gruppen nachgewiesen werden, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass sowohl die Höhe der NSE-Serumkonzentrationen als auch die signifikanten Unterschiede in der NSE-Serumkonzentration zwischen Patienten mit günstigem und ungünstigem Outcome nur in geringem Maße durch Hämolyse verursacht wurde und somit auf das Ausmaß der hypoxisch bedingten globalen Hirnschädigung zurückzuführen sind. Tatsächlich wiesen Patienten mit günstiger neurologischer Prognose bereits ab dem zweiten Tag nach eCPR signifikant niedrigere Serumkonzentrationen der NSE auf. Während bei Patienten mit ungünstigem Outcome bis zum dritten Tag nach eCPR ein Anstieg der NSE-Serumkonzentration zu verzeichnen war, waren die Werte bei Patienten mit günstigem Outcome stets regredient. In der ROC-Analyse wurde für die NSE-Serumkonzentration am zweiten Behandlungstag eine sehr hohe Diskriminierungsfähigkeit ( $AUC = 0,875$ ) und damit die größte AUC im Vergleich zu allen in der Studie betrachteten Parametern verzeichnet. In den folgenden Tagen 3-5 nach eCPR wurde weiterhin mit einer  $AUC > 0,8$  stets eine hohe Aussagekraft zur Differenzierung zwischen günstigem und ungünstigem Outcome registriert. In der gegenwärtigen Literatur existieren nur sehr begrenzte Untersuchungen bezüglich der NSE-Serumkonzentration bei Patienten unter einer ECMO-Therapie. Eine sichere Vorhersage der neurologischen Prognose allein anhand der NSE-Serumkonzentration ist weder bei konventioneller CPR, besonders aber unter Verwendung einer extrakorporalen Kreislaufunterstützung nicht möglich (Bender 2018). Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weisen jedoch darauf hin, dass durch die Beurteilung von Höhe und Verlauf der Serumkonzentration der NSE trotz möglicherweise falsch hoher Werte aufgrund einer Hämolyse eine Prognoseabschätzung möglich ist. Ein weiterer Vorteil liegt in der schnellen und unkomplizierten Verfügbarkeit und Bestimmung des Biomarkers. Derzeit besteht für Reanimierte unter konventioneller CPR kein einheitlicher Grenzwert der NSE-Serumkonzentration, der eine sichere Abschätzung der neurologischen Prognose ermöglicht (Pfeifer et al. 2001, Wijdicks et al. 2006, Bender 2018). Die Bestimmung eines Grenzwertes bei Patienten nach eCPR erscheint demnach ebenso wenig zielführend, insbesondere in Hinblick auf den unbekanntem Faktor der Hämolyse unter der ECMO-Therapie. Die Beobachtung von Verlauf der NSE-Serumkonzentration über einen Zeitraum von 2-5 Tagen nach eCPR scheint eine Abschätzung der Prognose zu ermöglichen.

## 6.2 Reanimationsort

Im Folgenden soll dargestellt werden, ob aus den Unterschieden zwischen prä- und intrahospital reanimierten Patienten mögliche Rückschlüsse auf die Überlebensrate und die Prognose der Reanimierten unter einer Therapie mittels va-ECMO gezogen werden können.

Patienten, die intrahospital reanimiert wurden, sind in der vorliegenden Analyse wie auch in vergleichbaren anderen Studien älter und kränker als prähospital Reanimierte (Jung et al. 2016, Wang et al. 2017, Wengenmayer et al. 2017). Dennoch wird in der aktuellen Literatur ein eindeutiger prognostischer Vorteil für Patienten mit intrahospitalem Herz-Kreislaufstillstand beschrieben (Kagawa et al. 2010, Ahn et al. 2016, Wengenmayer et al. 2017). Sowohl das Alter als auch die Anzahl der Vorerkrankungen scheinen keine eigenständigen Risikofaktoren für ein ungünstiges Outcome zu sein (Haas et al. 2017).

Wesentlich entscheidender für das günstigere Outcome von intrahospital reanimierten Patienten scheint der schnellere Zugang zu erweiterten Therapiemaßnahmen (wie der va-ECMO) zu sein. Auch wenn der Unterschied im Outcome zwischen prä- und intrahospitaler Reanimation in der vorliegenden Untersuchung nicht das Signifikanzniveau erreicht, lässt sich doch anhand der Zahlen eine klare Tendenz zu einem besseren Behandlungsergebnis bei intrahospitaler Reanimation feststellen: Patienten, die intrahospital reanimiert wurden, wiesen eine mehr als doppelt so hohe Überlebensrate auf, als prähospital Reanimierte (17 % vs. 8 %). Dies ist möglicherweise Resultat der signifikant kürzen Latenz zwischen Herz-Kreislaufstillstand und Implantation der va-ECMO bei intrahospital Reanimierten. Diese Zeiten, die bei intrahospitaler Reanimation im UKJ erreicht wurden, gilt es ebenso bei prähospitaler Reanimation anzustreben, um ein besseres Behandlungsergebnis bei eCPR zu erzielen. Dieser klare Trend findet sich in der aktuellen Literatur und fand bereits Eingang in die aktuellen Empfehlungen zur eCPR (Kagawa et al. 2010, Ahn et al. 2016, Haas et al. 2017, Wengenmayer et al. 2017, Michels et al. 2018).

Die signifikant höheren pH-Werte in der initialen arteriellen Blutgasanalyse und die niedrigere Laktat-Serumkonzentrationen in den ersten Behandlungstagen nach eCPR kann möglicherweise auf die kürzere hypoxische Phase und die damit verbundene geringer ausgeprägte metabolische Entgleisung der intrahospital Reanimierten zurückgeführt werden. Auch in den etablierten Prognoseparametern der neurologischen Diagnostik nach CPR zeigten intrahospital Reanimierte bessere Ergebnisse. So wiesen Patienten nach prähospitaler Reanimation signifikant seltener eine adäquate Reaktion während einer Sedierungspause sowie seltener eine regelrechte Pupillenreaktion auf. Die NSE-Serumkonzentrationen lagen bei intrahospitaler Reanimation vom zweiten bis zum vierten Behandlungstag signifikant

unter denen, der Vergleichsgruppe. Diese Ergebnisse könnten Ausdruck der höheren Überlebensrate und der geringeren Ausprägung von Schock, metabolischer Entgleisung und Organversagen in der Gruppe der intrahospital Reanimierten sein.

Aufgrund dieser Resultate kann der These von Wang et al. (2017) zugestimmt werden, dass der Reanimationsort als solches nur einen begrenzten Einfluss auf das Outcome Reanimierter hat. Viel entscheidender scheint der mit dem Reanimationsort assoziierte Zeitfaktor zu sein. Eine möglichst kurze Reanimationsdauer, die zeitnahe Implantation der va-ECMO bei primär erfolgloser Reanimation (< 60 min) und damit die schnelle Wiederherstellung der Zirkulation verkürzen die Ischämiephase, wodurch das Ausmaß einer HIE und eines Postreanimationssyndroms reduziert werden kann (Nolan et al. 2008, Wengenmayer et al. 2017).

### 6.3 Komplikationen

Ein Herz-Kreislaufstillstand führt zu einer Minderdurchblutung des gesamten Organismus und löst regelhaft inflammatorische Prozesse aus (Schneider et al. 2012). Eine extrakorporale Kreislaufunterstützung ist eine invasive Behandlungsoption im Sinne einer Ultima ratio Therapie für Patienten mit einem zu erwartenden sehr hohen Mortalitätsrisiko (ELSO 2017). Die Invasivität dieses Therapieverfahrens und die Tatsache, dass die Implantation in der Regel unter Notfallbedingungen stattfindet, lässt zwangsläufig eine gewisse Komplikationsrate bei Patienten unter einer ECMO-Therapie erwarten.

Bei nahezu allen Reanimierten wurden transfusionsbedürftige Blutungen, in aller Regel aus den Punktionsstellen der Gefäßkanülen, beobachtet. Ähnliches beschrieben Dennis et al. (2016), in deren Analyse 76 % der Patienten eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erhielt. Wie auch in der Population von Haas et al. (2017) waren im betrachteten Patientenkollektiv die Mehrzahl der hämorrhagischen Komplikationen durch eine Blutung an der Kanülierungsstelle bedingt. Ein Einfluss auf das neurologische Ergebnis der Reanimierten konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dennoch erhielten Patienten mit ungünstigem neurologischen Ergebnis häufiger eine Substitution der Plasmaderivate PPSB und/ oder FFP.

Sowohl ein Herz-Kreislaufstillstand als auch die folgende Therapie mittels extrakorporaler Zirkulation lösen pathophysiologische Prozesse wie Durchblutungsstörungen oder inflammatorische Geschehen aus, die letztlich zu multiplen Organversagen führen können (Schneider et al. 2012, Solf und Gansera 2012, Sedlacek und Karges 2018). In der betrachteten Patientengruppe entwickelte etwa die Hälfte aller Reanimierten ein



Organversagen, was signifikant häufiger bei Patienten mit ungünstigem Outcome auftrat. Die Metaanalyse von Zangrillo et al. (2013) unterstreicht diese Ergebnisse. Bei etwa 50 % der Patienten, die aufgrund verschiedener Indikationen eine ECMO-Therapie erhielten, war ein Nierenversagen nachweisbar. Ein Leberversagen entwickelten 16 % der Probanden. In den Studien von Dennis et al. (2016) und Haas et al. (2017) erlitten jeweils etwa 30 % der Reanimierten unter einer ECMO-Therapie ein Nierenversagen. Dies lässt den Schluss zu, dass eine Organdysfunktion eine sehr häufige Komplikation Reanimierter unter einer ECMO-Therapie ist und daher eine häufige Ursache für das Versterben im Verlauf der Intensivtherapie darstellt.

Organdysfunktionen treten häufig infolge einer Sepsis auf (Hafer und Kielstein 2015). Durch die extrakorporal gelegenen Systemteile ist das Risiko einer Infektion unter einer ECMO-Therapie besonders erhöht (Solf und Gansera 2012). In unserem Patientenkollektiv trat ein infektiöses Geschehen verschiedener Genese mit knapp 70 % sehr häufig auf, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen den Outcome-Gruppen nachweisbar war. Eine Erklärung für das Auftreten von Infektionen in der vorliegenden Analyse könnte in der Therapiedauer mittels va-ECMO liegen. Über 90 % der Reanimierten, die länger als 72 Stunden mittels va-ECMO behandelt wurden, entwickelten infektiöse Komplikationen. Diese Komplikation trat damit signifikant häufiger auf, als bei einer Therapiedauer unter 72 Stunden.

## Stärken und Limitationen der Studie

Es wurde eine vergleichsweise große Patientengruppe einer Universitätsklinik über einen langen Zeitraum von 13 Jahren untersucht. Die breiten und im Verlauf der Jahre auch modifizierten Einschlusskriterien in dieser Untersuchung spiegeln die tägliche Routine und das übliche Patientengut eines Krankenhauses der Maximalversorgung wider. Erfasst und analysiert wurde ein breites Spektrum an Therapiedaten, Laborparametern und Befunden der neurologischen Diagnostik, was eine umfassende Beurteilung der Patienten unter einer va-ECMO-Therapie erlaubt und Rückschlüsse auf das Outcome der Reanimierten ermöglicht. Anhand der Ergebnisse der ROC-Analyse konnten einige Parameter mit signifikanten Ergebnissen in deren Aussagekraft für Überleben und neurologische Prognose verglichen werden. Über den maximalen Wert des Youden-Index konnten Grenzwerte für die betrachteten Outcome-Gruppen ermittelt werden. Limitiert wird die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse insbesondere durch das retrospektive Studiendesign. Dementsprechend wurde kein standardisiertes Studienprotokoll angewandt, wodurch für einige Parameter wie z.B. die SEP oder die Befunde der zerebralen Bildgebung nur eine geringe Anzahl an Daten vorlag. Die Ergebnisse der Studie sind damit eingeschränkt repräsentativ.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Überlebensrate und das neurologische Outcome des untersuchten Patientenguts nach eCPR sind im Vergleich zu aktuellen Studien der letzten Jahre schlechter, wobei die Vergleichbarkeit der Daten aufgrund sehr unterschiedlicher Patientenpopulationen schwierig ist. Eine Verbesserung der Überlebensrate und des Outcomes könnte durch eine strengere Indikationsstellung zur va-ECMO-Therapie bei primär erfolgloser Reanimation, wie beispielsweise einen defibrillierbaren Rhythmus im initialen EKG, erreicht werden. Vordergründiges Ziel sollte jedoch insbesondere die frühzeitige Implantation der va-ECMO < 60 min nach Beginn des Herz-Kreislaufstillstandes sein. Dabei bietet v.a. die eCPR bei prähospital Reanimierten ein großes Potential zur Verbesserung des Behandlungsergebnisses. Eine frühzeitige Information des Herzkatheterlabors, ein früherer Transport des Reanimierten unter Fortsetzung der mechanischen CPR oder der Einsatz der va-ECMO bereits während des Transports wären Möglichkeiten zur Optimierung des Behandlungsergebnisses. Die höhere Überlebensrate bei intrahospitaler Reanimation ist möglicherweise Ausdruck der schnelleren Verfügbarkeit der ECMO-Therapie und spiegelt sich somit in einer geringer ausgeprägten metabolischen Entgleisung und den besseren Ergebnissen im Rahmen der neurologischen Diagnostik wider.

Die Serum-Laktatkonzentration und der pH-Wert sind schnell verfügbare Marker, die bereits frühzeitig, d.h. unter Umständen noch vor Beginn der ECMO-Therapie, das Outcome der Patienten anzeigen können. Deren Bedeutung wurde bereits in zahlreichen Beobachtungsstudien herausgestellt und fand Eingang in die aktuellen Empfehlungen zur eCPR (Michels et al. 2018). Die auf der Intensivstation üblicherweise genutzten Scoring-Systeme SAPS II, APACHE II-Score und die GCS können zur Verlaufsbeurteilung, ab dem dritten Tag nach eCPR, herangezogen werden, sind jedoch nicht ausreichend geeignet zur Beurteilung der individuellen neurologischen Prognose.

Hinsichtlich der etablierten Prognoseparameter, die bei Patienten nach konventioneller Reanimation zur Beurteilung des neurologischen Outcomes eingesetzt werden, existiert bislang keine ausreichende Literatur, die deren Eignung für Patienten nach eCPR untersucht. Das Fehlen früher kortikaler Komplexe (N<sub>20</sub>) in der SEP-Diagnostik, das Fehlen einer adäquaten Reaktion während der Sedierungspause und ein generalisiertes Hirnödem in der zerebralen Bildgebung sind geeignete Parameter zur Vorhersage einer ungünstigen Prognose nach eCPR. Insbesondere die Höhe und der Verlauf der NSE-Serumkonzentration ab dem zweiten Tag nach eCPR wiesen eine hohe Diskriminierungsfähigkeit zwischen günstigem und

ungünstigem Outcome auf und sollten unter Berücksichtigung einer möglichen Hämolyse unter der ECMO-Therapie in die Prognosebeurteilung einbezogen werden.

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ohne einheitliches Studienprotokoll sind die Ergebnisse der Studie in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Entscheidend bleibt analog zu Patienten nach konventioneller CPR die multimodale Erstellung der individuellen neurologischen Prognose.

Die Zusammenschau mehrerer klinischer und paraklinischer Befunde ist für eine Erstellung der neurologischen Prognose erforderlich.

Die Therapiedauer mittels va-ECMO hatte keinen Einfluss auf die Überlebensrate oder das neurologische Outcome der Patienten, war jedoch mit einem gehäuften Auftreten von Infektionen verbunden.

## Literatur- und Quellenverzeichnis

- Ahn C, Kim W, Cho Y, Choi KS, Jang BH, Lim TH. 2016. Efficacy of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation compared to conventional cardiopulmonary resuscitation for adult cardiac arrest patients: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*.
- Ammermann H, Kassubek J, Lotze M, Gut E, Kaps M, Schmidt J, Rodden FA, Grodd W. 2007. MRI brain lesion patterns in patients in anoxia-induced vegetative state. *Journal of the Neurological Sciences*.
- 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. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*.
- Bender A. 2018. Hypoxisch-ischämische Enzephalopathie (HIE) im Erwachsenenalter [. DGN Leitlinie.
- Boettcher W, Merkle F, Weitkemper HH. 2003. History of extracorporeal circulation: the invention and modification of blood pumps. *J Extra Corpor Technol*.
- Bone RC. 1995. Sepsis, Sepsis Syndrome, and the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS): Gulliver in Laputa. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.
- Braune S, Sieweke A, Jarczak D, Kluge S. 2017. Extrakorporale Verfahren zur Lungenunterstützung. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 426–436.
- Brunnberg S, Brentrup A, Fiedler B. 2012. Das Schädel-Hirn-Trauma bei Kindern. *Intensivmedizin up2date*, 269–285.
- Bundesamt S. 2017. Todesursachen in Deutschland 2015 - Fachserie 12, Reihe 4.
- Chalkias A, Xanthos T. 2012. Post-cardiac arrest brain injury: Pathophysiology and treatment. *Journal of the Neurological Sciences*.
- Chang CH, Chen HC, Caffrey JL, Hsu J, Lin JW, Lai MS, Chen YS. 2016. Survival analysis after extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adults. *Circulation*.
- Choi D, Kim Y, Ryoo S, Sohn C, Ahn S, Seo D, Lim J, Kim W. 2016. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation among patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clinical and Experimental Emergency Medicine*, 132–138.
- Chu NS, Squires KC, Starr A. 1978. Auditory Brain Stem Potentials in Chronic Alcohol Intoxication and Alcohol Withdrawal. *Archives of Neurology*.
- D'Arrigo S, Cacciola S, Dennis M, Jung C, Kagawa E, Antonelli M, Sandroni C. 2017.

Predictors of favourable outcome after in-hospital cardiac arrest treated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A systematic review and meta-analysis. Resuscitation.

Dennis M, McCanny P, D'Souza M, Forrest P, Burns B, Lowe DA, Gattas D, Scott S, Bannon P, Granger E, et al. 2016. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest: A multicentre experience. *International Journal of Cardiology*.

Dragancea I, Horn J, Kuiper M, Friberg H, Ullen S, Wetterslev J, Cranshaw J, Hassager C, Nielsen N. 2015. Neurological prognostication after cardiac arrest and targeted temperature management 33degreeC versus 36degreeC: Results from a randomised controlled clinical trial. Resuscitation.

Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P, BRCTI Study Group. 1994. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. *The Lancet*.

ELSO. 2017. General Guidelines for all ECLS Cases August, 2017. ELSO Guideline.

Endisch C, Storm C, Ploner CJ, Leithner C. 2015. Amplitudes of SSEP and outcome in cardiac arrest survivors: A prospective cohort study. *Neurology*.

Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, Buggle F, Mathias D, Hacke W. 1997. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Critical Care Medicine*.

Frömke J. 2003. Kardiopulmonaler Bypass. In: Frömke J, Hrsg. Standardoperationen in der Herzchirurgie. 117–136, Steinkopff Verlag Darmstadt;

Fujioka M, Okuchi K, Sakaki T, Hiramatsu KI, Miyamoto S, Iwasaki S. 1994. Specific changes in human brain following reperfusion after cardiac arrest. *Stroke*.

Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. 1993. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*.

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. *Annals of Thoracic Surgery*.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, et al. 2013. Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. *Circulation*.

Gräsner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Böttiger BW, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland IBM, Ortiz FR, Maurer H, et al. 2016. EuReCa ONE—27 Nations, ONE

- Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation*.
- Greer DM, Yang J, Scripko PD, Sims JR, Cash S, Wu O, Hafler JP, Schoenfeld DA, Furie KL. 2013. Clinical examination for prognostication in comatose cardiac arrest patients. *Resuscitation*.
- Haas NL, Coute RA, Hsu CH, Cranford JA, Neumar RW. 2017. Descriptive analysis of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest-An ELSO registry study. *Resuscitation*.
- Hafer C, Kielstein JT. 2015. Akute Nierenschädigung. *Intensivmedizin up2date*, 11:229–245.
- Hahn DK, Geocadin RG, Greer DM. 2014. Quality of evidence in studies evaluating neuroimaging for neurologic prognostication in adult patients resuscitated from cardiac arrest. *Resuscitation*.
- Herold G. 2015. *Innere Medizin 2015*. *Innere Medizin 2015*.
- Holzer M, Sterz F, (HACA) TH after CASG. 2002. Mild Therapeutic Hypothermia to Improve the Neurologic Outcome after Cardiac Arrest. *New England Journal of Medicine*, 346:549–556.
- Hutin A, Abu-Habsa M, Burns B, Bernard S, Bellezzo J, Shinar Z, Torres EC, Gueugniaud P-Y, Carli P, Lamhaut L. 2018. Early ECPR for out-of-hospital cardiac arrest: Best practice in 2018. *Resuscitation*.
- Inamasu J, Miyatake S, Suzuki M, Nakatsukasa M, Tomioka H, Honda M, Kase K, Kobayashi K. 2010. Early CT signs in out-of-hospital cardiac arrest survivors: Temporal profile and prognostic significance. *Resuscitation*.
- Jennett B, Bond M. 1975. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE. A Practical Scale. *The Lancet*.
- Jung C, Janssen K, Kaluza M, Fuernau G, Poerner TC, Fritzenwanger M, Pfeifer R, Thiele H, Figulla HR. 2016. Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical Research in Cardiology*.
- Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Ishihara M, Shimatani Y, Kurisu S, Nakama Y, Dai K, Takayuki O, Ikenaga H, et al. 2010. Assessment of outcomes and differences between in- and out-of-hospital cardiac arrest patients treated with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support. *Resuscitation*.
- Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. 1994. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS. *The New England journal of medicine*.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. 1981. APACHE-acute

- physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Critical care medicine*.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. 1985. APACHE II: A severity of disease classification system. *Critical Care Medicine*.
- Koenig MA. 2014. Brain resuscitation and prognosis after cardiac arrest. *Critical Care Clinics*.
- Kofler M. 2017. Evozierte Potentiale. In: Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FXG, Hrsg. *Neurologie compact*. 777–788, Thieme;
- Koht A, Schutz W, Schmidt G, Schramm J, Watanabe E. 1988. Effects of etomidate, midazolam, and thiopental on median nerve somatosensory evoked potentials and the additive effects of fentanyl and nitrous oxide. *Anesthesia and Analgesia*.
- Kuroki N, Abe D, Iwama T, Suzuki K, Sugiyama K, Akashi A, Hamabe Y, Aonuma K, Sato A. 2017. Association between delay to coronary reperfusion and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*.
- Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagrón C, Vivien B, Spaulding C, An K, et al. 2013. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation*.
- Laver S, Farrow C, Turner D, Nolan J. 2004. Mode of death after admission to an intensive care unit following cardiac arrest. *Intensive Care Medicine*.
- Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, Dohmen C, Böttiger BW, Bauersachs J, Markewitz A, Bauer A, Gräsner J-T, Pfister R, et al. 2018. Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR). *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*.
- Momiyama Y, Yamada W, Miyata K, Miura K, Fukuda T, Fuse J, Kikuno T. 2017. Prognostic values of blood pH and lactate levels in patients resuscitated from out of hospital cardiac arrest. *Acute Medicine & Surgery*.
- Negovsky VA. 1988. Postresuscitation disease. *Critical Care Medicine*.
- Nielsen N, Wetterslev J, Cronberg T, Erlinge D, Gasche Y, Hassager C, Horn J, Hovdenes J, Kjaergaard J, Kuiper M, et al. 2013. Targeted temperature management at 33 degree C versus 36 degree C after cardiac arrest. The TTM trial. *New England Journal of Medicine*.
- Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Böttiger BW, Callaway C, Clark RSB,



- Geocadin RG, Jauch EC, et al. 2008. Post-cardiac arrest syndrome: Epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. *Resuscitation*.
- Nolan JP, Soar J, Zideman DA, Biarent D, Bossaert LL, Deakin C, Koster RW, Wyllie J, Böttiger B. 2010. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1. Executive summary. *Resuscitation*.
- Nolan JP, Soar J, Cariou A, Cronberg T, Moulaert VRM, Deakin C, Böttiger BW, Friberg H, Sunde K, Sandroni C. 2015. Postreanimationsbehandlung Kapitel 5 der Leitlinien zur Reanimation 2015 des European Resuscitation Council. *Notfall und Rettungsmedizin* 2015, 904–931.
- Peigh G, Cavarocchi N, Keith SW, Hirose H. 2015. Simple new risk score model for adult cardiac extracorporeal membrane oxygenation: Simple cardiac ECMO score. *Journal of Surgical Research*.
- Pfeifer R, Reinecker B, Wiederhold C, Börner A, Liepert H, Brandstädt B, Thiele R, Figulla HR. 2001. Individuelle Prognose nach kardiopulmonaler Reanimation - Ist eine frühe Vorhersage möglich? *Intensivmedizin und Notfallmedizin*.
- Pfeifer R, Weitzel S, Günther A, Berrouscho J, Fischer M, Isenmann S, Figulla HR. 2013. Investigation of the inter-observer variability effect on the prognostic value of somatosensory evoked potentials of the median nerve (SSEP) in cardiac arrest survivors using an SSEP classification. *Resuscitation*.
- Powers WJ, Grubb RL, Darriet D, Raichle ME. 1985. Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*.
- Rastan AJ, Doll N. 2003. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO/ ECLS - Kardiale Indikationen). Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. 11–25.
- Richardson A (Sacha) C, Schmidt M, Bailey M, Pellegrino VA, Rycus PT, Pilcher D V. 2017. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation*.
- Rogove HJ, Safar P, Sutton-Tyrrell K, Abramson NS. 1995. Old age does not negate good cerebral outcome after cardiopulmonary resuscitation: Analyses from the brain resuscitation clinical trials. *Critical Care Medicine*.
- Ryoo SM, Jeon SB, Sohn CH, Ahn S, Han C, Lee BK, Lee DH, Kim SH, Donnino MW, Kim WY. 2015. Predicting outcome with diffusion-weighted imaging in cardiac arrest patients receiving hypothermia therapy: Multicenter retrospective cohort study. *Critical*

Care Medicine.

- Safar P, Behringer W. 2003. Brain resuscitation after cardiac arrest. In: AJ L, A G, WA. F, Saunders W, Hrsg. Textbook of Neurointensiv Care. 457–498.
- Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T, Kokubu N, et al. 2014. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: A prospective observational study. Resuscitation.
- Sandroni C, Geocadin RG. 2015. Neurological prognostication after cardiac arrest. Current Opinion in Critical Care.
- Scheel M, Storm C, Gentsch A, Nee J, Luckenbach F, Ploner CJ, Leithner C. 2013. The prognostic value of gray-white-matter ratio in cardiac arrest patients treated with hypothermia. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.
- Schneider A, Albertsmeier M, Böttiger BW, Teschendorf P. 2012. Postreanimationssyndrom - Rolle der Entzündung nach Herz-Kreislaufstillstand. Der Anaesthesist, 424–436.
- Schulte HD, Güttler J. 1991. Grundlagen und Durchführung der extrakorporalen Zirkulation beim Erwachsenen - Das Düsseldorfer Verfahren. Extrakorporale Zirkulation Heute. 37–54.
- Schwarz B, Mair P, Margreiter J, Pomaroli A, Hoermann C, Bonatti J, Lindner KH. 2003. Experience with percutaneous venoarterial cardiopulmonary bypass for emergency circulatory support. Critical Care Medicine.
- Sedlacek H-H, Karges HE. 2018. Multiples Organversagen.
- Seewald S, Brenner S, Fischer M, Gräsner J-T, Bohn A, Wnent J, Jakisch B, Jantzen T. 2018. Innerklinische Reanimation 2017 des Deutschen Reanimationsregisters.
- Shinozaki K, Oda S, Sadahiro T, Nakamura M, Hirayama Y, Watanabe E, Tateishi Y, Nakanishi K, Kitamura N, Sato Y, et al. 2011. Blood ammonia and lactate levels on hospital arrival as a predictive biomarker in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Resuscitation.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J-D, Coopersmith CM, et al. 2016. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)\*\*\*\*\*. Jama.
- Solf M, Gansera LS. 2012. Maschinelle Unterstützung des Herzens. In: Solf M, Gansera LS, Hrsg. Herzchirurgie Basics. 46–49, Urban & Fisher;
- Stöhr M. 2005. Somatosensible Reizantworten von Nerven, Rückenmark und Gehirn (SEP). Evozierte Potentiale SEP - VEP - AEP - EKP - MEP. 22–228, Stöhr, M. Dichgans, J.

- Büttner, U. Hess, C.W.;
- Stöhr M, Buettner UW, Hess CW. 2005. Evozierte Potenziale SEP – VEP – AEP – EKP – MEP.
- Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Sheldrake J, Hockings L, Shaw J, Duffy SJ, Burrell A, et al. 2015. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation*.
- Tanaka E, Yamamoto S, Kudo Y, Mihara S, Higashi H. 1997. Mechanisms Underlying the Rapid Depolarization Produced by Deprivation of Oxygen and Glucose in Rat Hippocampal CA1 Neurons In Vitro. *Journal of Neurophysiology*.
- Teasdale G, Jennett B. 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet*.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. 1996. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine*.
- Wang G, Chen X, Qiao L, Mei Y, Lv J, Huang X, Shen B, Zhang J. 2017. Comparison of extracorporeal and conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis of 2 260 patients with cardiac arrest. *World Journal of Emergency Medicine*.
- Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, Biever P, Bode C, Duerschmied D, Staudacher DL. 2017. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Critical Care*.
- Wengenmayer T, Duerschmied D, Graf E, Chiabudini M, Benk C, Mühlshlegel S, Philipp A, Lubnow M, Bode C, Staudacher DL. 2018. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*.
- Wijdicks EFM, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. 2006. Practice parameter: Prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*.
- Wnent J, Gräsner J-T, Seewald S, Brenner S, Bohn A, Jantzen T, Fischer M, Jakisch B. 2018. *Außerklinische Reanimation 2017 des Deutschen Reanimationsregisters*.
- Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. 2013. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care and Resuscitation*.

## Anhang

### Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Datenerfassungsprotokoll für alle Patienten .....	23
Tabelle 2: Glasgow Coma Scale (GCS) nach Teasdale und Jennett.....	25
Tabelle 3: Glasgow Outcome Scale (GOS) und Gruppierung nach neurologischem Ergebnis	32
Tabelle 4: Demographische, reanimationsassoziierte Parameter und Therapiedaten nach eCPR .....	33
Tabelle 5: Ergebnisse der ROC-Analyse für die Reanimationsdauer und die Latenz zwischen Beginn des Herz-Kreislaufstillstands bis zur Implantation der va-ECMO .....	34
Tabelle 6: Ergebnisse der ROC-Analyse für die Serum-Laktatkonzentration .....	38
Tabelle 7: Ergebnisse der ROC-Analyse für die GCS .....	40
Tabelle 8: Ergebnisse der ROC-Analyse für den APACHE II Score .....	41
Tabelle 9: Ergebnisse der ROC-Analyse für den SAPS II.....	43
Tabelle 10: Prüfung der Wachheit mittels sogenanntem "diagnostischen Fenster" nach eCPR .....	43
Tabelle 11: Ergebnisse der zerebralen Bildgebung nach eCPR .....	44
Tabelle 12: Ergebnisse der ROC-Analyse der NSE-Serumkonzentration .....	45
Tabelle 13: Auftreten von Potentialen nach beidseitiger Ableitung von Medianus-SEP .....	46
Tabelle 14: Demographische, reanimationsassoziierte Parameter und Therapiedaten nach eCPR.....	47
Tabelle 15: Prüfung der Wachheit mittels sogenanntem "diagnostischen Fenster" nach eCPR .....	51
Tabelle 16: Ergebnisse der zerebralen Bildgebung nach eCPR .....	52
Tabelle 17: Auftreten von Potentialen nach beidseitiger Ableitung von Medianus-SEP .....	53

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau und Funktionsweise der venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung (Braune et al. 2017) .....	11
Abbildung 2: Anzahl der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimationen im zeitlichen Verlauf (Richardson et al. 2017).....	13
Abbildung 3: Entscheidungskriterien bezüglich einer extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation nach Michels et al. (2018).....	14
Abbildung 4: Algorithmus zur Erstellung der neurologischen Prognose (Nolan et al. 2015) .	19
Abbildung 5: Stimulation des Nervus medianus mit Ableitung der Reizantworten über dem Erb-Punkt, der Nackenpartie (an den Dornfortsätzen von C2 und C7) und über der Kopfhaut (Ableitungspunkte C3`und C4` sowie Fz = Referenz) (nach Stöhr 2005).....	29
Abbildung 6: Potentiale nach Stimulation des Nervus medianus (Stöhr 2005).....	30
Abbildung 7: Entwöhnungsrate vier Wochen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	35
Abbildung 8: Neurologisches Outcome vier Wochen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Scale.....	36
Abbildung 9: Mittlerer Serum pH-Wert nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	37
Abbildung 10: Mittlere Serum-Laktatkonzentrationen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Score,* = signifikanter Unterschied.....	38
Abbildung 11: Mittlerer Wert der Glasgow Coma Scale nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, GOS: Glasgow Outcome Scale, * = signifikanter Unterschied .....	39
Abbildung 12: Mittlerer Wert im APACHE II-Score nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	41
Abbildung 13: Mittlerer Wert im SAPS II Score nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation GOS: Glasgow Outcome Scale, SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II, * = signifikanter Unterschied .....	42
Abbildung 14: Mittlere NSE-Serumkonzentration nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	45
Abbildung 15: Entwöhnungsrate von 103 Reanimierten nach Therapie mit einer va-ECMO	48
Abbildung 16: Neurologisches Outcome und Überlebensrate vier Wochen nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	49

Abbildung 17: Mittlerer Serum-pH-Wert nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	50
Abbildung 18: Mittlere Serum-Laktatkonzentration nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation, * = signifikanter Unterschied.....	50
Abbildung 19: Mittlere NSE-Serumkonzentration nach extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation .....	52

## Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II)

nach Gall et al. 1993

Es fließen die jeweils schlechtesten Werte in einem Zeitraum von 24 Stunden ein.

	abnormal niedrige Werte					abnormal hohe Werte				
Alter (Jahre)					< 40	40-59 7	60-69 12	70-74 15	75-79 16	≥ 80 18
Herzfrequenz/ min		< 40 11	40-69 2	70-119		120-159 4	≥ 160 7			
systolischer Blutdruck (mmHg)		< 70 13	70-99 5	100-199		≥ 200 2				
Temperatur (°C)					< 39	≥ 39 3				
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <sup>1</sup>		<100 11	100-199 9	≥ 200 6						
Urinausscheidung (l/d)		< 0,5 11	0,5-0,99 4	≥ 1,0						
Harnstoff (mg/dl) oder Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)				< 60		60-179	≥ 180			
				< 28		28-83 6	≥ 84 10			
Leukozyten (10 <sup>3</sup> / mm <sup>3</sup> )			< 1,0 12	1,0-19,9		≥ 20 3				
Kalium (mmol/l)			< 3 3	3-4,9		≥ 5 3				
Natrium (mmol/l)			< 125 5	125-144		≥ 145 1				
Serum-Bikarbonat (mEq/l)		< 15 6	15-19 3	≥ 20						
Bilirubin (md/dl)				< 4,0		4-5,9 4	≥ 6 9			
Glasgow Coma Scale <sup>2</sup>	< 6 26	6-8 13	9-10 7	11-13 5	14-15					
Vorerkrankungen						metastasierendes Karzinom 9	maligne hämatologische Erkrankung 10			AIDS 17
Zuweisung zu ITS					elektiv chirurgisch	medizinisch ohne OP 6	ungeplant chirurgisch 8			

ITS: Intensivstation; FiO<sub>2</sub>: inspiratorische Sauerstofffraktion; PaO<sub>2</sub>: arterieller Sauerstoffpartialdruck

<sup>1</sup> nur bei Beatmung oder Pulmonalkatheter

<sup>2</sup> vor Sedierung

### Auswertung

Punktzahl	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Todesrate	1,0 %	3,7 %	10,6 %	24,7 %	46,1 %	68,1 %	83,8 %	92,5 %	96,7 %	98,5 %

## Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II-Score (APACHE II-Score)

nach Knaus et al. 1981, 1985

APACHE II-Score = Acute Physiology Score + Age Points + Chronic Health Points

### Acute Physiology Score

ausschlaggebend ist der schlechteste Wert innerhalb von 24 Stunden

	Abweichung nach oben				0	Abweichung nach unten			
	+ 4	+ 3	+ 2	+ 1		+ 1	+ 2	+ 3	+ 4
Temperatur rektal (°C)	≥ 41	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9
MAP (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		≤ 49
HF/ min	≥ 180	140-179	110-139		<b>70-109</b>		55-69	40-54	≤ 39
AF/ min	≥ 50	35-49		25-34	<b>12-24</b>	61-70	6-9		≤ 5
Oxygenierung <sup>1</sup>	≥ 500	350-499	200-349		<b>&lt; 200</b>				
					<b>&gt; 70</b>			55-60	< 55
pH arteriell	≥ 7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	≤ 7,15
Natrium (mmol/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>	3-3,4	120-129	111-119	≤ 110
Kalium (mmol/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>		2,5-2,9		≤ 2,5
Kreatinin <sup>2</sup> (mg/ dl)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hämatokrit (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		≤ 20
Leukozyten (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥ 40		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		≤ 1
Glasgow Coma Scale	Punkte = 15 – aktueller Glasgow Coma Score								

AF: Atemfrequenz, HF: Herzfrequenz, MAP: mittlerer arterieller Druck

<sup>1</sup> 1. Zeile: Bei inspiratorischer Sauerstofffraktion ≥ 0,5 wird die Alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz (AaDO<sub>2</sub>) berücksichtigt: AaDO<sub>2</sub> (mmHg) = alveolärer - arterieller Sauerstoffpartialdruck oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt.

2. Zeile: Bei inspiratorischer Sauerstofffraktion < 0,5 wird der arterielle Sauerstoffdruck berücksichtigt (paO<sub>2</sub> mmHg).

<sup>2</sup> Bei einem akuten Nierenversagen werden die Punkte verdoppelt.

### Age Points

<b>Alter</b>	≤ 44	45-54	55-64	65-74	≥ 75
<b>Punkte</b>	0	2	3	5	6



## Chronic Health Points

	Organinsuffizienz oder Immunschwäche in der Anamnese *	Punkte
nicht operiert	ja	+ 5
	nein	+ 0
postoperativ nach Notfall-Operation	ja	+ 5
	nein	+ 0
postoperativ nach Elektiv-Operation	ja	+ 2
	nein	+ 0

\* Organinsuffizienz oder Immunschwäche liegt vor, sobald  $\geq 1$  der folgenden Kriterien zutrifft:

- durch Biopsie gesicherte Zirrhose und festgestellter portaler Hochdruck
- von einem portalen Hochdruck ausgegangene, obere gastrointestinale Blutung in der Anamnese
- Episoden mit hepatischer Insuffizienz oder hepatischer Enzephalopathie/ Koma in der Anamnese
- New York Health Association (NYHA) Class IV
- Chronische restriktive, obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankung, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergeht (z.B. Unfähigkeit Haushalt zu führen)
- bekannte chronische Hypoxie, Hyperkapnie, sekundäre Polyzystämie, schwere pulmonale Hypertension ( $> 40$  mmHg) oder Abhängigkeit von Beatmung
- chronische Dialyse
- Therapie, die die Abwehrkraft gegen Infektionen schwächt, wie Immunsuppression, Chemotherapie, Bestrahlung, langfristige oder hochdosierte Steroide
- Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen, wie Leukämie, Lymphome etc.

## Auswertung:

<b>Punktzahl</b>	0 – 4	5 – 9	10 – 14	15 – 19	20 – 24	25 – 29	30 – 34	> 34
<b>Todesrate</b>	≈ 4 %	≈ 8 %	≈ 15 %	≈ 25 %	≈ 40 %	≈ 55 %	≈ 75 %	85 %

## Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

nach Bone (1995)

Für die Diagnosestellung müssen mindestens zwei der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Körpertemperatur  $< 36^{\circ}\text{C}$  oder  $> 38^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$
- Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Blutbild:
  - o Leukozytenzahl  $> 12\,000/\text{mm}^3$  oder  $< 4\,000/\text{mm}^3$
  - o  $> 10\%$  unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

Gemäß der ACCP/ SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien von 2016 wird die Sepsis als eine lebensbedrohliche Organdysfunktion in Folge einer fehlregulierten Immunantwort bei einer mutmaßlichen Infektion definiert. Ein Organversagen ist dabei durch den Anstieg des SOFA-Scores um  $\geq 2$  Punkte gekennzeichnet (Singer et al. 2016).

## *Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)*

nach Vincent et al. 1996

Erhoben werden die schlechtesten Werte innerhalb von 24 Stunden.

Organsystem	Parameter	Punkte			
		1	2	3	4
Lunge	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mmHg)	$< 400$	$< 300$	$< 200^1$	$< 100^1$
Niere	Kreatinin (mg/dl) oder Ausfuhrmenge (ml/d)	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 $< 500$	$\geq 5,0$ $< 200$
Leber	Bilirubin (mg/dl)	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	$\geq 12,0$
Herz/ Kreislauf	Blutdruck (mmHg) und Katecholamine	MAP $< 70$	niedrige Katechol. <sup>2</sup>	mittlere Katechol. <sup>2</sup>	hohe Katechol. <sup>2</sup>
Blut	Thrombozyten ( $10^3/\text{mm}^3$ )	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
ZNS	Glasgow Coma Scale	14-13	12-10	9-6	$< 6$

$\text{FiO}_2$ : inspiratorische Sauerstofffraktion; MAP: mittlerer arterieller Druck;  $\text{PaO}_2$ : arterieller Sauerstoffpartialdruck

<sup>1</sup> mit Beatmung

<sup>2</sup> Katecholaminindosis gering = Dopamin  $\leq 5$  oder Dobutamin jeder Dosis für mindestens eine Stunde

mittel = Dopamin  $> 5$  oder Adrenalin/ Noradrenalin  $\leq 0,1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$

hoch = Dopamin  $> 15$  oder Adrenalin/ Noradrenalin  $> 0,1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Herr PD Dr. med. Rüdiger Pfeifer, Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Zwickau, den 08.01.2020

## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn PD Dr. med. R. Pfeifer für die Bereitstellung und freundliche Überlassung des Themas, welches mir einen Einblick in die internistische Intensivtherapie ermöglichte. Zudem möchte ich mich für die Betreuung und Unterstützung während der Datenerhebung und der Erstellung des Manuskripts bedanken.

Für die Bereitstellung von Patientenakten und Befunden danke ich dem Pflegepersonal der internistischen Intensivstation und allen beteiligten Mitarbeitern des Universitätsklinikums Jena.

Für die statistische Beratung danke ich herzlichst Frau Dr.-Ing. Heike Hoyer, die mir schnell und unkompliziert meine Fragen beantwortete.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinen Schwestern und meinem Partner für deren Rückhalt und Unterstützung während meines Studiums und darüber hinaus.