

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Laktatkonzentration und –konzentrationsverlauf aus Vollblut im Vergleich von
überlebenden und verstorbenen Patienten mit Extracorporeal Life Support (ECLS)
auf einer kardiochirurgischen Intensivstation

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Sascha Andreas Kölm
aus Recklinghausen

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. rer. physiol. H. Schild

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. M. Bodenstein

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. G. D. Dürr

Tag der Promotion: 14. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Überblick.....	1
1.2 Ziel der Dissertation	2
2 Theoretischer Hintergrund.....	4
2.1 Extracorporeal Life Support.....	4
2.1.1 Historie.....	4
2.1.2 Terminologie	4
2.1.3 Aufbau und Funktionsweise	5
2.1.4 Kanülierung.....	6
2.1.5 Weaning.....	8
2.1.6 Indikationen und Kontraindikationen.....	8
2.1.7 Komplikationen.....	9
2.2 Rolle des Laktats	11
3 Material und Methoden	13
3.1 Studiendesign und Fragestellung.....	13
3.2 Rahmenbedingungen.....	13
3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien	13
3.2.2 Setting der Studie.....	14
3.2.3 Definition des Outcomes	15
3.3 Datenquellen.....	16
3.4 Parameter der Datenerhebung.....	16
3.4.1 Parameter bezogen auf das Patientenkollektiv.....	17
3.4.2 Informationen zum Procedere	18
3.4.3 Intensivmedizinische Scores	20
3.4.4 Laborparameter.....	21
3.4.5 Laktat, pH, BE.....	22
3.5 Statistische Analyse.....	23
3.6 Verwendete Software.....	23
4 Ergebnisse	24
4.1 Deskription des Patientenkollektivs.....	25
4.2 Deskription therapierelevanter Daten	29
4.2.1 Deskription des Aufnahme- und OP-Settings	29
4.2.2 Deskription der ECLS-Therapie.....	34
4.2.3 Deskription der Organunterstützungsverfahren, Katecholamine, Blutprodukte	37
4.2.4 Deskription der Behandlungsdauer auf ICU und Komplikationen.....	40
4.3 Deskription der intensivmedizinischen Scores.....	43
4.4 Deskription von Laborparametern	47

4.5	Laktat.....	53
4.5.1	Deskription der Laktatkonzentrationen, pH und BE	53
4.5.2	Deskription der Dauer von Laktatspiegeln in definierten Intervallen.....	60
4.6	Kernaussagen des Ergebnisteils	62
5	Diskussion.....	63
5.1	Nebenfragestellungen	63
5.2	Hauptfragestellung - Laktat	76
5.3	Limitationen.....	81
6	Zusammenfassung und Ausblick.....	82
7	Literaturverzeichnis	84
8	Anhang	89
9	Danksagung.....	90
10	Tabellarischer Lebenslauf	91

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACT	Activated Clotting Time
AC(V)B	Aortocoronarer (Venen-)Bypass
AI	Aorteninsuffizienz
ANV	Akutes Nierenversagen
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AS	Aortenstenose
AUC	Area Under the Curve
AUROC	Area Under the Receiver Operating Characteristics-Curve
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
CO₂	Kohlenstoffdioxid
CPR	Cardiopulmonary Resuscitation
CRP	C-reaktives Protein
CS	Cardiogenic Shock, Kardiogener Schock
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
eCPR	Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
Fr	French (1 Fr = 1/3 mm)
GCS	Glasgow Coma Scale
h	Stunde(n)
HGC	Herz- und Gefäßchirurgie
HLM	Herz-Lungen-Maschine
ICB	Intrakranielle Blutung
ICU	Intensive Care Unit
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
LAE	Lungenarterienembolie

LCOS	Low Cardiac Output Syndrome
LVAD	Left Ventricular Assist Device
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MI	Mitralinsuffizienz
MOV	Multiorganversagen
MS	Mitralstenose
MW	Mittelwert
NET	Nierenersatztherapie
O₂	Sauerstoff
paO₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
paCO₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PTCA	Perkutane transluminale Coronarangioplastie
ROC	Receiver Operating Characteristics
rpm	rounds per minute
SARS-CoV2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2
ScvO₂	zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
STEMI	ST-Hebungsmyokardinfarkt
Tab.	Tabelle
TAVI	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TI	Trikuspidalinsuffizienz
VA	veno-arteriell
VJI	Vena jugularis interna
vs.	versus
VV	veno-venös
VVA	veno-venös-arteriell

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Flussdiagramm zur Zusammensetzung der Studienpopulation.....	24
Abb. 2: Kreisdiagramm zum Outcome Überleben vs. Versterben	25
Abb. 3: Boxplot zum Alter der beiden Patientengruppen	26
Abb. 4: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung in der Studienpopulation	27
Abb. 5: Balkendiagramm zum BMI, Überlebende vs. Verstorbene.....	27
Abb. 6: Kreisdiagramm zur Aufnahmeart (Notfall vs. elektiv).....	31
Abb. 7: Säulendiagramm zum Vergleich der mittleren OP-Dauer.....	32
Abb. 8: Säulendiagramm zum Vergleich der mittleren HLM-Zeit.....	32
Abb. 9: Säulendiagramm zum Vergleich der mittlere Abklemmzeit der Aorta.....	33
Abb. 10: Säulendiagramm zur Situation der ECLS-Anlage.....	35
Abb. 11: Säulendiagramm zur mittleren ECLS-Laufzeit in Stunden	36
Abb. 12: Boxplot zu den ECLS-Stunden, Überlebende vs. Verstorbene	36
Abb. 13: Balkendiagramm zum Einsatz von Katecholaminen im Vergleich	39
Abb. 14: Balkendiagramm zum Einsatz von Blutprodukten im Vergleich	40
Abb. 15: Säulendiagramm zum Vergleich der ICU-Behandlungstage	42
Abb. 16: Säulendiagramm zum Vergleich der Beatmungstunden.....	42
Abb. 17: Balkendiagramm Vergleich der SOFA-Scores	44
Abb. 18: Balkendiagramm Vergleich der SAPS II-Punktwerte.....	45
Abb. 19: Balkendiagramm Vergleich der TISS 28-Punktwerte	46
Abb. 20: Säulendiagramm zum Vergleich der Bilirubinwerte	48
Abb. 21: Säulendiagramm zum Vergleich der Kreatininwerte.....	49
Abb. 22: Säulendiagramm zum Vergleich der CRP-Werte	50
Abb. 23: Säulendiagramm zum Vergleich der PCT-Werte.....	51
Abb. 24: Säulendiagramm zum Vergleich der Thrombozytenzahl	52

Abb. 25: Säulendiagramm zum Vergleich des Laktats unmittelbar vor ECLS-Start...	54
Abb. 26: Säulendiagramm zum Vergleich des ersten Laktatwertes mit ECLS.....	54
Abb. 27: Säulendiagramm zum Vergleich des letzten Laktatwertes mit ECLS	55
Abb. 28: Säulendiagramm zum Vergleich des Laktats 6h nach ECLS-Beendigung ..	55
Abb. 29: Säulendiagramm zur Übersicht der Laktatkonzentrationen peri-ECLS	56
Abb. 30: Säulendiagramm zum Vergleich von Laktat-Minimum und Maximum	57
Abb. 31: Boxplot zu den Laktat-Maxima	57
Abb. 32: AUROC-Kurve, Laktatmaximum als diskriminierender Parameter	59
Abb. 33: ROC-Kurve, Ermittlung eines Cut-off Wertes für das Laktatmaximum	59
Abb. 34: Balkendiagramm zur Übersicht der verbrachten Zeit pro Laktat-Intervall....	60
Abb. 35: Säulendiagramm mit dem zeitlichen Anteil pro Laktat-Intervall	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs	17
Tabelle 2: Parameter zum Therapieprocedere	18
Tabelle 3: Intensivmedizinische Scores.....	20
Tabelle 4: Laborparameter	21
Tabelle 5: Parameter aus Blutgasanalysen	22
Tabelle 6: Deskription - Demographische Daten	25
Tabelle 7: Deskription - Vorerkrankungen	28
Tabelle 8: Deskription - Aufnahme, OP	29
Tabelle 9: Deskription - ECLS-Therapie	34
Tabelle 10: Deskription - Organunterstützung, Katecholamine, Bluttransfusionen	37
Tabelle 11: Deskription - Komplikationen, Behandlungsdauer, Beatmungsdauer	41
Tabelle 12: Deskription – Intensivmedizinische Scores.....	43
Tabelle 13: Deskription - Laborparameter	47
Tabelle 14: Deskription - Laktatwerte, pH, BE	53
Tabelle 15: Deskription - Laktatintervalle.....	60

1 Einleitung

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung weiblicher und männlicher Sprachformen verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für beide Geschlechter.

1.1 Überblick

Ein erhöhter Laktat Spiegel im Blut ($> 2,0$ mmol/l) weist sehr sensitiv und wenig spezifisch auf eine Minderperfusion von Gewebe beziehungsweise Sauerstoffmangel im Kreislaufsystem des Menschen hin. Abgesehen von kurzzeitigen Laktatspitzen nach schwerer Muskelarbeit, sind vor allem pathologische Zustände wie Gefäßverschlüsse, Verbrennungen, schwere respiratorische oder metabolische Störungen, Herzinsuffizienz oder Schock ursächlich für Hyperlaktatämien. Liegt zusätzlich ein erniedrigter pH-Wert ($< 7,36$) vor, spricht man von einer Laktatazidose.

Erfahrungsgemäß ist die Höhe des Laktatwertes mit der Schwere der Erkrankung und damit auch mit einem schlechteren Outcome des Patienten vergesellschaftet (1, 2). Eine besondere Rolle spielt das Laktat im Monitoring von Patienten, die akut durch einen kardiogenen Schock (CS) oder dem Low Cardiac Output Syndrome (LCOS) gefährdet sind. Therapeutische Optionen können neben einer medikamentösen supportiven Therapie auch extrakorporale, mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme - Extracorporeal Life Support (ECLS) genannt - darstellen (3).

Ist die kardiale Pumpfunktion im Rahmen eines akuten Herzinfarktes oder eines herzchirurgischen Eingriffs trotz ausgereizter Inotropika-Applikation nicht ausreichend, kann unterstützend auf eine ECLS-Therapie zurückgegriffen werden. Sie kann dabei mit der heutigen Technik als temporäre Unterstützung für mehrere Tage bis Wochen dienen, bis sich die Herzleistung erholt hat („bridge to recovery“), bis ein permanentes Unterstützungssystem implantiert („bridge to permanent devices“, „bridge to bridge“) bzw. eine Herztransplantation vollzogen wurde („bridge to transplantation“) oder um dem behandelnden Team gemeinsam mit den Angehörigen des Patienten Zeit für eine fundierte Entscheidung zu verschaffen („bridge to decision“) (4).

Extrakorporale Zirkulation (EKZ) gewann in den letzten vier Dekaden zunehmend an Bedeutung. Aufgrund technischer und medizinischer Weiterentwicklungen konnte die Invasivität und die Komplikationsrate der EKZ-Verfahren reduziert und gleichzeitig das Spektrum an inner- und äußerklinischen Einsatzmöglichkeiten erweitert werden (5, 6). Dennoch handelt es sich um eine äußerst komplexe Therapieform, die weiterhin mit einer hohen Mortalität assoziiert ist. Hinsichtlich differenzierter Indikationsstellung, Therapieregime und Monitoring von potenziellen Prädiktoren für das Outcome besteht weiterhin reges Forschungsinteresse (7).

Der 1989 gegründete Dachverband „Extracorporeal Life Support Organization“ (ELSO) sammelt international Daten und veröffentlicht Handlungsempfehlungen (8), welche auch von der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG) im Jahr 2020 in eine *S3-Leitlinie zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen* Einzug gefunden haben (9). Trotzdem bleiben viele Fragestellungen ungeklärt und liegen letztlich in der Verantwortung des behandelnden Teams.

1.2 Ziel der Dissertation

Zu schweren Hyperlaktatämien kritisch kranker Patienten im septischen Schock existieren bereits valide Daten. Multiple Studien zeigten, dass erhöhte Laktatwerte im Blut mit einer signifikant erhöhten Mortalität korrelieren (1, 10–12). Werte größer 2,0 mmol/l gelten dabei als kritisch.

Die Datenlage hinsichtlich klinischer Signifikanz von Laktatkonzentrationen und Laktatkonzentrationsverläufen für das Outcome von Patienten mit CS und ECLS-Therapie ist hingegen begrenzt.

In der vorliegenden retrospektiven, klinischen Beobachtungsstudie wurden schwerpunktmäßig die Laktatkonzentrationen und -konzentrationsverläufe aus Vollblut von 23 überlebenden und 28 verstorbenen Patienten, die auf der kardiochirurgischen Intensivstation der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum vom 01.01.2020 bis 28.02.2021 eine veno-arterielle (VA-) ECLS-Therapie erhielten, verglichen. Ziel war dabei, einen vermuteten Zusammenhang zwischen erhöhten Laktatkonzentrationen im Blut und der Mortalität im ECLS-Kontext zu erfassen.

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Studie adressiert:

1. Ist die maximale Laktatkonzentration unter ECLS-Therapie bei verstorbenen Patienten höher als bei überlebenden Patienten?
2. Gibt es einen Unterschied der Laktat-Clearance zwischen beiden Patientengruppen?

Die Ergebnisse können als Basis für diverse Folgestudien dienen, um in Zukunft Klinikern evidenzbasierte Hilfestellungen zum Treffen von Entscheidungen und im Therapiemanagement zu bieten, um auf lange Sicht das Überleben dieses moribunden Patientenkollektivs zu verbessern.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Extracorporeal Life Support

2.1.1 Historie

1896 verschloss Ludwig Rehn, Chefarzt am Städtischen Klinikum in Frankfurt am Main, als erster eine Stichverletzung des Herzens mit Perikardtamponade durch eine Herznaht und markierte den Beginn der kardiovaskulären Chirurgie (13).

Den Grundstein für Herz-Lungen-Maschinen (HLM), wie sie heute in herzchirurgischen Operationssälen zur Anwendung kommen und gleichermaßen auch für EKZ-Systeme, wie sie im intensivmedizinischen Setting verwendet werden, legte der US-amerikanische Chirurg John H. Gibbon jr., als er am 6. Mai 1953 - nach jahrelanger Entwicklung eines kardiopulmonalen Bypasses am Tiermodell - schließlich erfolgreich ein Mädchen mit Vorhofseptumdefekt operierte (13–15). Die HLM ermöglichte fortan sehr präzise Eingriffe am stehenden, blutleeren Herzen und benachbarter Strukturen.

Seither fanden zahlreiche Weiterentwicklungen statt, die bis zu den heutigen hochkomplexen, zum Teil gut transportablen extrakorporalen Herz-Kreislauf-Unterstützungssystemen geführt haben. Die Anwendungsgebiete sind mittlerweile weit gefächert und Komplikationsraten aufgrund von Erfahrungswerten und des wissenschaftlichen Fortschritts weiter fallend (7).

2.1.2 Terminologie

In der englischsprachigen Fachliteratur werden die Begriffe „Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)“ und „Extracorporeal Life Support (ECLS)“ oft synonym verwendet oder lediglich von „VV-ECMO“ bzw. „VA-ECMO“ gesprochen, wenn der Unterschied zwischen der veno-venösen (VV) und veno-arteriellen (VA) Kanülierungstechnik hervorgehoben werden soll. Im deutschsprachigen Raum werden die Akronyme in Klinik und Literatur stärker differenziert. Wird von der ECMO gesprochen, ist die VV-ECMO gemeint, die unter anderem beim isolierten therapierefraktären Lungenversagen zum Einsatz kommt - wie es jüngst bei schweren Fällen der SARS-CoV2-Infektion beobachtet werden konnte. Der Terminus ECLS wird verwendet, wenn bei einem Patienten mit Herz-Kreislauf-Versagen durch venöse

Drainage und arterielle Zufuhr ein paralleler Unterstützungskreislauf etabliert wird (= VA-ECMO).

In der vorliegenden Studie wurden ausschließlich Patienten mit veno-arteriellen Unterstützungsverfahren analysiert (siehe Kapitel 3.2).

2.1.3 Aufbau und Funktionsweise

ECMO und ECLS sind mobile Einheiten, die im Gegensatz zur HLM während des Betriebs am Patienten inner- und außerklinisch transportiert werden können. Ein weiterer Unterschied zur HLM ist, dass es sich um geschlossene Systeme ohne Blutreservoir und ohne die Möglichkeit der Autotransfusion handelt (16). Im Gegensatz zur VV-ECMO, bei der eine ausreichende kardiale Herzleistung Voraussetzung ist und die klassischerweise bei akuten Lungenerkrankungen wie dem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) zur pulmonalen Unterstützung eingesetzt wird, steht bei der ECLS vor allem die mechanische Unterstützung der Herz-Kreislauf-Funktion im Vordergrund.

Das venöse Blut vom Patienten wird mittels Unterdrucks drainiert, der durch eine Zentrifugalpumpe erzeugt wird, und zum Membranoxygenator der ECMO geleitet. Die Umdrehungszahl der Pumpe lässt sich am Gerät regulieren. Die Pumpen werden mit Umdrehungszahlen von 1500 - 3500 rounds per minute (rpm) betrieben und erzeugen so in Abhängigkeit der venösen Kanülengröße einen nicht-pulsatilen Blutfluss von 0,4 - 7 l/min (17). Je nach aktueller linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) des geschädigten Herzens kann die extrakorporale mechanische Unterstützung angepasst werden, so dass der Patientenkreislauf entsprechend voll oder teilweise - mit dem Ziel einer adäquaten Versorgung aller Gewebe und Organe - übernommen werden kann. Zentrifugalpumpen, die das Blut durch einen rotierenden, glatten Kegel oder ein Flügelrad befördern sind schonender für die Blutbestandteile und damit besser für eine Therapie über Tage bis Wochen geeignet, während Rollerpumpen - wie sie in der HLM vorkommen - durch die Entstehung von Turbulenzen erhöhte Hämolyseraten begünstigen und somit weniger für einen Langzeiteinsatz geeignet sind (8, 18).

Im Oxygenator findet über eine semipermeable Membran der Gasaustausch statt. Das Blut wird mit Sauerstoff (O_2) aufgesättigt, Kohlenstoffdioxid (CO_2) diffundiert heraus. Je höher der Blutfluss, desto besser ist die Oxygenierung. Die CO_2 -Elimination wird

über Veränderungen des zugeführten Gasflusses beeinflusst. Gleichzeitig findet im Oxygenator zum Erhalt der Körpertemperatur die Wärmeregulation statt. Schließlich wird das so „arterialisierte“ Blut dem Patienten über eine Kanülierung des venösen oder arteriellen Gefäßsystems zurückgeführt.

Um Thrombogenität und Kaskadenaktivierung zu minimieren und die benötigte systemische Antikoagulation gering zu halten, tragen die Systeme eine heparinisierte Innenbeschichtung (18).

Ein engmaschiges Monitoring der Vitalparameter und Laborwerte ist während einer ECLS-Therapie unabdingbar. Neben einer gut eingestellten Gerinnungssituation (Thrombozytenzahl, aktivierter partieller Thromboplastinzeit, Activated Clotting Time (ACT), Antithrombin III und Fibrinogen) zur Reduktion der Blutungsgefahr auf der einen Seite und Vermeidung der Thrombusbildung im Patienten und im Gerät auf der anderen Seite, sind Anzeichen von Infekten, Hämolyse, Organversagen von Leber, Nieren etc. besondere Aufmerksamkeit zu schenken. Auch wenn die neue S3-Leitlinie hier keine genauen Angaben macht, so sind therapeutische Zielwerte wie ein mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) zwischen 60 und 70 mmHg, ein arterieller Sauerstoffpartialdruck (paO_2) größer 100 mmHg in der rechten Arteria radialis, eine zentralvenöse Sauerstoffsättigung ($ScvO_2$) größer 70% und nicht zuletzt ein Laktat kleiner 2 mmol/l für eine erfolgreiche ECLS-Therapie wünschenswert (9, 17, 19). Eben genannte Parameter sind durch Blutgasanalysen (BGA) schnell und einfach verfügbar, sodass Verläufe verfolgt und entsprechende Maßnahmen eingeleitet werden können.

2.1.4 Kanülierung

Eine entscheidende Rolle bei der ECLS spielt die Kanülierungsweise. Die ECLS kann zentral oder peripher angeschlossen sein. Die arterielle Rückführung des Blutes verläuft dabei antegrad oder retrograd.

Bei der peripheren ECLS erfolgt die venöse Entnahme aus der Vena cava inferior oder der Vena cava superior üblicherweise über die punktierte Vena femoralis. Die Rückführung des Blutes erfolgt in die Aorta, häufig retrograd über die Arteria femoralis mit Positionierung in der Aorta thoracica oder abdominalis. Alternativ kann über die Arteria subclavia (mit Hilfe einer Gefäßprothese) oder die Arteria axillaris das oxygenierte Blut ebenfalls zurückgeführt werden. Die Anlage der peripheren femoro-

femorale Kanülierung in Seldinger-Technik bietet sich vor allem in Notfallsituationen an und kann dabei schnell bettseitig auf der Intensivstation, im Schockraum, im Herzkatheterlabor oder präklinisch erfolgen. Eine laufende Herzdruckmassage muss dabei nicht unterbrochen werden (20, 21).

Um einer Extremitätenischämie vorzubeugen, die nach Punktion der Femoral- oder Axillarerterie entstehen kann, sollte eine zusätzliche Perfusionskanüle für die entsprechende Extremität gelegt werden (22).

Bei der zentralen ECLS erfolgt die Kanülenpositionierung direkt im rechten Vorhof (Drainage) und der Aorta (Rückgabe) nach Thorakotomie. Diese Form der Kanülierung führt zu einer maximalen kardialen Unterstützung und bietet sich besonders intraoperativ im Rahmen eines herzchirurgischen Eingriffs an, da die bereits angelegten Zugänge der HLM verwendet werden können. Bei medizinischer Stabilisierung und Erholung des Patienten kann in den Folgetagen der Thorax nachträglich verschlossen und die zentrale Kanülierung durch eine periphere ersetzt werden.

Eine Sonderform stellt die veno-venös-arterielle (VVA) Kanülierung dar, bei der eine weitere zuführende Kanüle in die rechte Vena jugularis interna (VJI) eingebracht wird. Diese ist notwendig, falls bei der VA-ECMO aufgrund hoher retrograder Flussraten in der Aorta die koronare und/oder zerebrale Oxygenierung unzureichend sein sollte. Dieses Phänomen lässt sich durch eine erholende kardiale Funktion bei noch reduzierter Lungenfunktion erklären. Der zusätzliche Zufluss arterialisierten Blutes über die VJI reduziert den retrograden Blutfluss in der Aorta und stellt gleichzeitig oxygeniertes Blut für den Lungenkreislauf und für eine ausreichende Versorgung der Koronar- und Zerebralfäße zur Verfügung (23).

Die Drainage des venösen Blutes ist der primäre Faktor zur Generierung eines adäquaten Herzzeitvolumens über ein extrakorporales System. Dementsprechend muss die venöse Kanüle unter Berücksichtigung von Körpergröße und -gewicht möglichst groß gewählt werden. Geläufige drainierende Kanülen haben einen Außendurchmesser von 19 bis 26 French (1 Fr = 1/3 mm). Rückleitungskanülen liegen zwischen 15 und 21 Fr (17).

2.1.5 Weaning

Eine Entwöhnung (Weaning) von der ECLS sollte nach 48 bis 72 Stunden extrakorporaler Therapiezeit erwogen werden, um dem Myokard in Abhängigkeit von der vorliegenden Grunderkrankung Zeit zum Erholen zu geben. Nach echokardiographisch nachgewiesener ausreichender Herzfunktion (LVEF >35%) und pulsatilem arteriellen Druck von mindestens 24 Stunden, adäquater Perfusionsverhältnisse durch klinische Beurteilung und im Speziellen einem normwertigen Laktat (≤ 2 mmol/l), kann die ECLS-Flussrate über einen Zeitraum von mehreren Stunden bis Tagen unter ständiger Überwachung hämodynamischer Parameter reduziert werden (9, 24). Ist eine minimale ECLS-Unterstützung erreicht und der Patient (ggf. mit Hilfe von Katecholaminen) stabilisiert, kann das System abgeklemmt werden. Für den Fall eines Weaning-Versagens und zur Vermeidung von Thrombenbildung im System bleibt die EKZ zunächst noch in Betrieb. Bleibt der Patient in den Folgestunden stabil, können die Kanülen entfernt und das System abgebaut werden. Die Laktatkonzentration im Blut sollte im besten Fall vor, während und nach dem Weaning, als Zeichen ausreichender hämodynamischer Verhältnisse, im Normbereich bleiben.

Ergänzend und zum Unterstützen des Weaning-Prozesses können weitere mechanische Systeme, wie eine Intraaortale Ballonpumpe (IABP) oder eine Linksherz-Impella® eingesetzt werden. Diese beiden Geräte bewirken primär eine Entlastung des linken Ventrikels und eine verbesserte Koronarperfusion, und sollen in der Folge ein Weaning-Versagen von der ECLS verhindern.

Aufgrund der Invasivität und Mortalität der ECLS-Behandlung sollten frühzeitig realistische Therapieziele gemeinsam mit den Angehörigen besprochen und regelmäßig reevaluiert werden (8, 9, 25, 26).

2.1.6 Indikationen und Kontraindikationen

Die ECLS kommt klassischerweise in der notfallmäßigen Therapie des CS oder bei postoperativem LCOS als temporäre Unterstützung der Herz- und Lungenfunktion zum Einsatz.

Häufige Indikationen der VA-ECMO sind zudem der akute Myokardinfarkt, eine schwere Myokarditis, sowie ein frustraner Abgang von der HLM nach Kardiotomie trotz

maximaler intravenöser Katecholaminunterstützung (27). Auch im Rahmen der kardiopulmonalen Reanimation hat die Implantation einer ECLS (eCPR) sowohl inner- als auch außerklinisch an Stellenwert gewonnen (9, 28).

Kardiale Kriterien, die für den Einsatz extrakorporaler Unterstützung sprechen, sind ein MAD kleiner als 60 mmHg, ein Herzindex kleiner als 2,0 l/min pro m² Körperoberfläche, eine ScvO₂ kleiner als 55% und ein sekundäres Organversagen (17).

Bei den Kontraindikationen einer ECLS-Therapie wird zwischen relativen und absoluten Kontraindikationen unterschieden.

Zu den relativen Kontraindikationen zählt man eine hochgradige Aortenklappeninsuffizienz, eine aktive Blutung, pathologische Gerinnungssituationen sowie eine schwere akute zerebrale Schädigung. Hier ist zusätzlich mit Komplikationen und vermutlich einem schlechteren Outcome zu rechnen. Dennoch kann sich das behandelnde Team in solchen Fällen unter Risiko-Nutzen-Abwägung für die ECLS-Therapie entscheiden (29, 30).

Überwiegenden Konsens in der Fachliteratur findet man hingegen in Bezug auf absolute Kontraindikationen. Hier werden eine akute, noch nicht behandelte Aortendissektion und ein malignes, nicht kurativ behandelbares Grundleiden genannt (7, 9, 17).

2.1.7 **Komplikationen**

Aufgrund der hohen Invasivität einer ECLS-Therapie bei einem ohnehin schon vulnerablen Patientenkollektiv ist das Auftreten von Komplikationen unterschiedlicher Schwere und Ätiologie häufig. Komplikationen senken die Chance auf ein positives Outcome und erfordern frühzeitiges Erkennen und Intervenieren (8).

In der aktuellen *S3-Leitlinie zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen* werden die häufigsten Komplikationen und deren Lösungsansätze beschrieben. Der Schwerpunkt soll auf patientenbezogenen und weniger auf gerätebezogenen Komplikationen (z.B. Thrombenbildung, Hämolyse etc.) liegen.

Seit Beginn der EKZ konnte eine deutliche Reduktion neurologischer Komplikationen verzeichnet werden. Trotzdem gehören sie immer noch zu den häufigen und schwerwiegendsten Komplikationen von ECLS-Patienten. In 13,3% bis 20% der Fälle kommt es zu intrakraniellen Blutungen, thromboembolischen zerebralen Insulten, Krampfanfällen und zum irreversiblen Hirnfunktionsausfall (besonders im Rahmen einer eCPR).

Noch häufiger treten Blutungskomplikationen mit 38,0% bis 40,8% auf, wobei scheinbar besonders ein kurzer zeitlicher Abstand zwischen stattgefundener Operation und ECLS-Implantation sowie die ECLS-Therapiedauer entscheidenden Einfluss haben. Ein weiterer Punkt, der das Blutungsrisiko erhöht, ist die Tatsache, dass es im Verlauf einer ECLS-Therapie (z.T. bereits innerhalb von 24 Stunden nach Beginn) systembedingt zu einem erworbenen von Willebrand-Syndrom kommen kann. Um die Wahrscheinlichkeit von Blutungskomplikationen nicht zusätzlich zu erhöhen, sollten eine Ziel-ACT von 160 bis 180 Sekunden und das 1,5- bis Zweifache des aPTT-Referenzbereiches nicht überschritten werden.

Infektionen unter ECLS-Therapie gehören ebenfalls zu den häufigen Komplikationen (10 - 30%) und korrelieren dabei unter anderem mit der Laufzeit der extrakorporalen Unterstützung.

Eine Komplikation, die vor allem bei peripherer Kanülierung auftritt, ist die Extremitätenischämie (16 - 18%). Bei Verwendung der Arteria femoralis oder axillaris für den ECLS-Zufluss kann es zum Kompromittieren des Blutflusses und damit zur Minderversorgung der entsprechenden Extremität kommen. Dieser kann durch den Einsatz einer zusätzlichen Perfusionskanüle entgegengewirkt werden.

Durch die Mischung gut oxygenierten Blutes aus dem ECLS-System mit dem schlechter oxygenierten, physiologisch ausgeworfenen Blut im Bereich der thorakalen Aorta kann es in manchen Fällen zum Harlekin-Syndrom, auch „Nord-Süd-Effekt“ genannt, kommen. Es handelt sich um eine zentrale Hypoxie der Koronarien und hirnversorgenden Gefäße. Aufgrund der Anatomie der supraaortalen Abgänge dienen regelmäßige BGAs aus der rechten Arteria radialis als möglicher Indikator. Wie in Kapitel 2.1.4 beschrieben, ist ein möglicher Lösungsansatz die zusätzliche Kanülierung der rechten VJI als arterialisierter Zufluss im Sinne einer VVA-ECMO.

Zu den sehr häufigen Komplikationen in allen Altersgruppen unter ECLS-Therapie zählt das Auftreten eines akuten Nierenversagens (ANV) mit der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (NET). 31,6% bis 46,0% der ECLS-Patienten sind während ihres Aufenthalts auf der Intensivstation (ICU) dialysepflichtig.

Eine „kontinuierliche Überwachung der Perfusion, der Hämodynamik, der kardialen Entlastung, der Oxygenierung, der Antikoagulation, des Neurostatus und der Funktionalität des ECLS-Systems“ soll bei Patienten unter ECLS-Therapie erfolgen, um oben genannte Komplikationen frühzeitig zu erkennen und entsprechend reagieren zu können. (9)

Eine zentrale Rolle spielt auch hier das Monitoring der Laktatkonzentration im Blut.

2.2 Rolle des Laktats

Laktat ist das Anion der Milchsäure und fällt als Endprodukt der anaeroben Glykolyse durch Reduktion aus Pyruvat an. Im menschlichen Körper (v.a. Skelettmuskulatur, Blutzellen, Gehirn) werden zwischen 0,7 und 1,3 mmol Laktat pro Kilogramm Körpergewicht pro Stunde produziert. Der Abbau erfolgt in erster Linie in der Leber und im Herzmuskel. Das Myokard deckt so unter Belastung circa 60% seines Energiebedarfs. Der Laktatwert im Blut ist also das Resultat der ständigen Produktion und Elimination von Laktat im ganzen Körper. Der Blutstrom dient dabei als Transportmedium (31).

Der Referenzbereich für Laktatkonzentrationen im Blut liegt bei 0,5 bis 2,1 mmol/l, wobei die Werte bei körperlicher Arbeit diesen Bereich überschreiten und bei Leistungssportlern kurzfristig sogar bis auf 25 mmol/l ansteigen können. Beim gesunden Menschen fällt der Laktatspiegel innerhalb einer Stunde wieder in den Normbereich zurück. Anzumerken ist, dass die Werte im Vollblut über denen im Plasma liegen, da das Plasma keine laktatbildenden Erythrozyten enthält. Zudem enthält arterielles Blut weniger Laktat als das mit Abbauprodukten angereicherte venöse Blut. Eine Sonderstellung hat hier das Herz: Im Normalfall ist die Laktatkonzentration im venösen Koronarsinus niedriger als in den Koronararterien, da das Myokard durch oxidativen Abbau Laktat verbraucht (32). Bei O₂-Mangel führt die anaerobe Glykolyse zur Bildung von Laktat und folglich zu einem Anstieg der Laktatkonzentration. Dieses Phänomen wird „Laktatumkehr“ genannt und ist ein

Zeichen für eine Mangelversorgung des Herzmuskels, wie man es bspw. von Kardiomyopathien und kardialen Ischämien kennt.

Als Hyperlaktatämie wird ein pathologischer Laktatanstieg im Blut bezeichnet. Pathologische Laktatspiegel größer als 5,0 mmol/l mit metabolischer Azidose (pH < 7,36) gelten als Laktatazidose. Die Laktatazidose lässt sich je nach Ätiologie in zwei Typen (A und B) einteilen, wobei Typ B (= nicht-hypoxisch), bei dem Leber- und Stoffwechselerkrankungen zugrunde liegen, eine untergeordnete Rolle spielt. Typ A (= hypoxisch) kommt in der Intensivmedizin häufiger vor (33), unter anderem bei kardiochirurgischen Patienten.

Typische Pathologien sind hier der Schock (kardiogen, septisch, hypovolämisch), regionale Hypoperfusion (z.B. Extremitäten-, Mesenterialischämie), eine schwere Hypoxämie oder Anämie.

Das Laktat dient somit als Ischämie-Marker der Mikrozirkulation und ist speziell bei intensivmedizinisch betreuten Patienten durch schnell verfügbare BGAs ein sehr gut geeigneter Messwert, um akute Veränderungen frühzeitig zu detektieren, Verläufe zu beobachten und eine bereits eingeleitete Therapie auf ihre Effizienz zu prüfen.

Diverse Vorstudien aus der Sepsis-Forschung konnten die Schwere der Hyperlaktatämie mit einem entsprechend höheren Mortalitätsrisiko assoziieren (1, 11, 12, 34). Die Erkenntnis um die Rolle des Laktats wurde folglich in die Sepsis-Leitlinie von 2018 zu *Sepsis, Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge* aufgenommen. Werte über 2,0 mmol/l gelten demnach als erhöht und sind therapiebedürftig (10).

Zu Patienten mit kardiogenem Schock und ECLS-Therapie fanden in den letzten Jahren reichlich Untersuchungen statt. 2020 wurde schließlich eine S3-Leitlinie *zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen* veröffentlicht (9). Es besteht in diesem Kontext aber weiterhin Forschungsbedarf. Empfehlungen zum Umgang mit Hyperlaktatämien und die Auswirkungen auf das Outcome dieser spezifischen Patientengruppe fehlen bis dato.

3 Material und Methoden

Anmerkung: Eine Patienteneinwilligung sowie eine Beratung durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz gemäß §§ 36 und 37 Landeskrankenhausgesetz Rheinland-Pfalz zur retrospektiven Analyse der routinemäßig im Rahmen der Behandlung erhobenen und gespeicherten Daten ist nicht notwendig. Die personenbezogenen Daten wurden bei der Erfassung, der statistischen Analyse sowie der Ergebnisdarstellung anonymisiert.

3.1 Studiendesign und Fragestellung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Es wurden hierbei Patienten eingeschlossen, die auf der herzchirurgischen Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz im Zeitraum 01.01.2020 bis 28.02.2021 eine veno-arterielle ECLS-Therapie erhielten.

In Hinblick auf das Outcome der Therapie wurde primär analysiert, ob es in der Gruppe der Verstorbenen höhere Laktatmaxima im Blut gab als in der Gruppe der Überlebenden. Ebenfalls wurde untersucht, ob die Patientengruppen Unterschiede in der Laktat-Clearance aufwiesen.

Hauptfragestellung: Ist die maximale Laktatkonzentration unter ECLS-Therapie bei verstorbenen Patienten höher als bei überlebenden Patienten?

Die Nullhypothese $H(0)$ lautet: Die maximale Laktatkonzentration bei verstorbenen und überlebenden Patienten mit ECLS-Therapie unterscheidet sich nicht.

3.2 Rahmenbedingungen

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Zunächst wurden alle Patienten gescreent, die zwischen 01.01.2020 und 28.02.2021 an der Universitätsmedizin Mainz eine VA-ECMO implantiert bekommen haben. In die Studie eingeschlossen wurden dann diejenigen, die sich mit der entsprechenden Therapieform im genannten Zeitraum auf der herzchirurgischen Intensivstation in domo befanden.

Zum Ausschluss aus der Studie führte eine ECLS-Behandlung, die nicht auf der herzchirurgischen Intensivstation, sondern ausschließlich in anderen Abteilungen stattfand. Fälle mit mangelnden Patientendaten und fehlenden Laborparametern wurden ebenfalls ausgeschlossen (Abb. 1).

3.2.2 Setting der Studie

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden im Rahmen der ECLS-Therapie auf der herzchirurgischen Intensivstation in Mainz versorgt. Es handelt sich dabei um eine Station mit 13 Intensivbehandlungsbetten. Kritisch kranke Patienten werden hier perioperativ durch ein multiprofessionelles Team betreut.

Die ECLS-Anlage erfolgte initial im Operationssaal, im Herzkatheterlabor, im Schockraum oder auf der Intensivstation. Es kamen antegrade und retrograde Kanülierungsweisen zum Einsatz. Es wurden venöse Kanülen mit Größen zwischen 20 und 26 Fr und arterielle Kanülen zwischen 15 und 20 Fr verwendet.

Alle Patienten erhielten eine intravenöse Antikoagulation mit Heparin mit einem ACT-Zielbereich zwischen 120 und 150 Sekunden. Die O₂-Zumischung wurde am Oxygenator entsprechend der arteriellen BGA-Resultate reguliert. Zur Gewährleistung einer angemessenen Oxygenierung und Perfusion der Organe wurde zusätzlich der ECLS-Blutfluss angepasst. Zur Kontrolle des Therapieerfolgs dienten regelmäßige Labortests und das Monitoring bestimmter kardiopulmonaler Parameter (z.B. Herzindex $\geq 2,2$ l/min/m², MAD zwischen 60 und 75 mmHg, Hb $\geq 8,0$ g/dl, ScvO₂ von ca. 70%, Körpertemperatur zwischen 36,0 und 37,5 °C). Während der ECLS-Therapie waren alle Patienten mit mindestens zwei Medikamenten analgosediert (Sufentanil, Propofol, Ketamin, Midazolam, Dexmedetomidin).

In der Weaning-Phase wurde der VA-Blutfluss entsprechend der hämodynamischen Entwicklung schrittweise reduziert. Diagnostisch kamen dabei u.a. die transthorakale oder transösophageale Echokardiographie und Messungen über einen pulmonalarteriellen Katheter zum Einsatz.

Laktatkonzentrationen wurden vor, während und nach der ECLS-Behandlung engmaschig (ca. alle 0,5 bis 2 h) mit Hilfe arterieller BGAs bestimmt.

Bei der vorliegenden Studie wurden definierte Laktatwerte (in mmol/l) untersucht, im Speziellen die Laktatkonzentration unmittelbar vor der ECLS-Implantation, die erste Laktatkonzentration mit ECLS, die letzte Laktatkonzentration vor der ECLS-Explantation bzw. Therapieabbruch, die Laktatkonzentration sechs Stunden nach der Explantation, sowie Laktatmaximum und -minimum während der laufenden ECLS-Behandlung. Um mögliche Rückschlüsse auf die Laktat-Clearance zu gewinnen, wurde zusätzlich anhand von Verlaufskurven ermittelt, wie lange (in h) die Patienten bei laufender ECLS bestimmte Laktatlevel aufwiesen („Area Under the Curve“, AUC). Hierzu wurden folgende Intervalle definiert: $\leq 5,0$ mmol/l, 5,1-10,0 mmol/l, 10,1-15,0 mmol/l, 15,1-20,0 mmol/l und $\geq 20,1$ mmol/l.

3.2.3 Definition des Outcomes

Die selektierte Patientenpopulation wurde dem Outcome entsprechend zwei Gruppen zugeordnet: „*Überlebende*“ und „*Verstorbene*“.

Dabei gelten Personen als *Überlebende*, wenn sie nach erfolgter ECLS-Therapie lebend von der Intensivstation verlegt werden konnten. Ab dem Zeitpunkt der Verlegung fand keine weitere Nachbeobachtung im Rahmen dieser Studie statt.

Zur Gruppe der *Verstorbenen* werden Patienten gezählt, die mit implantierter ECLS im Therapieverlauf, bei Therapiebeendigung oder nach der Explantation während des Aufenthalts auf der ICU gestorben sind.

3.3 Datenquellen

Als Basis für die initiale Fallzahlsammlung diente die Dokumentation der Kardioteknik. Hieraus wurden Informationen über den Zeitpunkt der ECLS-Implantation und die Kanülierungsweise gezogen. Im Falle eines operativen Settings wurden den Protokollen die Laufzeit der HLM (in Minuten) und die Abklemmzeit der Aorta (in Minuten) entnommen.

Für detaillierte Angaben zu den chirurgischen Eingriffen und der Schnitt-Naht-Zeit (in Minuten) wurden entsprechende OP-Berichte über den Server *SAP GUI (Version 7.50, SAP SE, Walldorf, Deutschland)* eingesehen.

Die meisten Studiendaten stammen aus der elektronischen Patientenakte des Patienten-Daten-Management-Systems *COPRA 6live (Version 6.85.0, COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland)*.

Die Laborwerte Bilirubin, Kreatinin, C-reaktives Protein (CRP), Procalcitonin (PCT) und Thrombozytenzahl, sowie die aus den BGAs stammenden Werte pH, BE und Laktat wurden dem medizinischen Leistungsanforderungs- und Reportsystem *LAURIS (Version 2.22.3, Nexus Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland)* entnommen.

Die BGA-Proben wurden über einen arteriellen Zugang als Vollblut entnommen und mit Hilfe des Blutgasanalyse-Systems *ABL 825 (Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland)* ausgewertet.

3.4 Parameter der Datenerhebung

Sämtliche erhobenen Daten wurden in anonymisierter Weise mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogramms *Microsoft Excel (Version 2207, Microsoft 365 MSO, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)* gesammelt und analysiert.

3.4.1 Parameter bezogen auf das Patientenkollektiv

Die Parameter, die zur Beschreibung des Patientenkollektivs dienen, können Tabelle 1 entnommen werden.

Tabelle 1: Parameter zur Beschreibung des Patientenkollektivs

Variable	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
Outcome	Erfolgreiche Verlegung vs. Versterben auf ICU	Überleben vs. Versterben	Nominal
Alter	Alter am Aufnahmetag	Jahre	Metrisch
Geschlecht		weiblich / männlich	Nominal
BMI	Body Mass Index (kg/m ²)	1.) < 18,5 2.) 18,5 - 24,9 3.) 25,0 - 29,9 4.) 30,0 - 39,9 5.) ≥ 40,0	Ordinal
Vorerkrankungen			
KHK	Koronare Herzkrankheit	Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Herzinfarkt		Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Valvulopathie	ab II°	Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Herzinsuffizienz		Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Diabetes mellitus	Typ 1 oder 2	Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Nikotinabusus		Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung	Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Lungenemphysem		Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Chronische Niereninsuffizienz		Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Lebererkrankung		Ja / Nein bzw. unbekannt	Nominal
Weitere relevante Vorerkrankungen		Prosa	

3.4.2 Informationen zum Procedere

Angaben, die das Therapieprocedere beschreiben, können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2: Parameter zum Therapieprocedere

Variable	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
Aufnahmeart		Notfall vs. elektiv	Nominal
Hauptdiagnose	Grund für Krankenhauseinweisung, z.B. Herzinfarkt	Prosa	
Aufnahmegrund ICU	z.B. Bypass-OP	Prosa	
OP	Vor / während ICU-Aufenthalt	Ja / Nein	Nominal
OP-Art		1.) ACVB 2.) Klappen-OP 3.) Typ A-Dissektion 4.) Sonstiges 5.) Kombination	Nominal
OP-Dauer	Schnitt-Naht-Zeit	Minuten	Metrisch
HLM-Zeit		Minuten	Metrisch
Abklemmzeit Aorta		Minuten	Metrisch
Ursache für CS	Ursache der Kardialen Dekompensation	Diagnose	Nominal
Situation der ECLS-Anlage		1.) Intraoperativ/ schwieriger HLM-Abgang 2.) Sekundär/ postoperativ 3.) eCPR	Nominal
Art der ECLS		VA oder VVA	Nominal
Art der Kanülierung		1.) Antegrad 2.) Retrograd 3.) Wechsel im Verlauf 4.) unbekannt	Nominal
Kanülengröße venös	drainierend	French	Ordinal
Kanülengröße arteriell	zurückführend	French	Ordinal
ECLS-Laufzeit	Zeit von Implantation bis Explantation	Stunden	Metrisch

Variable	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
Maximaler ECLS-Blutfluss	eingestellter Blutfluss am Gerät	L/min	Metrisch
Rounds per minute (rpm)	eingestellte Drehzahl der ECLS	U/min	Metrisch
Grund für ECLS-Ende		1.) Weaning 2.) Therapieabbruch 3.) anderer	Nominal
Impella®-Pumpe	Linksventrikuläres Unterstützungssystem	Ja / Nein	Nominal
IABP	Intraaortale Ballon-Pumpe	Ja / Nein	Nominal
Pacer	externer (epikardialer) Herzschrittmacher	Ja / Nein	Nominal
Invasive Beatmung	Respirator	Ja / Nein	Nominal
Nierenersatztherapie	Hämodialyse	Ja / Nein	Nominal
Nordadrenalin	Katecholamin	Ja / Nein	Nominal
Adrenalin	Katecholamin	Ja / Nein	Nominal
Dobutamin	Katecholamin	Ja / Nein	Nominal
Milrinon	Katecholamin	Ja / Nein	Nominal
Vasopressin	Katecholamin	Ja / Nein	Nominal
Levosimendan	Katecholamin	Ja / Nein	Nominal
EK-Transfusion	Erythrozytenkonzentrat	Anzahl	Metrisch
TK-Transfusion	Thrombozytenkonzentrat	Anzahl	Metrisch
FFP-Transfusion	Fresh Frozen Plasma	Anzahl	Metrisch
Rethorakotomie	Komplikation	Ja / Nein	Nominal
Manuelle CPR	Komplikation	Ja / Nein	Nominal
Intrakranielle Blutung	Komplikation	Ja / Nein	Nominal
Ischämischer Insult	Komplikation	Ja / Nein	Nominal
Amputation einer Extremität	Komplikation	Ja / Nein	Nominal
Hämolyse	Komplikation	Ja / Nein o. unklar	Nominal
Behandlungsdauer	Tage auf HGC-ICU	Tage	Metrisch
Beatmungsdauer	Stunden am Respirator	Stunden	Metrisch

3.4.3 Intensivmedizinische Scores

Es wurden die drei Scores *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)*, *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)* und *Therapeutic Intervention Scoring System (TISS 28)* erhoben. Zu jedem Score wurde je ein Minimal- und ein Maximalwert sowie der erste und der letzte dokumentierte Wert erfasst.

Tabelle 3: Intensivmedizinische Scores

Variable	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
(erster/ letzter/ min./ max.) SOFA	Sequential Organ Failure Assessment	Zahlenwert von 0 bis 24 in einem 24h Zeitraum	ordinal
(erster/ letzter/ min./ max.) SAPS II	Simplified Acute Physiology Score	Zahlenwert von 0 bis 160 in einem 24h Zeitraum	ordinal
(erster/ letzter/ min./ max.) TISS 28	Therapeutic Intervention Scoring System	Zahlenwert von 0 bis 88 in einem 24h Zeitraum	ordinal

Im SOFA-Score werden sechs Organsysteme beurteilt und dadurch das Mortalitätsrisiko von intensivmedizinisch betreuten Patienten bestimmt. Es werden ~~hierbei~~ der Horovitz-Quotient, der Glasgow Coma Score (GCS), der MAD bzw. der Katecholaminbedarf und die Laborparameter Bilirubin, Kreatinin und Thrombozytenzahl mit je 0 bis 4 Punkten bewertet. Dabei gilt: je höher der Score, desto höher das Mortalitätsrisiko des Patienten (35).

Der SAPS II spiegelt die Erkrankungsschwere wider. In die Berechnung fließen als Aufnahmebefund der Allgemeinzustand, chronische Leiden, der GCS und das Alter des Patienten ein. Hinzu kommen die Messwerte systolischer Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur, Horovitz-Quotient und Urinausfuhr. Des Weiteren werden die Laborwerte Leukozytenzahl, Bilirubin, Harnstoff, Natrium, Kalium, Bicarbonat berücksichtigt (36).

Im TISS 28 wird anhand von 28 therapeutischen, diagnostischen und pflegerischen Maßnahmen wie z.B. Verbandswechsel, Monitoring, Dialyse etc. der tägliche Pflege-

und Therapieaufwand schwerkranker Patienten quantifiziert. Ein hoher Score (bis max. 88 Punkte) korreliert mit einem erhöhten Versorgungsaufwand (37).

Die genannten ICU-Scores werden alle 24 h in der elektronischen Patientenkurve erfasst, wobei das Scoring auf der herzchirurgischen Intensivstation in Mainz erst seit Juni 2020 vollständig etabliert wurde.

3.4.4 Laborparameter

Laborparameter, die im Rahmen der Studie erfasst wurden, können Tabelle 4 entnommen werden. Es wurden zu diesen Laborwerten je ein Minimal- und ein Maximalwert, sowie der erste und der letzte Wert dokumentiert. Die Werte basieren auf arteriellen Blutentnahmen und wurden im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz ermittelt. Die entsprechenden Blutentnahmen fanden auf der herzchirurgischen Intensivstation standardisiert bei Aufnahme eines Patienten sowie täglich um 4 Uhr und 16 Uhr statt.

Ausnahme: Das PCT gehört nicht standardmäßig zur Aufnahme- oder Routinelabor Diagnostik, sondern wird bei Bedarf zusätzlich angefordert und bei pathologischem Befund weiter verlaufskontrolliert.

Tabelle 4: Laborparameter

Variable	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
(erstes/ letztes/ min./ max.) Bilirubin	Gesamt-Bilirubin, während ICU-Behandlung	mg/dl	Metrisch
(erstes/ letztes/ min./ max.) Kreatinin	Während ICU-Behandlung	mg/dl	Metrisch
(erstes/ letztes/ min./ max.) CRP	C-reaktives Protein, während ICU-Behandlung	mg/l	Metrisch
(erstes/ letztes/ min./ max.) PCT	Procalcitonin, während ICU-Behandlung	ng/ml	Metrisch
(erste/ letzte/ min./ max.) Thrombozytenzahl	Thrombozyten pro Nanoliter, während ICU-Behandlung	Anzahl pro nL	Metrisch

3.4.5 Laktat, pH, BE

Bei dem beobachteten Patientenkollektiv wurden engmaschig (0,5 bis 2 h) arterielle BGAs angefertigt. Neben Base Excess und pH-Wert wurde auf Laktatkonzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten der ECLS-Therapie bzw. Laktatverläufe unter laufender ECLS geachtet. Entsprechende Parameter können Tabelle 5 entnommen werden.

Tabelle 5: Parameter aus Blutgasanalysen

Variable	Erläuterung	Einheit / Kategorie	Skalenniveau
Laktat, unmittelbar vor ECLS-Anlage	Laktatkonzentration vor Start der ECLS-Behandlung	mmol/l	Metrisch
(erstes/ letztes/ min./ max.) Laktat, während ECLS	Laktatkonzentrationen während ECLS-Behandlung	mmol/l	Metrisch
Laktat, post Weaning	Laktatkonzentration ca. 6 h nach ECLS-Explantation	mmol/l	Metrisch
Laktat $\leq 5,0$ mmol/l	Dauer im Laktatintervall, während ECLS	Stunden	Metrisch
Laktat 5,1-10,0 mmol/l	Dauer im Laktatintervall, während ECLS	Stunden	Metrisch
Laktat 10,1-15,0 mmol/l	Dauer im Laktatintervall, während ECLS	Stunden	Metrisch
Laktat 15,1-20,0 mmol/l	Dauer im Laktatintervall, während ECLS	Stunden	Metrisch
Laktat $\geq 20,1$ mmol/l	Dauer im Laktatintervall, während ECLS	Stunden	Metrisch
pH-Minimum	Niedrigster pH-Wert, während ECLS-Behandlung		Metrisch
BE-Minimum	Niedrigster Base Excess, während ECLS-Behandlung	mmol/l	Metrisch

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse dieser Studie erfolgte in beratender und unterstützender Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Kategoriale Variablen wurden als Häufigkeiten ausgedrückt und entsprechend der beiden Gruppen Überlebende vs. Verstorbene mit Hilfe des Exakten Tests nach Fisher oder des Chi-Quadrat-Test nach Pearson (X^2 -Test) verglichen. Univariate Vergleiche zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf kategoriale Variablen wurden ebenfalls mit dem Exakten Fisher-Test oder X^2 -Test herausgearbeitet.

Stetige Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht. Für nicht-normalverteilte Parameter wurde der Wilcoxon-Rangsummentest verwendet und die Daten entsprechend als arithmetisches Mittel \pm Standardabweichung ausgedrückt.

Die Vorhersagegenauigkeit für die Mortalität bezogen auf die maximale Laktatkonzentration wurde bewertet, indem die Fläche unter der Kurve (AUC) der Receiver Operating Characteristics (ROC, „Grenzwertoptimierungskurve“) mit einem möglichst hohen Youden-Index berechnet wurde.

Das statistische Signifikanzniveau wurde mit einem Wert von 5% ($p < 0,05$) definiert.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von Tabellen, Balken/Säulen- und Kreisdiagrammen, Boxplots, ROC-Kurve oder in Textform.

3.6 Verwendete Software

- SAP GUI (Version 7.50, SAP SE, Walldorf, Deutschland)
- COPRA 6live (Version 6.85.0, COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland)
- LAURIS (Version 2.22.3, Nexus Swisslab GmbH, Berlin, Deutschland)
- Blutgasanalyse-Systeme ABL 825 (Radiometer GmbH, Krefeld, Deutschland)
- Microsoft Excel (Version 2207, Microsoft 365 MSO, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)
- Microsoft Word (Version 2207, Microsoft 365 MSO, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA)
- R (Version 4.1.2, R Core Team, Wien, Österreich)

4 Ergebnisse

In dem 14-monatigen Beobachtungszeitraum wurden insgesamt 60 Patienten im Rahmen dieser retrospektiven Studie gescreent. Unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien konnten 51 Patienten, die eine ECLS-Therapie erhalten haben, in die Studie aufgenommen werden. Neun Patientenfälle wurden entsprechend ausgeschlossen (vgl. Kapitel 3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien).

Nach der in Kapitel 3.2.3 beschriebenen Definition des Outcomes wurde die selektierte Studienpopulation in zwei Gruppen unterteilt: 23 Überlebende und 28 Verstorbene.

Abbildung 1 veranschaulicht die Zusammenstellung der Studienpopulation in Form eines Flussdiagramms.

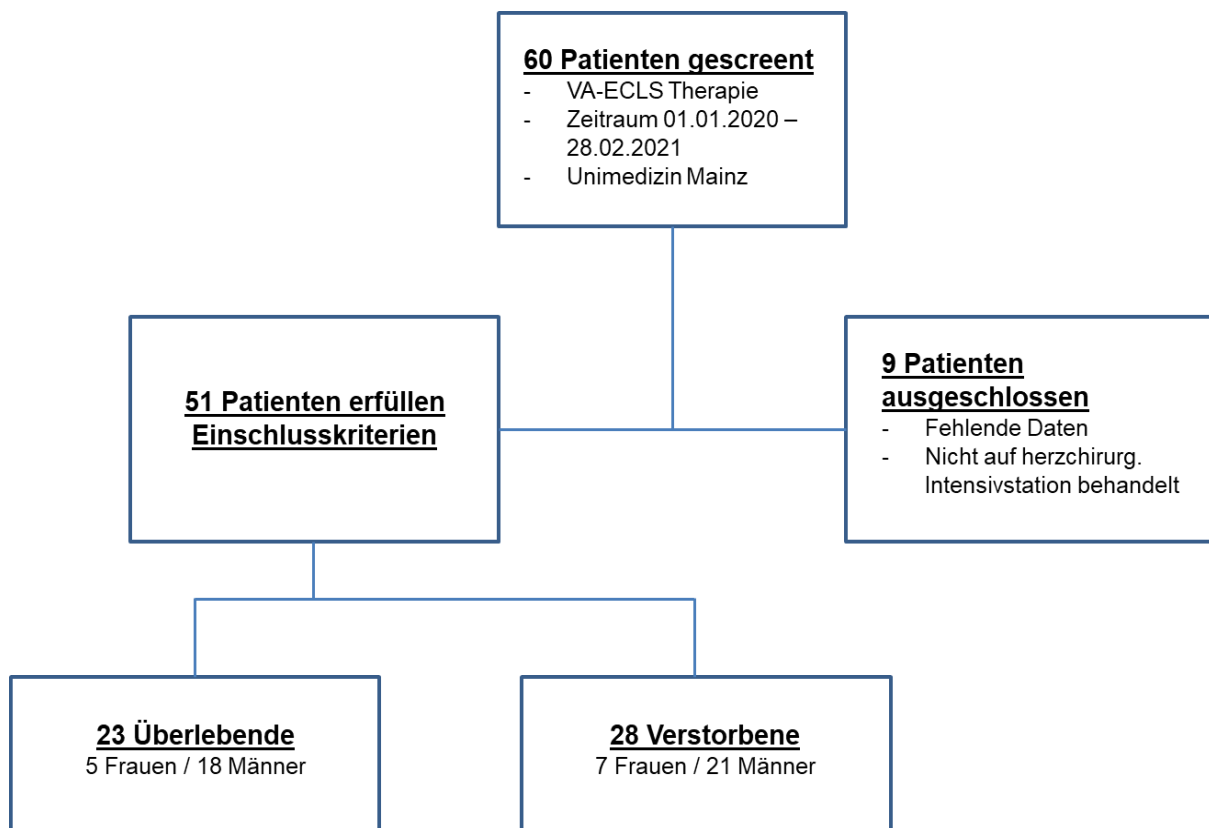


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Selektion der Studienpopulation

Für das Outcome ergibt sich folglich ein relativer Anteil von 45% Überlebenden (23 von 51) und 55% Verstorbenen (28 von 51) (vgl. Abb. 2).

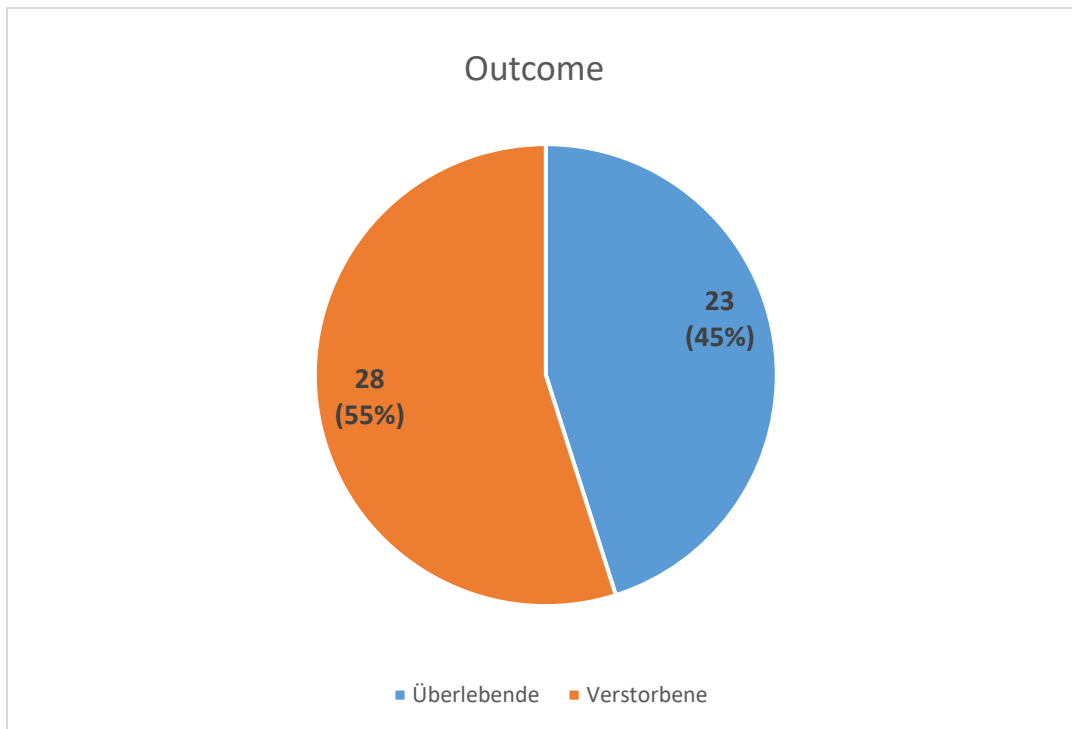


Abbildung 2: Kreisdiagramm zum Outcome Überleben vs. Versterben

4.1 Deskription des Patientenkollektivs

Die folgenden Tabellen und Grafiken charakterisieren das Patientenkollektiv dieser Studie anhand von demographischen Daten und Angaben zu Vorerkrankungen.

Tabelle 6: Deskription - Demographische Daten

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
Alter (Jahre)		51			
	MW ± SD	63,4 ± 11,8	66,3 ± 9,5	61,0 ± 13,7	0,125
	Spannweite	25 - 83	43 - 80	25 - 83	
	Median	64	63	64	
Geschlecht		51			0,785
weiblich	n (%)	12 (24%)	5 (22%)	7 (25%)	
männlich	n (%)	39 (76%)	18 (78%)	21 (75%)	

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
BMI (kg/m²)		51			
< 18,5	n (%)	0	0	0	-
18,5 – 24,9	n (%)	20	6 (26%)	14 (50%)	0,087
25,0 – 29,9	n (%)	18	11 (48%)	7 (25%)	0,095
30,0 – 34,9	n (%)	7	4 (17%)	3 (11%)	0,505
35,0 – 39,9	n (%)	3	1 (4,5%)	2 (7%)	0,693
≥ 40,0	n (%)	3	1 (4,5%)	2 (7%)	0,693

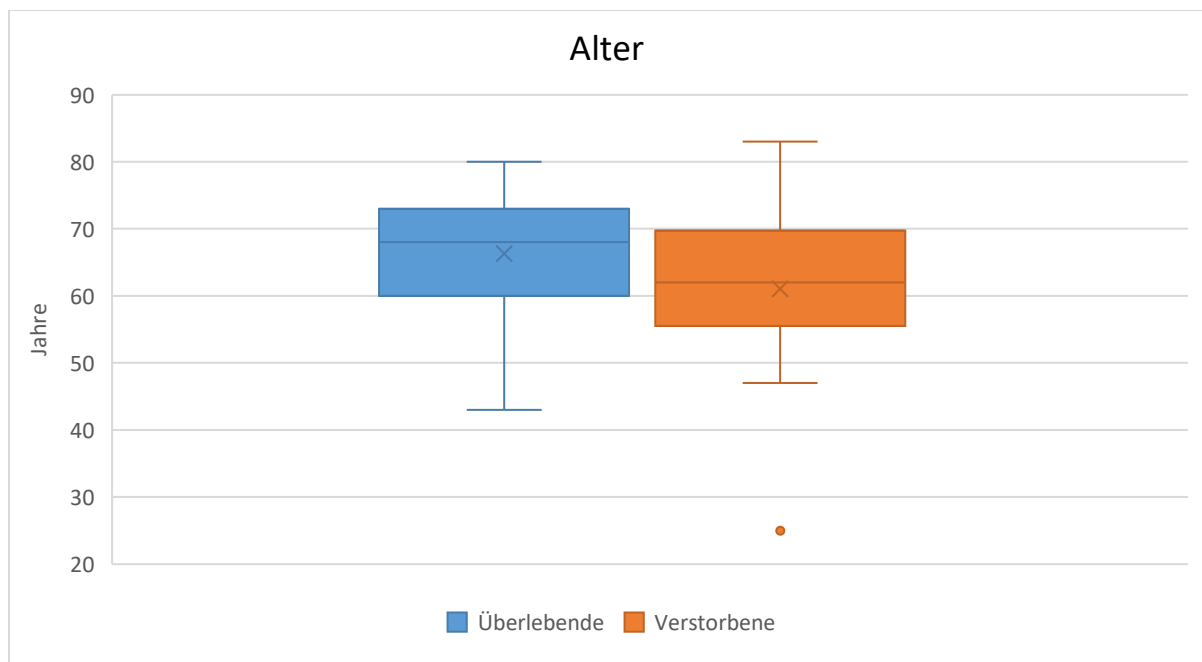


Abbildung 3: Boxplot zum Alter der beiden Patientengruppen, Überlebende vs. Verstorbene

Das mittlere Alter der Studienpopulation beträgt $63,4 \pm 11,8$ Jahre. Die Gruppe der Überlebenden ist im Durchschnitt älter als die Gruppe der Verstorbenen ($66,3 \pm 9,5$ vs. $61,0 \pm 13,7$ Jahre). Die Spannweite der Altersverteilung von 25 bis 83 Jahren ist in der Gruppe der Verstorbenen größer. Hier gab es zwei Patienten im Alter von 25 Jahren. Im Median unterscheiden sich die Gruppen kaum (63 vs. 64 Jahre).

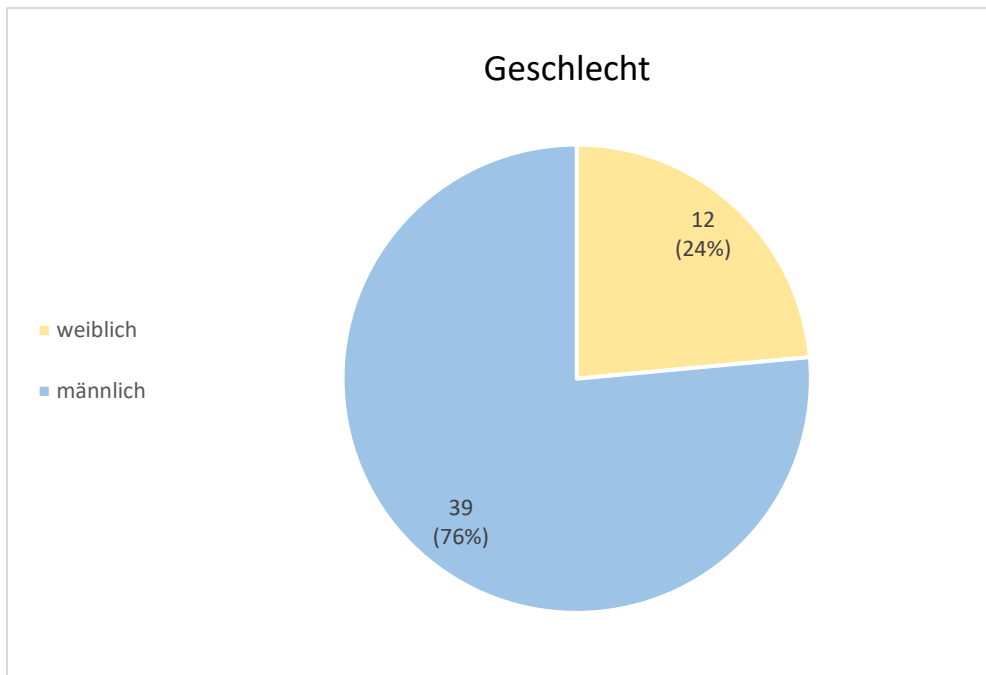


Abbildung 4: Kreisdiagramm zur Geschlechterverteilung in der Studienpopulation

Bei der Geschlechterverteilung der beschriebenen Kohorte fällt auf, dass es mehr männliche Patienten ($n = 39$) gab. Das Verhältnis der Anzahl der Frauen zur Anzahl der Männer beläuft sich auf etwa 1:3 (24% : 76%). In diesem Punkt unterscheiden sich die beiden untersuchten Gruppen nicht signifikant ($p = 0,785$).

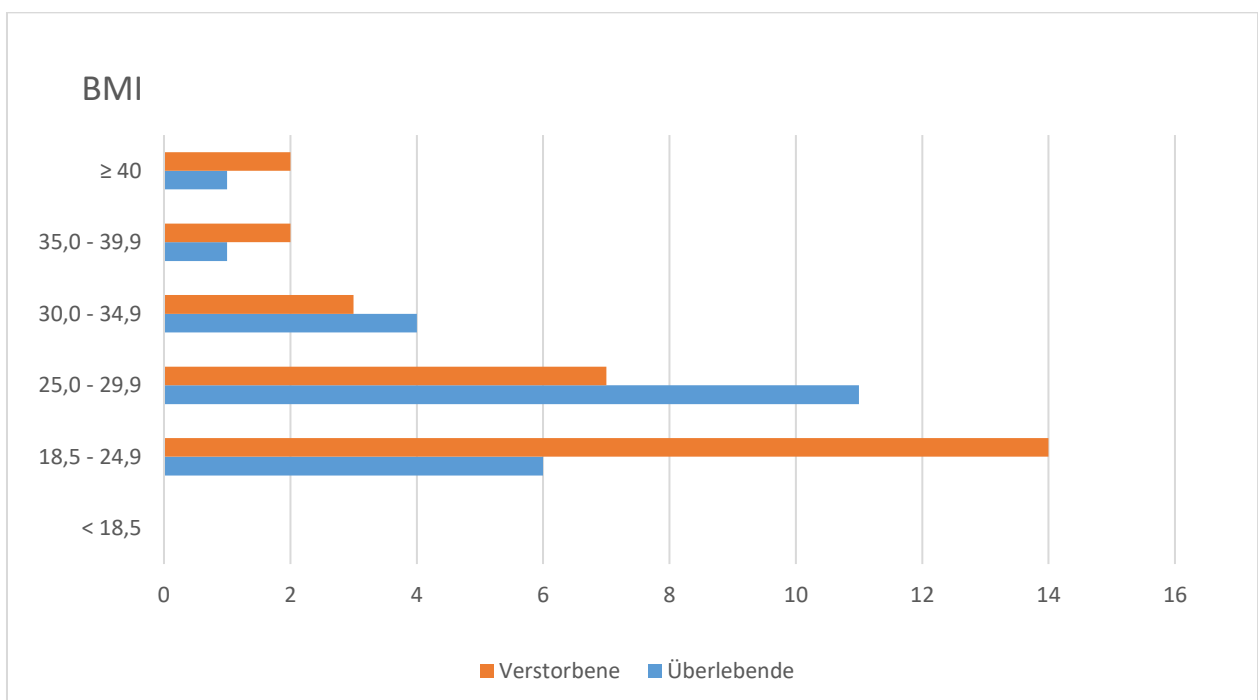


Abbildung 5: Balkendiagramm zum BMI, Überlebende vs. Verstorbene

In Bezug auf den BMI ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Der Großteil der Überlebenden hatte ein leichtes Übergewicht (25,0 - 29,9 kg/m²: 48% vs. 25%; p = 0,095). In der Gruppe der Verstorbenen überwiegt der Anteil an Normalgewichtigen (18,5 – 24,9 kg/m²: 50% vs. 26%; p = 0,087).

Tabelle 7: Deskription - Vorerkrankungen

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
KHK	n (%)	32	14 (60,9%)	18 (64,3%)	0,812
Herzinfarkt	n (%)	13	6 (26,1%)	7 (25%)	0,940
Valvulopathie (ab °II)	n (%)	21	11 (47,8%)	10 (35,7%)	0,393
Herzinsuffizienz	n (%)	15	8 (34,8%)	7 (25%)	0,457
Diabetes mellitus Typ 1/2	n (%)	27	11 (47,8%)	15 (53,6%)	0,694
Nikotinabusus	n (%)	16	6 (26,1%)	10 (35,7%)	0,473
COPD	n (%)	6	1 (4,4%)	5 (17,9%)	0,145
Lungenemphysem	n (%)	3	1 (4,4%)	2 (7,1%)	0,693
Chronische Niereninsuffizienz	n (%)	7	2 (8,7%)	5 (17,9%)	0,357
Lebererkrankung	n (%)	1	0 (0%)	1 (3,6%)	0,386

Die Verteilung der Vorerkrankungen ist in Tabelle 7 exemplarisch dargestellt. Die KHK ist in beiden Patientengruppen mit 60,9% bzw. 64,3% die häufigste erfasste Vorerkrankung (p = 0,812). Auf Platz 2 der Vorerkrankungen der Überlebenden stehen mit 47,8% ein Diabetes mellitus und Herzklappenvitien. Eine Herzinsuffizienz (NYHA-Klassifikation nicht ausreichend dokumentiert) ist mit 34,8% die dritthäufigste Vorerkrankung unter den Überlebenden. Diabetes mellitus kommt bei 53,6% der Verstorbenen vor. An dritter Stelle stehen bei den Verstorbenen eine Herzinsuffizienz und Nikotinabusus mit 35,7%.

Bei keiner der erhobenen Vorerkrankungen besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen.

Neben den in Tab. 7 aufgeführten Vorerkrankungen wurden noch weitere Komorbiditäten dokumentiert. Auch hier ließen sich keine Unterschiede von Signifikanz feststellen.

4.2 Deskription therapierelevanter Daten

Im Folgenden werden diverse Daten, die im Zusammenhang mit dem Therapieprozess stehen, dargestellt und beschrieben. Es werden das Aufnahme- und Operations-Setting, Details zum Einsatz der ECLS, der Einsatz zusätzlicher Devices oder Verfahren zur Organunterstützung, die Applikation von Katecholaminen und Blutprodukten, sowie häufige Komplikationen und allgemeine Angaben zur Behandlungsdauer auf der ICU thematisiert.

4.2.1 Deskription des Aufnahme- und OP-Settings

Informationen über das Aufnahme- und OP-Setting können Tabelle 8 und den folgenden Diagrammen entnommen werden.

Tabelle 8: Deskription – Aufnahme, OP

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
Aufnahmeart					
Notfall	n (%)	29 (57%)	11 (48%)	18 (64%)	
elektiv	n (%)	22 (43%)	12 (52%)	10 (36%)	
OP					
Ja	n (%)	39 (77%)	18 (78%)	21 (75%)	
Nein	n (%)	12 (24%)	5 (22%)	7 (25%)	0,797
OP-Art					
ACVB	n (%)	7 (14%)	5 (22%)	2 (7,1%)	0,140
Klappen-OP	n (%)	7 (14%)	2 (8,7%)	5 (18%)	0,357

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
Typ A-Dissektion	n (%)	1 (2,0%)	0	1 (3,6%)	0,386
Andere Herz-OP	n (%)	5 (9,8%)	4 (17%)	1 (3,6%)	0,280
Kombinierte OP	n (%)	19 (37%)	7 (30%)	12 (43%)	0,372
OP-Dauer (min)	MW SD ±	402 ± 223	324 ± 159	463 ± 243	
HLM-Zeit (min)	MW SD ±	235 ± 115	194 ± 86	261 ± 120	
Abklemmzeit Aorta (min)	MW SD ±	121 ± 57	104 ± 61	132 ± 60	
Ursache für CS					
AS °III	n (%)	6 (12%)	4 (17%)	2 (7,0%)	0,270
AI °III	n (%)	3 (5,9%)	2 (8,7%)	1 (3,6%)	0,457
TI °III	n (%)	1 (2,0%)	1 (4,4%)	0	0,287
MS °III	n (%)	1 (2,0%)	1 (4,4%)	0	0,287
MI °III	n (%)	2 (3,9%)	1 (4,4%)	1 (3,6%)	0,910
STEMI	n (%)	12 (24%)	3 (13%)	9 (32%)	0,116
STEMI Ventrikelruptur +	n (%)	3 (5,9%)	1 (4,4%)	2 (7,0%)	0,693
Aortenwurzel- Abszess	n (%)	1 (2,0%)	1 (4,4%)	0	0,287
Typ A-Dissektion	n (%)	4 (7,8%)	0	4 (14%)	0,064
Endokarditis	n (%)	6 (12%)	1 (4,4%)	5 (18%)	0,145
LAE + eCPR	n (%)	5 (9,8%)	3 (13%)	2 (7,0%)	0,497
TAVI + eCPR	n (%)	2 (3,9%)	1 (4,4%)	1 (3,6%)	0,910
PTCA + eCPR	n (%)	3 (5,9%)	3 (13%)	0	0,054
Andere Ursache	n (%)	2 (3,9%)	1 (4,4%)	1 (3,6%)	0,910

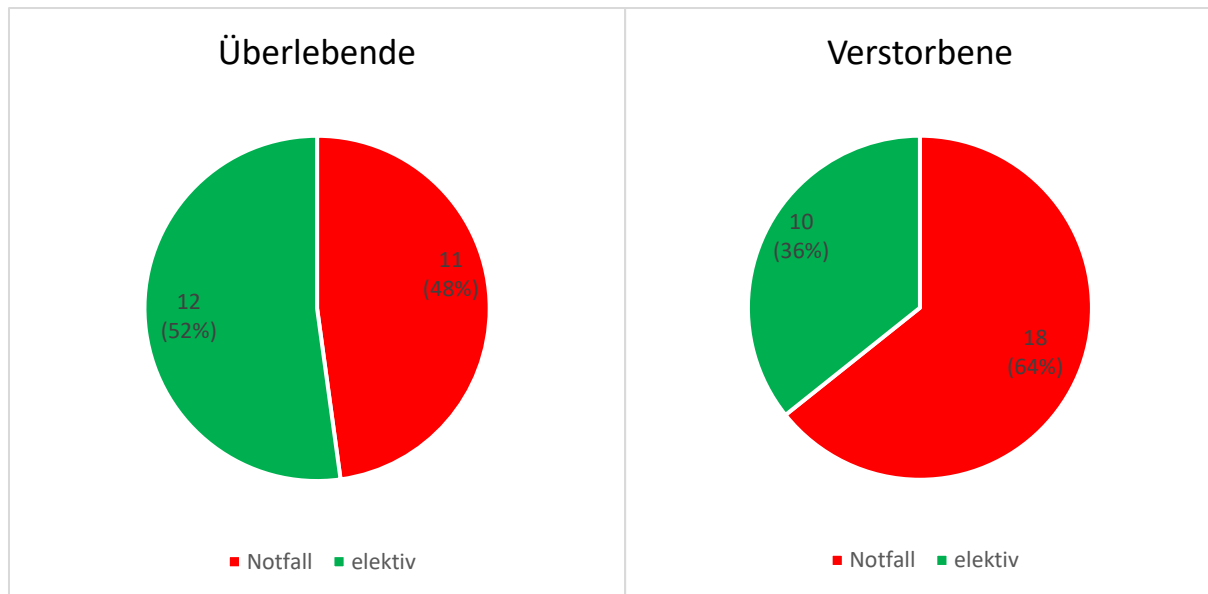


Abbildung 6: Kreisdiagramm zur Aufnahmeart (Notfall vs. elektiv) Überlebende vs. Verstorbene

Die Gegenüberstellung notfallmäßige vs. elektive Aufnahmeart zeigt, dass insgesamt mehr ECLS-Patienten als Notfall (57%) in die Abteilung HGC kamen. 18 von 28 Patienten (64%), die nicht überlebten, kamen als Notfall in die Klinik. In der Gruppe der Überlebenden ist der Anteil an geplanten Krankenhausaufnahmen höher (52%) (vgl. Abb. 6).

77% der Patienten aus der Studienpopulation wurden während des betreffenden Krankenhausaufenthaltes operiert.

Die verschiedenen OP-Arten im Patientenkollektiv weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Es lässt sich allerdings beschreiben, dass 43% der Verstorbenen (vs. 30% der Überlebenden) einen kombinierten herzchirurgischen Eingriff hatten ($p = 0,372$). Eine reine Bypass-OP ist öfter bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen zu verzeichnen (22% vs. 7,1%; $p = 0,140$).

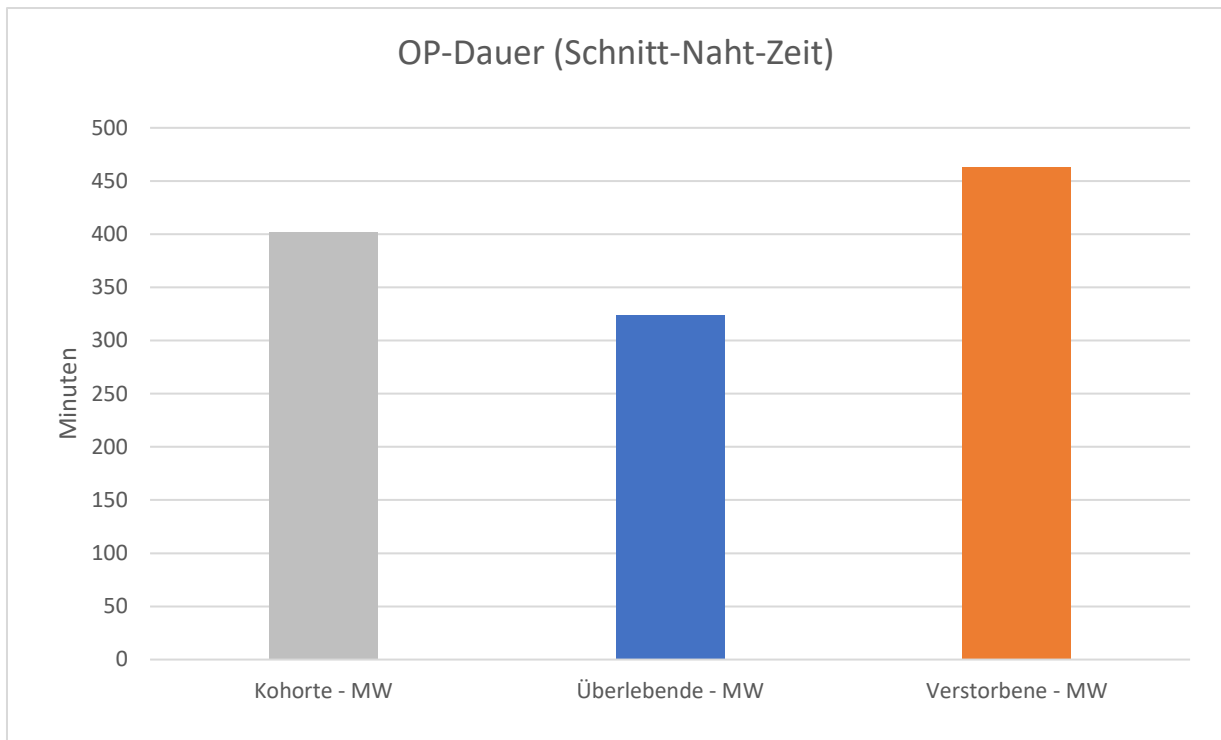


Abbildung 7: Säulendiagramm zum Vergleich der mittleren OP-Dauer

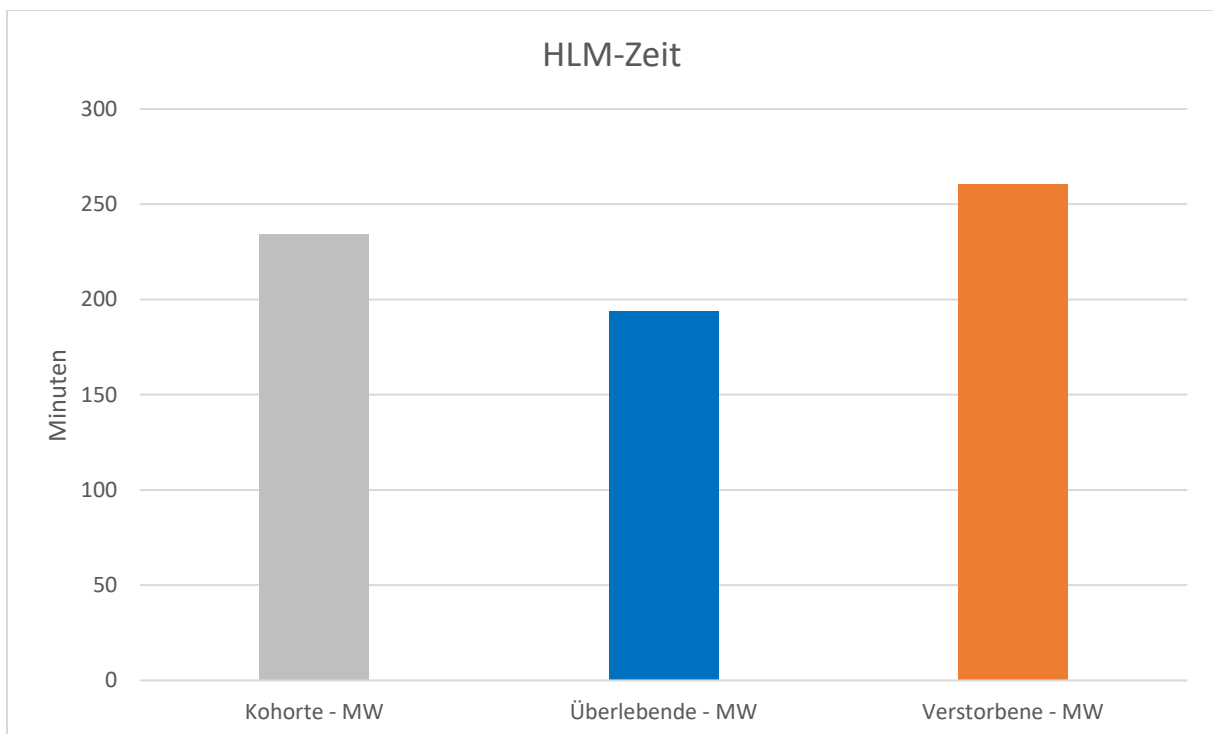


Abbildung 8: Säulendiagramm zum Vergleich der mittleren HLM-Zeit

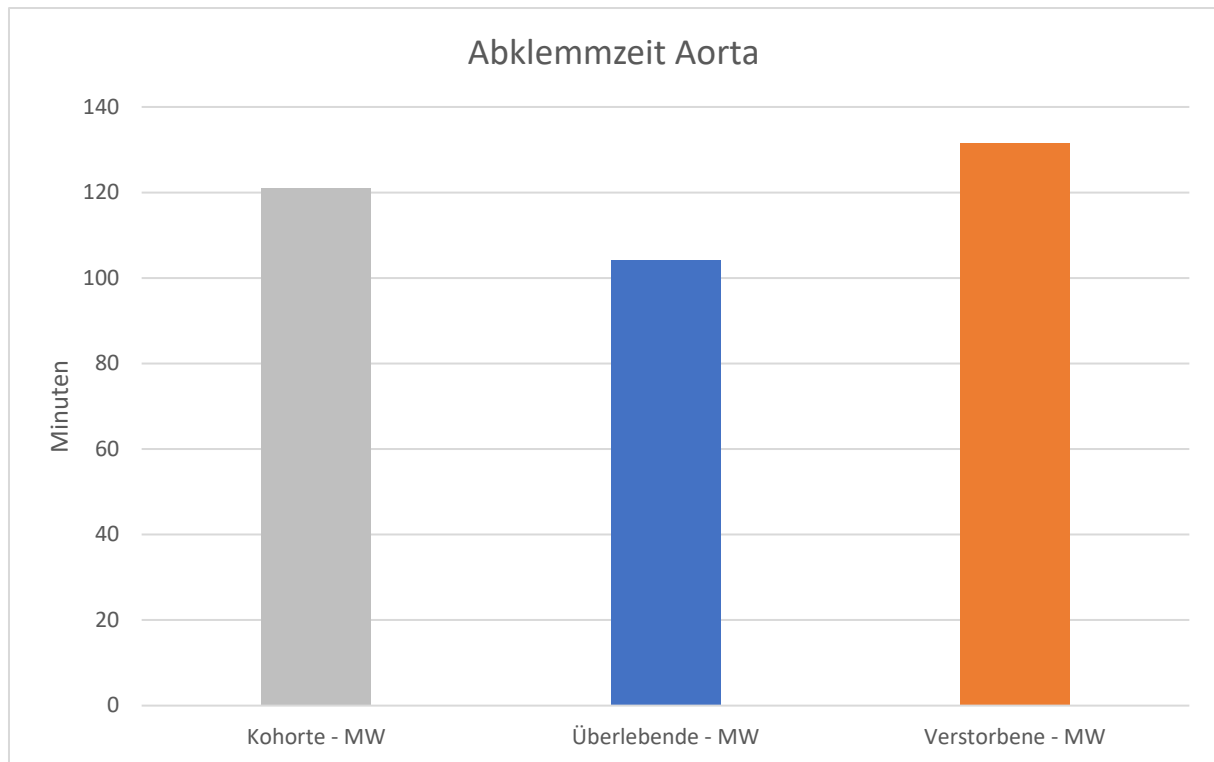


Abbildung 9: Säulendiagramm zum Vergleich der mittlere Abklemmzeit der Aorta

Die Gruppe der Verstorbenen liegt mit 463 ± 243 Minuten Schnitt-Naht-Zeit, 261 ± 120 Minuten an der HLM und 132 ± 60 Minuten Aorta-Abklemmzeit über den jeweiligen OP-Zeiten der Überlebenden (vgl. Abb. 7 - 9).

In unserem Patientenkollektiv waren ST-Hebungsinfarkte die häufigste Ursache für einen Kardiogenen Schock ($n = 15$, davon drei mit Ventrikelruptur). Elf dieser Patienten verstarben.

4.2.2 Deskription der ECLS-Therapie

Im Folgenden werden Details zum Einsatz der ECLS beschrieben.

Tabelle 9: Deskription – ECLS-Therapie

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene N = 28	p-Wert
Situation der ECLS-Anlage					
bei primärer OP	n (%)	13 (26%)	3 (13%)	10 (36%)	0,069
Sekundär/ post-OP (ohne CPR)	n (%)	23 (45%)	13 (57%)	10 (36%)	0,144
eCPR	n (%)	15 (29%)	7 (30%)	8 (29%)	0,895
Art der ECLS					
VA-ECMO	n (%)	49 (96%)	23 (100%)	26 (93%)	
VVA-ECMO	n (%)	2 (3,9%)	0	2 (7,1%)	
Art der Kanülierung					
Antegrad	n (%)	28 (55%)	11 (48%)	17 (61%)	0,368
Retrograd	n (%)	23 (45%)	12 (52%)	11 (39%)	0,368
Kanülengröße venös (Fr)	MW ± SD	22,9 ± 2,8	23,0 ± 2,6	22,9 ± 2,8	
Kanülengröße arteriell (Fr)	MW ± SD	16,5 ± 1,6	16,8 ± 1,6	16,3 ± 1,6	
ECLS-Laufzeit (h)	MW ± SD	149,4 ± 142,8	103,2 ± 94,1	187,3 ± 165,5	0,094
	Spannweite	5 - 640	7 - 372	5 - 640	
	Median	96,5	102	96,5	
Max. ECLS-Blutfluss (L/min)	MW ± SD	4,80 ± 0,75	4,68 ± 0,67	4,89 ± 0,75	0,423
Max. Rounds per minute (U/min)	MW ± SD	3413 ± 278	3376 ± 269	3443 ± 278	0,567
Grund für ECLS-Ende					
Weaning	n (%)	24 (47%)	19 (83%)	5 (18%)	0,098
Therapieabbruch	n (%)	23 (45%)	0	23 (82%)	0,137
Verlegung mit ECLS	n (%)	4 (7,8%)	4 (17%)	0	0,478

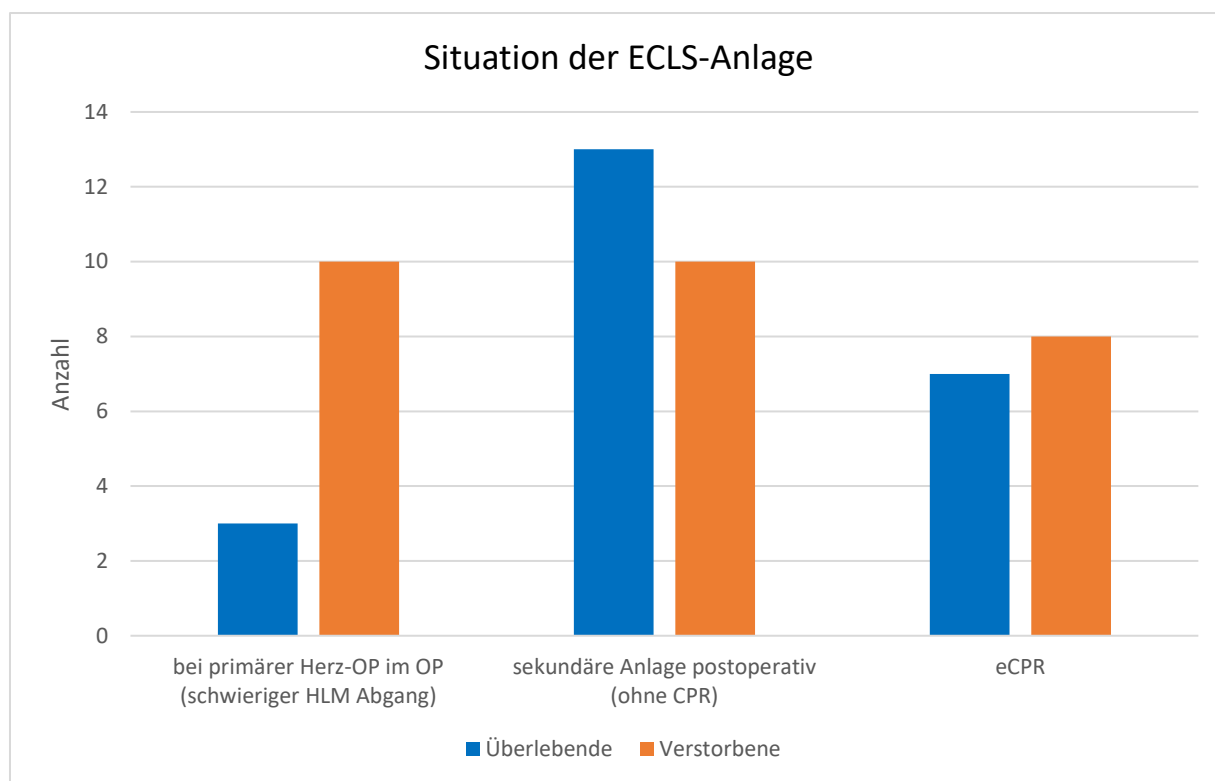


Abbildung 10: Säulendiagramm zur Situation der ECLS-Anlage

Zum Kontext der ECLS-Therapieeinleitung lässt sich beschreiben, dass 45% der Patienten sekundär in der postoperativen Phase einer ECLS-Therapie zugeführt wurden. Dies betrifft 57% der Patienten mit Outcome „Überleben“ und 36% der Patienten mit Outcome „Versterben“ ($p = 0,144$). Bei 15 Patienten wurde die ECLS unter Reanimationsbedingungen implantiert. Hierzu zählen sieben Patienten aus der Gruppe der Überlebenden und acht Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen ($p = 0,895$). Drei Patienten der Überlebenden (13%) und zehn Patienten auf Seiten der Verstorbenen (36%) mussten intraoperativ, im Rahmen der initialen HGC-OP bei erschwertem HLM-Abgang mit einer ECLS versorgt werden ($p = 0,069$) (vgl. Abb. 10).

Bei der Art der ECLS und der Art der Kanülierung gibt es keine signifikanten Unterschiede. In zwei Fällen wurde eine VVA-ECMO implantiert (betrifft zwei von 28 Verstorbenen). In 55% der Fälle wurde initial eine antegrade und in 45% eine retrograde Kanülierungstechnik gewählt ($p = 0,368$). In acht Fällen wurde aus technischen Gründen oder zur Verbesserung der kardiopulmonalen Unterstützung im Verlauf die Kanülierungsform gewechselt. Die Wahl der venösen und arteriellen Kanülengrößen weist keine nennenswerten Gruppenunterschiede auf (siehe Tab. 9).

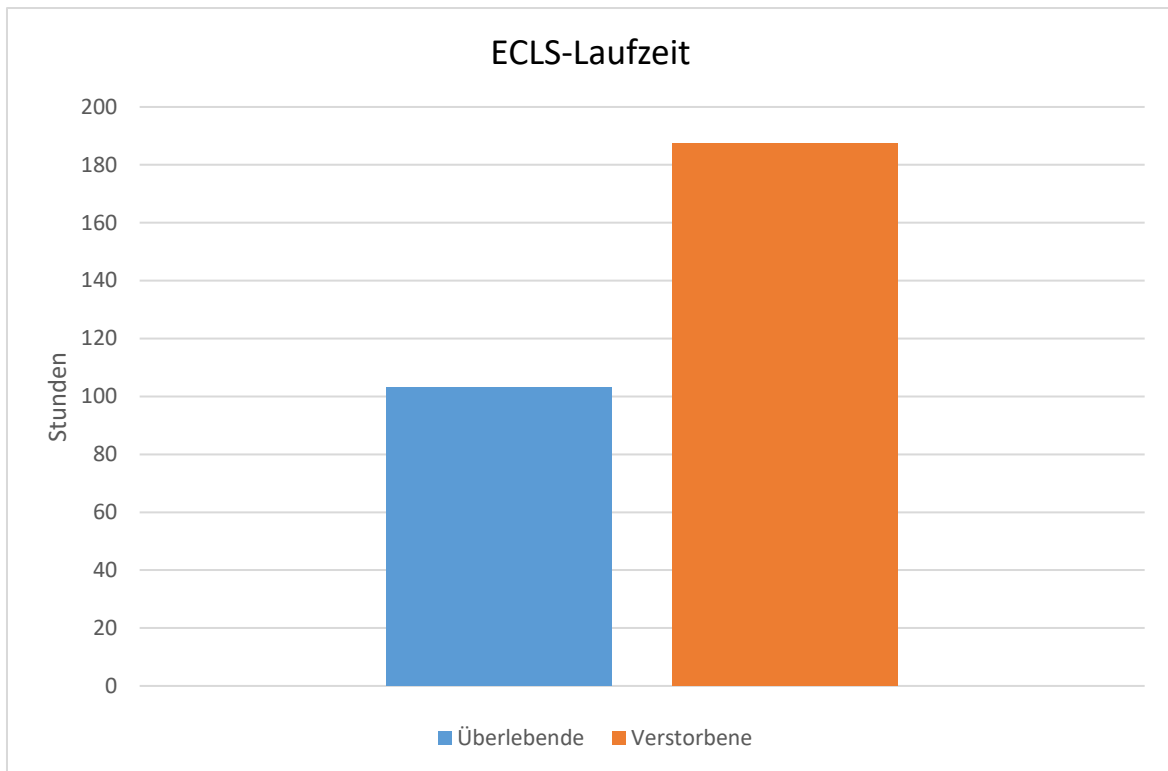


Abbildung 11: Säulendiagramm zur mittleren ECLS-Laufzeit in Stunden, Überlebende vs. Verstorbene

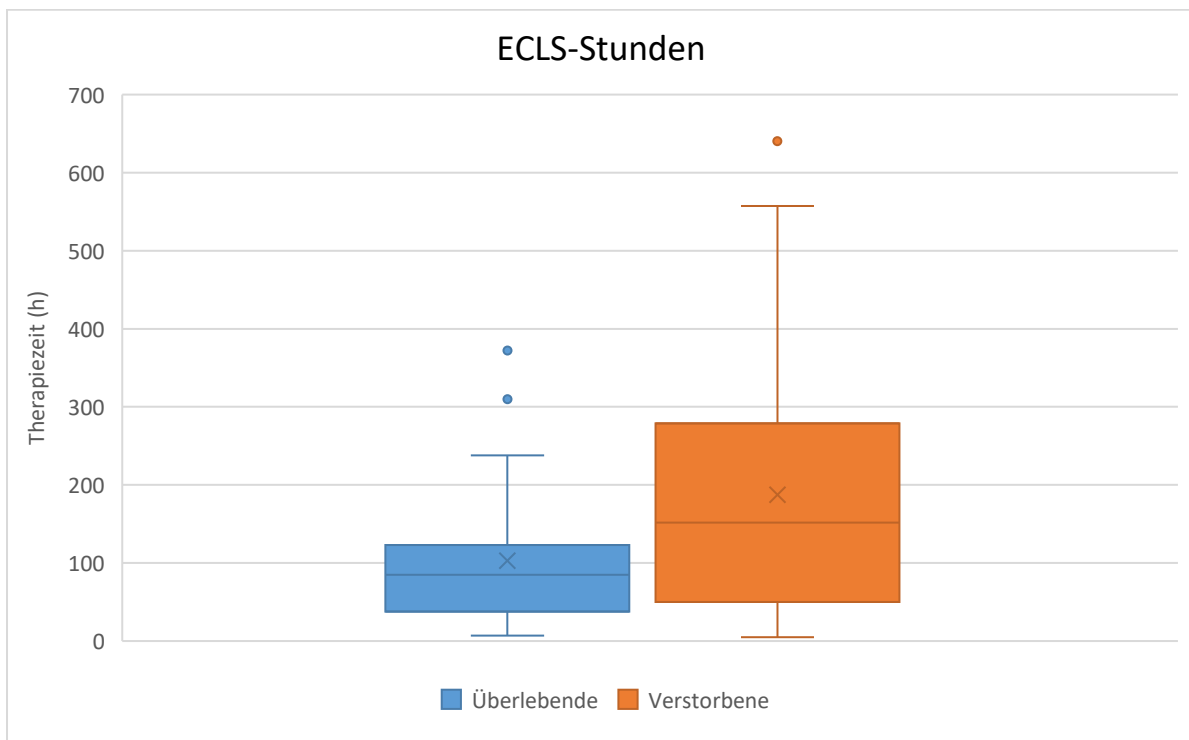


Abbildung 12: Boxplot zu den ECLS-Stunden, Überlebende vs. Verstorbene

Bezüglich der ECLS-Laufzeit fällt auf, dass Patienten aus der Gruppe der Verstorbenen mit $187,3 \pm 165,5$ Stunden (bei einer Spannweite von 5 - 640 h) durchschnittlich länger an der ECLS angeschlossen waren als die Überlebende mit $103,2 \pm 94,1$ h (bei einer Spannweite von 7 – 372 h) ($p = 0,094$) (vgl. Abb. 12).

Der im Therapieverlauf höchste ECLS-Blutfluss war bei den Verstorbenen geringfügig höher ($4,89 \pm 0,75$ L/min) als bei den Überlebenden ($4,68 \pm 0,67$ L/min). Die am Gerät eingestellte maximale Drehzahl (RPM) liegt bei den Verstorbenen mit 3443 ± 278 U/min ebenfalls über dem Durchschnitt der Gruppe der Überlebenden (3376 ± 269 U/min).

Die Beendigung der ECLS-Therapie erfolgte bei 24 Patienten (47%) in Form eines Weanings mit anschließender Explantation des EKZ-Systems. Davon konnten 19 Patienten von der ICU auf eine periphere Bettenstation verlegt werden. Fünf Patienten verstarben nach der Explantation auf der ICU. In 23 Fällen entsprach das ECLS-Therapieende in etwa dem Zeitpunkt des Todes. Dies trifft auf 82% der verstorbenen Patienten zu. Insgesamt vier Patienten wurden mit laufender ECLS-Therapie auf eine andere ICU verlegt.

4.2.3 Deskription zum Einsatz weiterer Organunterstützungsverfahren, Katecholaminen und Blutprodukten

In Tabelle 10 und den folgenden Graphiken werden der Einsatz zusätzlicher Devices oder Verfahren zur Organunterstützung, die Applikation von Katecholaminen und Blutprodukten beschrieben.

Tabelle 10: Deskription – Organunterstützung, Katecholamine, Bluttransfusionen

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
Impella®-Pumpe	n (%)	3 (5,9%)	0	3 (11%)	0,114
IABP	n (%)	11 (22%)	4 (17%)	7 (25%)	0,524
Nierenersatztherapie	n (%)	39 (77%)	15 (65%)	24 (86%)	0,092

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
Nordadrenalin	n (%)	100%	100%	100%	1
Adrenalin	n (%)	40 (78%)	13 (57%)	27 (96%)	<0,001
Dobutamin	n (%)	38 (75%)	16 (70%)	22 (79%)	0,475
Milrinon	n (%)	24 (47%)	12 (52%)	12 (43%)	0,518
Vasopressin	n (%)	13 (26%)	8 (35%)	5 (18%)	0,176
Levosimendan	n (%)	27 (53%)	11 (48%)	16 (57%)	0,518
EK-Transfusion	MW ± SD	36,7 ± 29,4	24,7 ± 29,6	46,5 ± 29,4	0,007
TK-Transfusion	MW ± SD	12,5 ± 12,2	7,1 ± 12,3	16,8 ± 12,2	0,009
FFP-Transfusion	MW ± SD	31,8 ± 27,4	22,6 ± 27,6	39,4 ± 27,4	0,005

Zu den weiteren Organunterstützungsverfahren: In drei Fällen wurde zusätzlich zur ECLS-Therapie eine Impella®-Pumpe eingesetzt. Diese drei Patienten gehören zur Gruppe der Nicht-Überlebenden (11%; $p = 0,114$). Eine IABP kam elf-mal zum Einsatz. Vier dieser Patienten überlebten, sieben verstarben ($p = 0,524$).

39 der 51 Patienten wurden einer kontinuierlichen venovenösen Hämodialyse (CVVHD) zugeführt – 65% der Überlebende und 86% der Verstorbenen ($p = 0,092$).

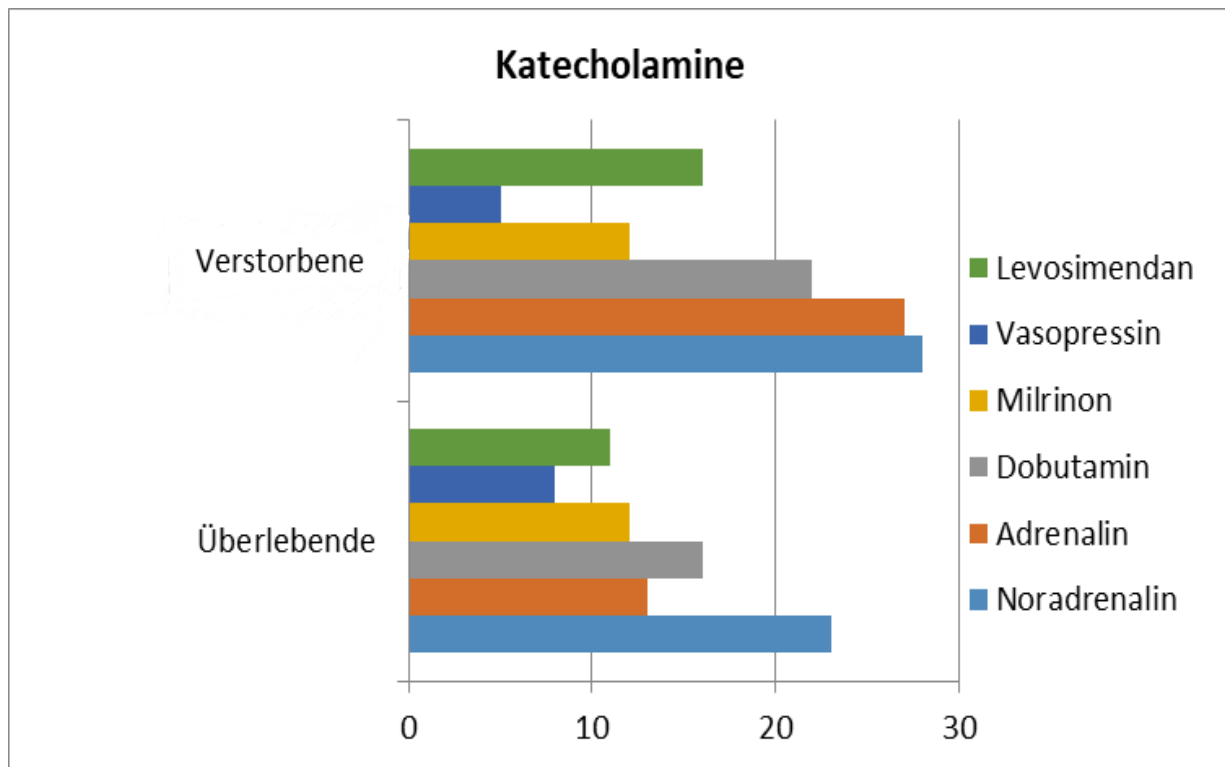


Abbildung 13: Balkendiagramm zum Einsatz von Katecholaminen im Vergleich Verstorbene vs. Überlebende

Unter den Katecholaminen wurde Noradrenalin bei allen 51 Patienten längerfristig als Perfusor eingesetzt. Adrenalin wurde häufiger bei den ECLS-Patienten verwendet, die verstarben (96% vs. 57%). Hier ist ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) detektierbar.

Dobutamin (79% vs. 70%) und Levosimendan (57% vs. 48%) kamen häufiger in der Gruppe der Verstorbenen vor, allerdings ohne signifikante Unterschiede. Milrinon und Vasopressin wurden häufiger bei den Überlebenden eingesetzt (52% vs. 43% und 35% vs. 18%) – ohne statistisch signifikant zu sein.

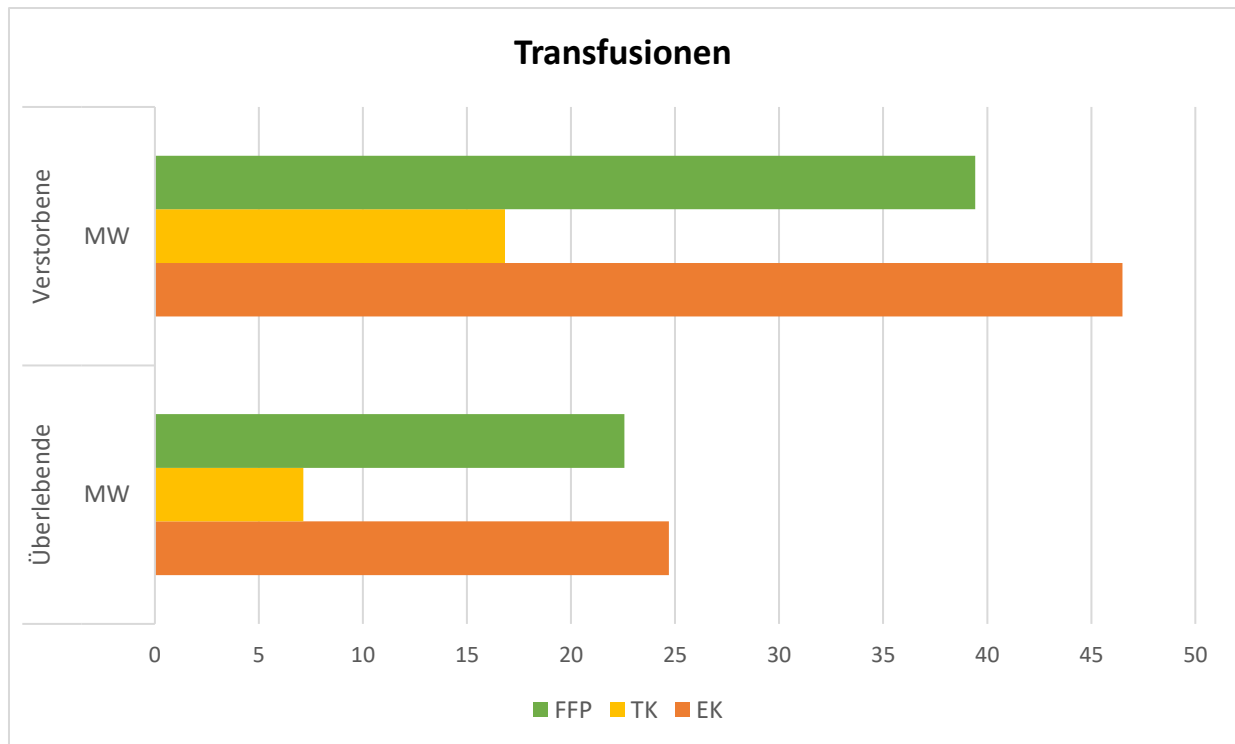


Abbildung 14: Balkendiagramm zum Einsatz von Blutprodukten im Vergleich Verstorbene vs. Überlebende

Transfusionen der Blutprodukte EK, TK und FFP erfolgten jeweils in höherer Anzahl in der Gruppe der Verstorbenen. Mit $46,5 \pm 29,4$ EKs, $16,8 \pm 12,2$ TKs und $39,4 \pm 27,4$ FFPs zeichnet sich im Vergleich zu den Überlebenden je ein statistisch signifikanter Unterschied ab (vgl. Tab. 10 und Abb. 14).

4.2.4 Deskription der Behandlungsdauer auf ICU und Komplikationen

Angaben zur Behandlungsdauer auf der ICU, der Beatmungsdauer und aufgetretenen Komplikationen bei den ECLS-Patienten können Tabelle 11 und den folgenden Diagrammen entnommen werden.

Tabelle 11: Deskription – Komplikationen, ICU-Behandlungsdauer, Beatmungsdauer

Variable	Statistik	Gesamt, N = 51	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
Rethorakotomie	n (%)	18 (35%)	7 (30%)	11 (39%)	0,522
Manuelle CPR	n (%)	10 (20%)	4 (17%)	6 (21%)	0,731
Intrakranielle Blutung	n (%)	5 (9,8%)	1 (4,4%)	4 (14%)	0,247
Ischämischer Insult	n (%)	5 (9,8%)	1 (4,4%)	4 (14%)	0,247
Amputation einer Extremität	n (%)	3 (5,9%)	2 (8,8%)	1 (3,6%)	0,457
Hämolyse	n (%)	15 (29%)	5 (22%)	10 (36%)	0,284
Behandlungsdauer (d)	MW ± SD	17,8 ± 26,5	23,0 ± 27,5	13,6 ± 26,5	0,670
	Spannweite	1 - 132	1 - 132	1 - 62	
Beatmungsdauer (h)	MW ± SD	270,2 ± 308,0	229,0 ± 313,6	304,1 ± 308,0	0,310
	Spannweite	7 - 1426	14 - 960	7 - 1426	

Die Anzahl der im Rahmen dieser Studie untersuchten Komplikationen fiel insgesamt höher in der Gruppe der Verstorbenen aus. Hier wurden 36 Fälle oben genannter Komplikationen dokumentiert. Unter den Überlebenden wurden 20 dieser Komplikationen dokumentiert. Die einzelnen Komplikationstypen zeigten dabei keine statistische Signifikanz.

Rethorakotomien kamen am häufigsten vor. Sieben Überlebende (30%) und elf Nicht-Überlebende (39%) mussten während ihres ICU-Aufenthaltes rethorakotomiert werden.

Bei zehn Patienten fand eine mechanische CPR statt (17% vs. 21%; $p = 0,731$).

Unter den Überlebenden gab es während des ICU-Aufenthaltes eine intrakranielle Blutung und einen ischämischen Schlaganfall. In der Gruppe der Verstorbenen gab es jeweils vier solcher Fälle ($p = 0,247$).

Bei zwei Überlebenden (8,8%) und einem Verstorbenen (3,6%) musste im Anschluss an die ECLS-Therapie eine Amputation einer peripheren Extremität erfolgen.

Eine weitere sehr häufige Komplikation war die Hämolyse. 15 Fälle von klaren Hämolysezeichen wurden dokumentiert (22% vs. 36%; $p = 0,286$).

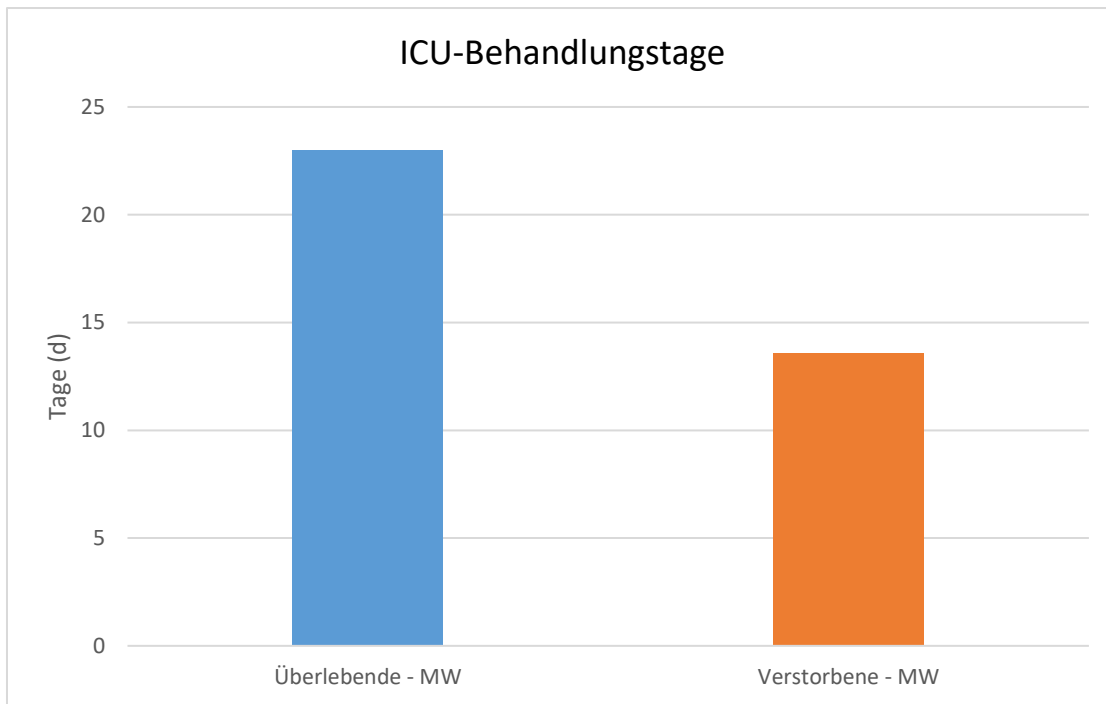


Abbildung 15: Säulendiagramm zum Vergleich der ICU-Behandlungstage Überlebende vs. Verstorbene

In der Gesamt-Behandlungszeit auf der ICU (Abb. 15) fällt auf, dass die Überlebenden mit $23,0 \pm 27,5$ Tagen (Maximum 132 d) im Durchschnitt länger auf der HGC-ICU behandelt wurden als die Verstorbenen mit $13,6 \pm 26,5$ Tagen (Maximum 62 d) ($p = 0,670$).

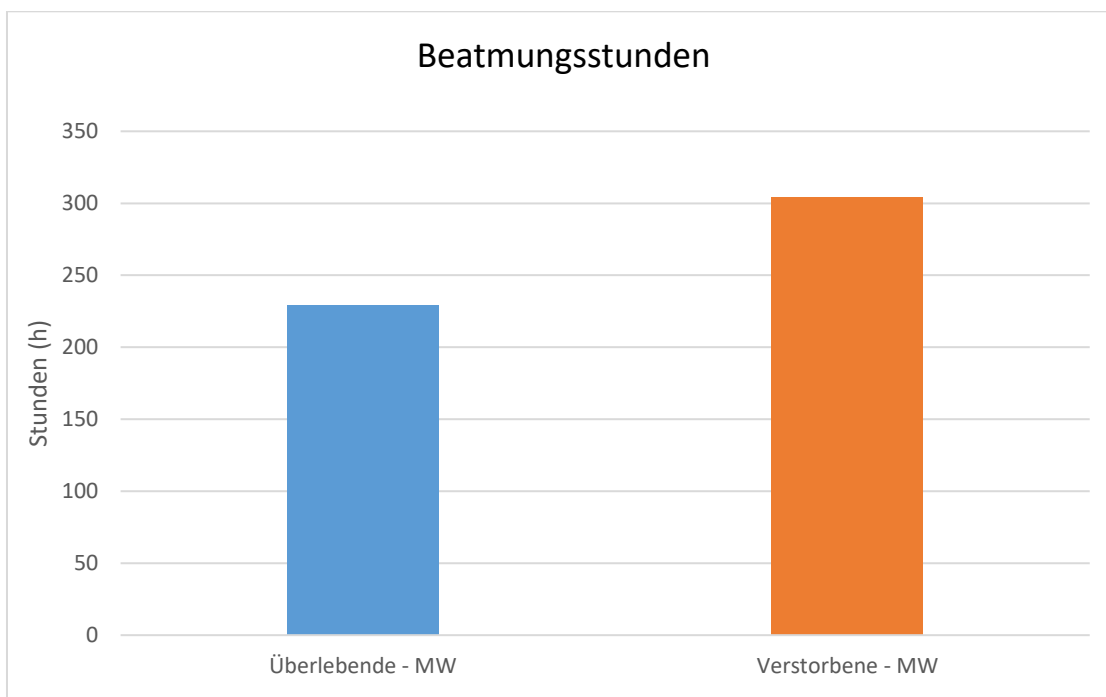


Abbildung 16: Säulendiagramm zum Vergleich der Beatmungsstunden Überlebende vs. Verstorbene

Die Beatmungszeit fiel bei den Verstorbenen höher aus (vgl. Abb. 16). Verstorbene verbrachten $304,1 \pm 308,0$ h (Spannweite 7 - 1426 h) am Respirator. Überlebende wurden $229,0 \pm 313,6$ h (Spannweite 14 - 960 h) respiratorisch unterstützt.

4.3 Deskription der intensivmedizinischen Scores

Im Folgenden werden die drei Scores SOFA, SAPS II und TISS 28 charakterisiert (vgl. Abschnitt 3.4.3 Intensivmedizinische Scores).

Tabelle 12: Deskription – Intensivmedizinische Scores

Variable	Statistik	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28
SOFA (0 - 24 Punkte)			
Erster Punktwert	MW \pm SD	11,6 \pm 4,8	12,5 \pm 5,7
Letzter Punktwert	MW \pm SD	7,5 \pm 2,9	18,1 \pm 4,5*
Minimum	MW \pm SD	5,2 \pm 2,1	11,8 \pm 5,4#
Maximum	MW \pm SD	13,8 \pm 4,6	18,3 \pm 4,6
SAPS II (0 - 160 Punkte)			
Erster Punktwert	MW \pm SD	69,2 \pm 17,3	65,4 \pm 17,7
Letzter Punktwert	MW \pm SD	53,0 \pm 23,0	86,2 \pm 12,4*
Minimum	MW \pm SD	40,3 \pm 18,5	52,2 \pm 19,0#
Maximum	MW \pm SD	84,5 \pm 10,4	94,3 \pm 8,6*
TISS 28 (0 - 88 Punkte)			
Erster Punktwert	MW \pm SD	44,1 \pm 10,7	39,6 \pm 12,2
Letzter Punktwert	MW \pm SD	32,8 \pm 9,0	48,8 \pm 8,4*
Minimum	MW \pm SD	27,3 \pm 6,6	32,0 \pm 10,5
Maximum	MW \pm SD	53,6 \pm 6,9	55,4 \pm 6,0
Legende: * p < 0,001; # p < 0,05			

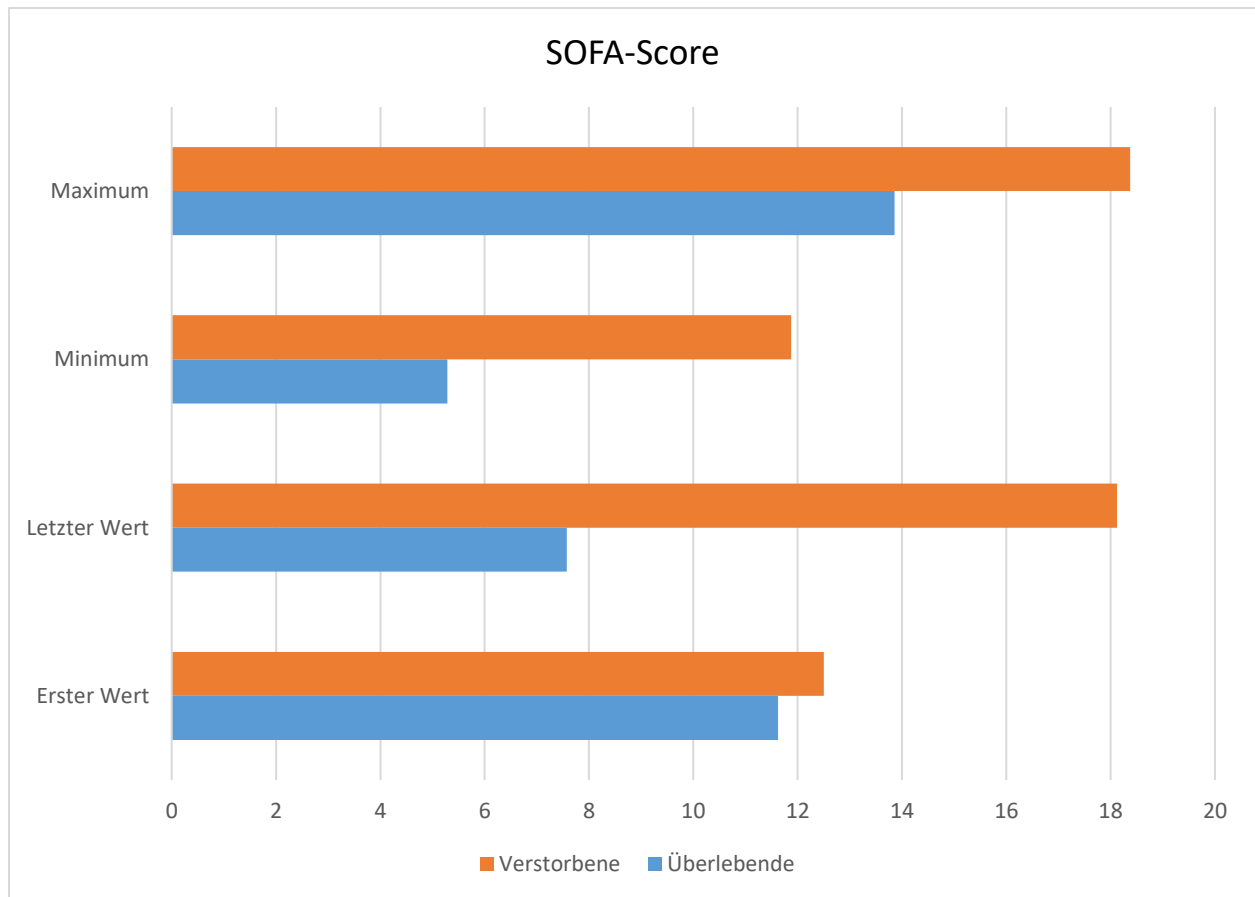


Abbildung 17: Balkendiagramm Vergleich der SOFA-Scores, Verstorbene vs. Überlebende

In Bezug auf den SOFA-Score fällt auf, dass die Mittelwerte in der Gruppe der Verstorbenen in allen vier Kategorien (Erster Punktwert, Letzter Punktwert, Minimum, Maximum) über denen der Überlebenden liegen. Dabei ist ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) beim niedrigsten ermittelten SOFA-Score zu vermerken ($11,8 \pm 5,4$ vs. $5,2 \pm 2,1$ Punkte). Der letzte während des ICU-Aufenthaltes bestimmte Punktwert weist mit $18,1 \pm 4,5$ vs. $7,5 \pm 2,9$ Punkten einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) auf.

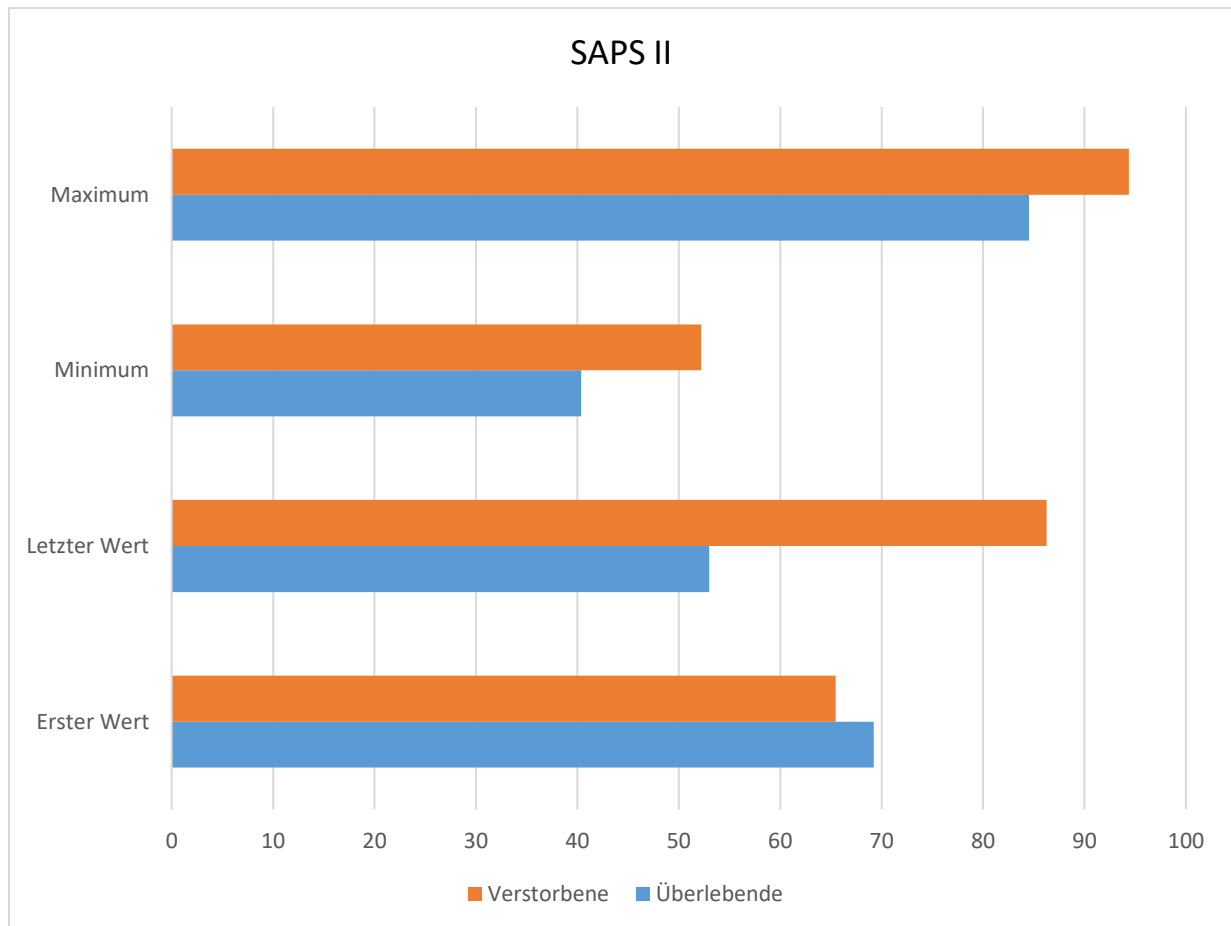


Abbildung 18: Balkendiagramm Vergleich der SAPS II-Punktwerte, Verstorbene vs. Überlebende

Der SAPS II ist in den ersten 24 h auf der ICU bei den Überlebenden größer als bei den Verstorbenen ($69,2 \pm 17,3$ vs. $65,4 \pm 17,7$ Punkte). Im Verlauf liegen die Mittelwerte der Verstorbenen deutlich über denen der Überlebenden. Beim SAPS II-Minimum liegen die Verstorbenen signifikant über dem minimalen Punktwert der Überlebenden. Sowohl der letzte SAPS II als auch der höchste SAPS II der Verstorbenen weisen hoch signifikante Unterschiede zu den Überlebenden auf: $86,2 \pm 12,4$ vs. $53,0 \pm 23,0$ Punkte und $94,3 \pm 8,6$ vs. $84,5 \pm 10,4$ Punkte.

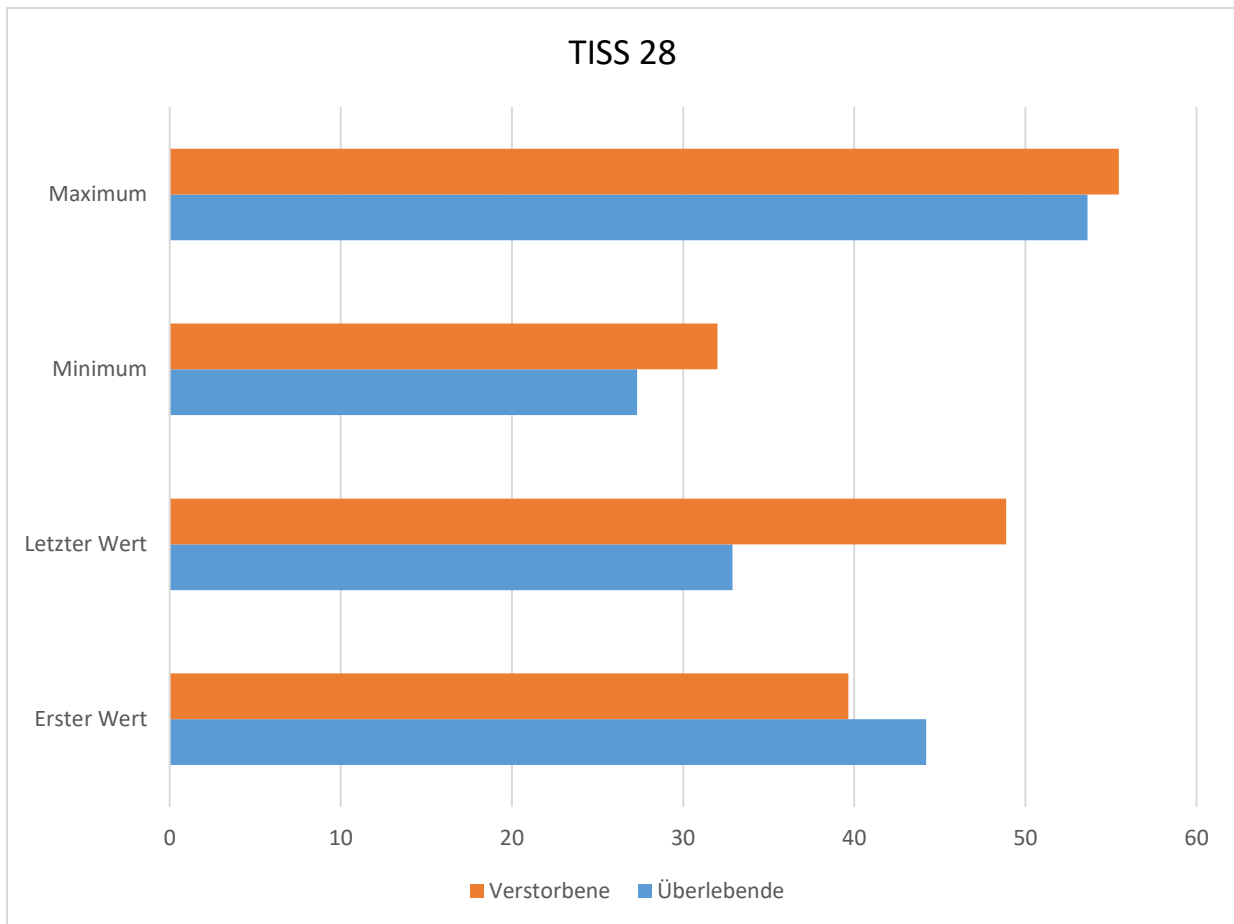


Abbildung 19: Balkendiagramm Vergleich der TISS 28-Punktwerte, Verstorbene vs. Überlebende

Der TISS 28 ist in den ersten 24 h auf der ICU bei den Überlebenden größer als bei den Verstorbenen. Danach liegen die Punktwerte in der Gruppe der Verstorbenen in den erhobenen Kategorien über denen der Überlebenden. Hoch signifikant unterscheidet sich dabei der letzte TISS 28 des ICU-Aufenthaltes ($48,8 \pm 8,4$ vs. $32,8 \pm 9,0$ Punkte).

4.4 Deskription von Laborparametern

Im Folgenden werden die erhobenen Laborwerte Bilirubin, Kreatinin, CRP, PCT und Thrombozytenzahl charakterisiert.

Tabelle 13: Deskription – Laborparameter

Variable	Statistik	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28
Bilirubin (mg/dl)			
Erster Wert	MW ± SD	1,3 ± 1,1	2,0 ± 1,6
Letzter Wert	MW ± SD	3,4 ± 6,8	21,1 ± 19,9*
Minimum	MW ± SD	0,8 ± 1,0	1,6 ± 1,2*
Maximum	MW ± SD	6,5 ± 7,6	27,2 ± 20,6*
Kreatinin (mg/dl)			
Erster Wert	MW ± SD	1,6 ± 1,2	1,7 ± 1,0
Letzter Wert	MW ± SD	1,5 ± 0,6	3,1 ± 8,2
Minimum	MW ± SD	1,0 ± 0,3	1,0 ± 0,5
Maximum	MW ± SD	2,5 ± 1,3	4,3 ± 8,0
CRP (mg/l)			
Erster Wert	MW ± SD	53,2 ± 62,3	82,5 ± 95,3
Letzter Wert	MW ± SD	111,1 ± 76,0	172,4 ± 117,3
Minimum	MW ± SD	32,3 ± 35,0	37,4 ± 42,6
Maximum	MW ± SD	255,1 ± 107,7	263,4 ± 129,7
PCT (ng/ml)			
Erster Wert	MW ± SD	23,6 ± 26,8	15,8 ± 17,2
Letzter Wert	MW ± SD	6,4 ± 13,2	13,2 ± 10,5*
Minimum	MW ± SD	5,9 ± 3,4	5,1 ± 5,3#
Maximum	MW ± SD	35,4 ± 32,5	35,2 ± 29,4
Thrombozyten (pro nL)			
Erster Wert	MW ± SD	217 ± 106	173 ± 87
Letzter Wert	MW ± SD	176 ± 80	84 ± 47*
Minimum	MW ± SD	67 ± 42	47 ± 29#
Maximum	MW ± SD	245 ± 104	216 ± 85
Legende: * p < 0,001; # p < 0,05			

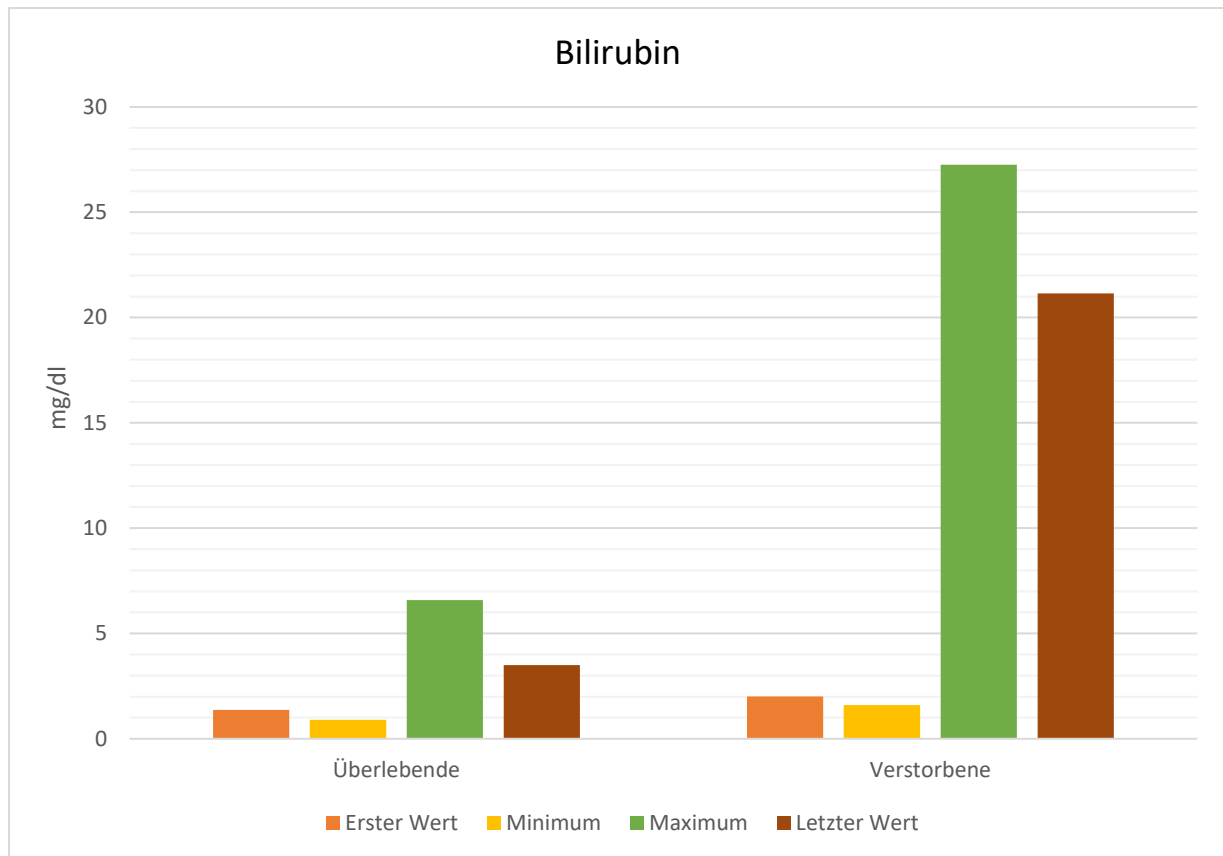


Abbildung 20: Säulendiagramm zum Vergleich der Bilirubinwerte, Überlebende vs. Verstorbene

Das Gesamt-Bilirubin in der Gruppe der Verstorbenen liegt in den für diese Studie erfassten vier Kategorien, jeweils über den Werten der Überlebenden. Das Bilirubin-Minimum ($1,6 \pm 1,2$ vs. $0,8 \pm 1,0$ mg/dl), -Maximum ($27,2 \pm 20,6$ vs. $6,5 \pm 7,6$ mg/dl) und der letzte auf der ICU bestimmte Wert ($21,1 \pm 19,9$ vs. $3,4 \pm 6,8$ mg/dl) weisen dabei einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) auf.

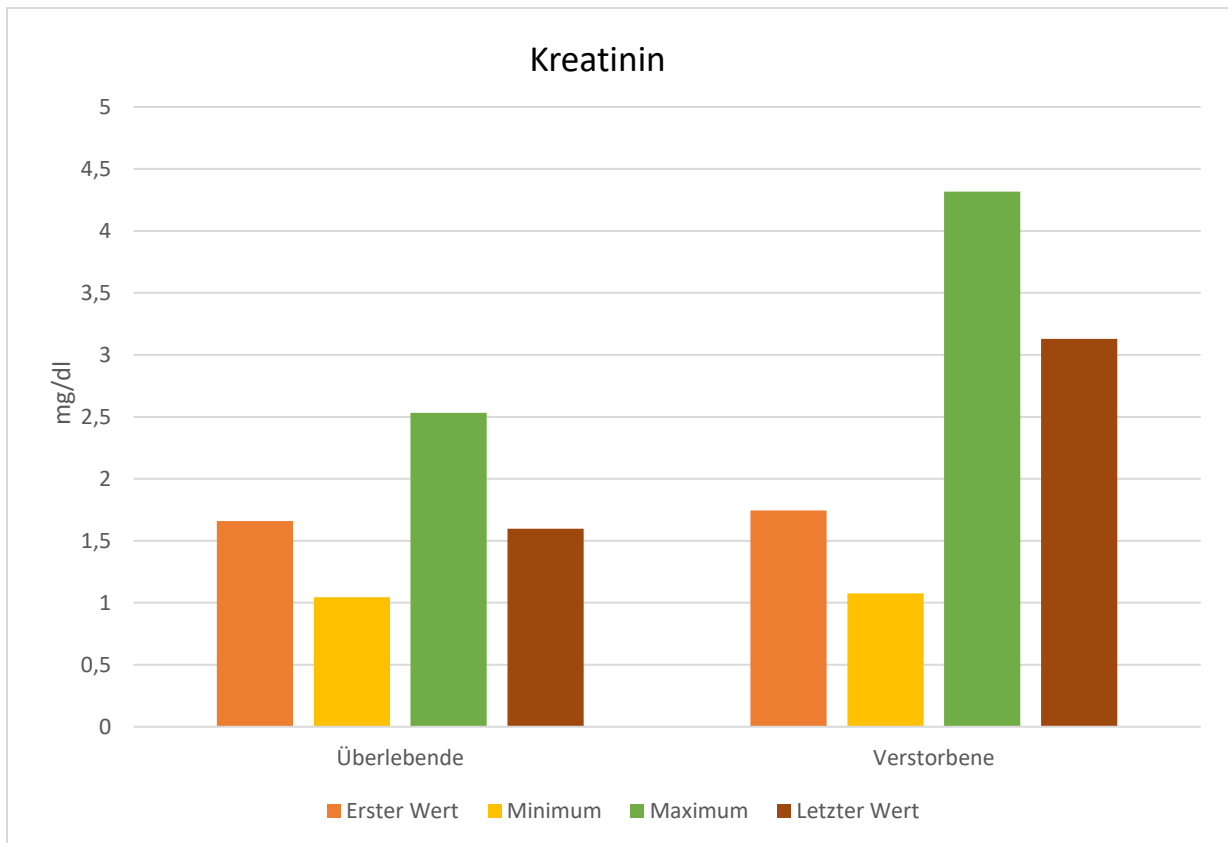


Abbildung 21: Säulendiagramm zum Vergleich der Kreatininwerte, Überlebende vs. Verstorbene

Beim Kreatinin im Serum gibt es bei Aufnahme auf der ICU und beim Minimalwert kaum Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Der letzte Wert und der Maximalwert sind bei den Verstorbenen durchschnittlich höher als bei den Überlebenden (vgl. Abb. 21), jedoch ohne signifikant zu sein.

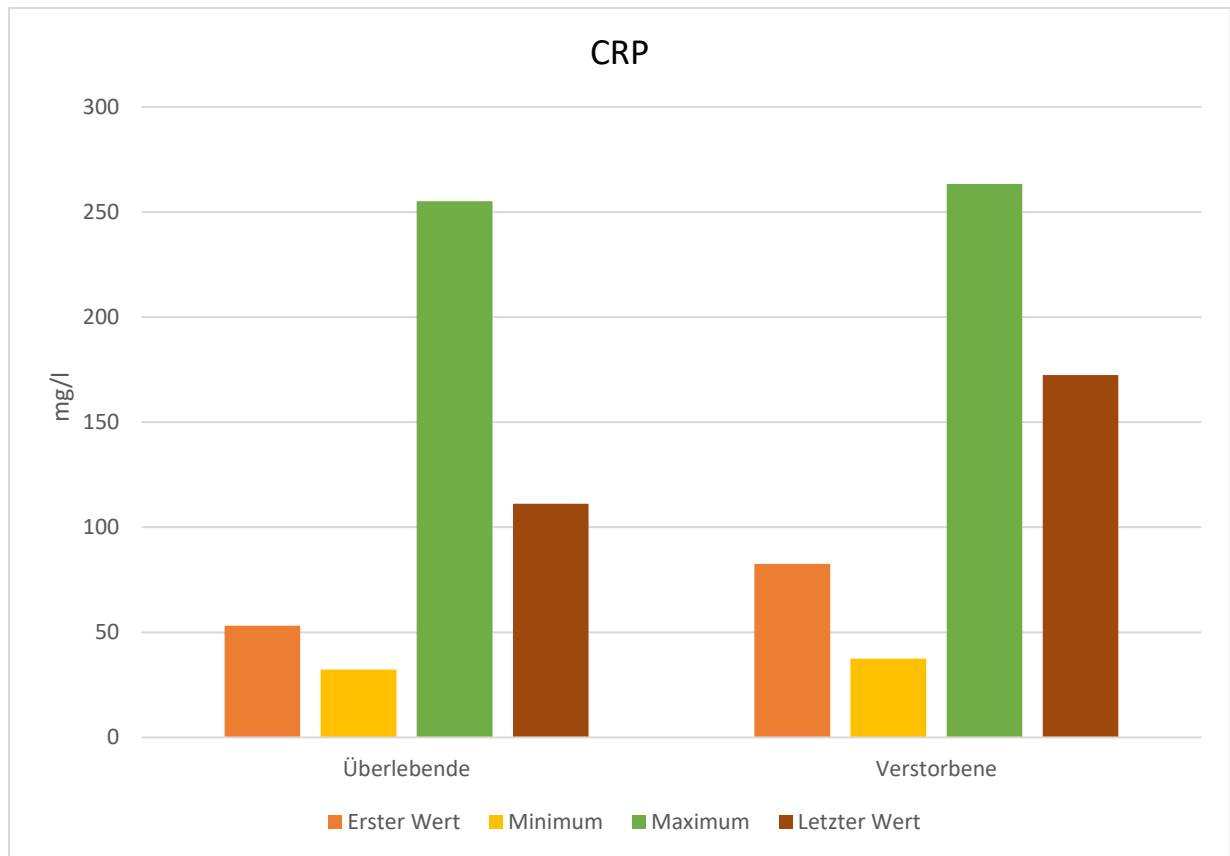


Abbildung 22: Säulendiagramm zum Vergleich der CRP-Werte, Überlebende vs. Verstorbene

Die CRP-Werte in der Gruppe der Verstorbenen sind in den Kategorien Erster Wert, Minimum, Maximum und Letzter Wert jeweils durchschnittlich höher als die Werte der Überlebenden (vgl. Abb. 22). Die Unterschiede sind aber nicht von statistischer Signifikanz.

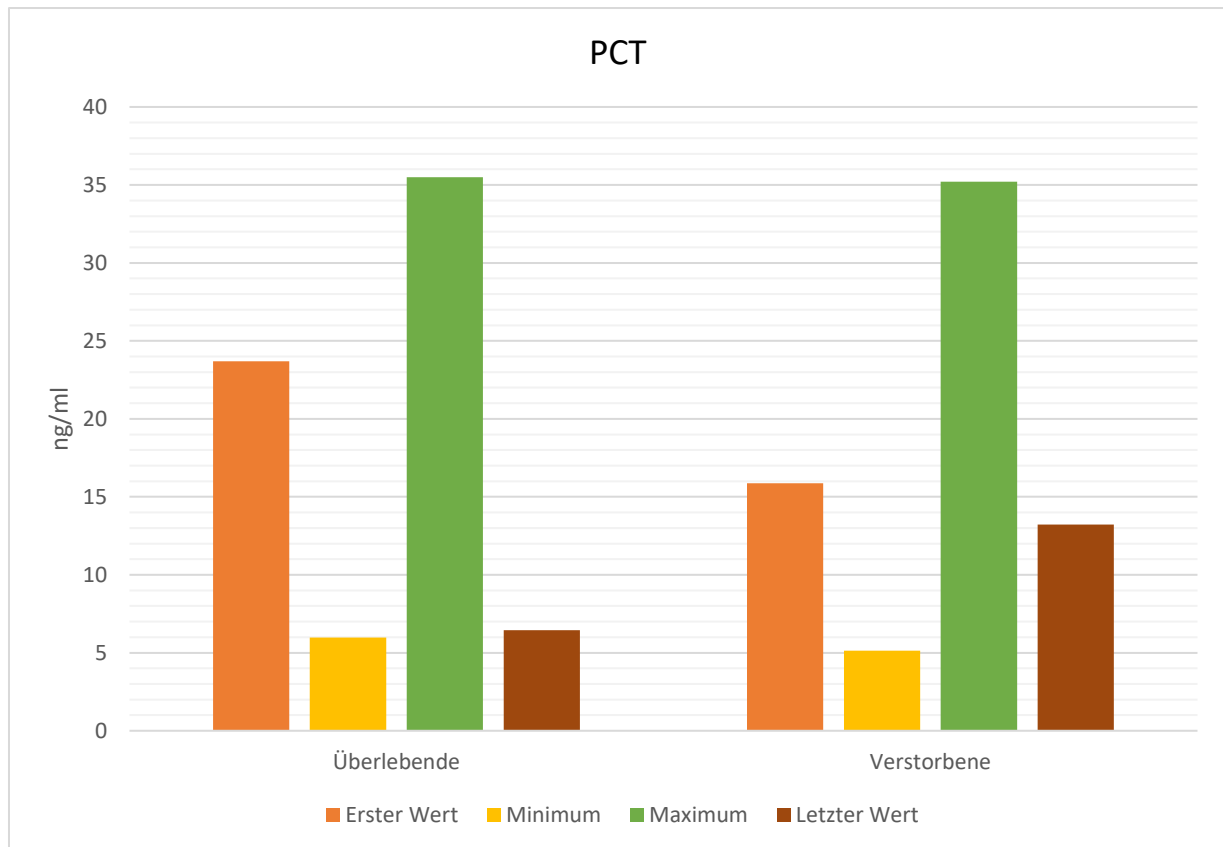


Abbildung 23: Säulendiagramm zum Vergleich der PCT-Werte, Überlebende vs. Verstorbene

Der erste bestimmte PCT-Wert ist durchschnittlich höher bei den Überlebenden mit $23,6 \pm 26,8$ vs. $15,8 \pm 17,2$ ng/ml. Der Minimalwert des PCT liegt bei den Überlebenden statistisch signifikant über dem Minimum der Verstorbenen ($5,9 \pm 3,4$ vs. $5,1 \pm 5,3$ ng/ml). Im PCT-Maximum gibt es kaum Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Das letzte bestimmte PCT zeigt hingegen statistisch hoch signifikante Unterschiede. Hier liegt die Gruppe der Verstorbenen mit $13,2 \pm 10,5$ vs. $6,4 \pm 13,2$ ng/ml deutlich höher als die Gruppe der Überlebenden (vgl. Abb. 23).

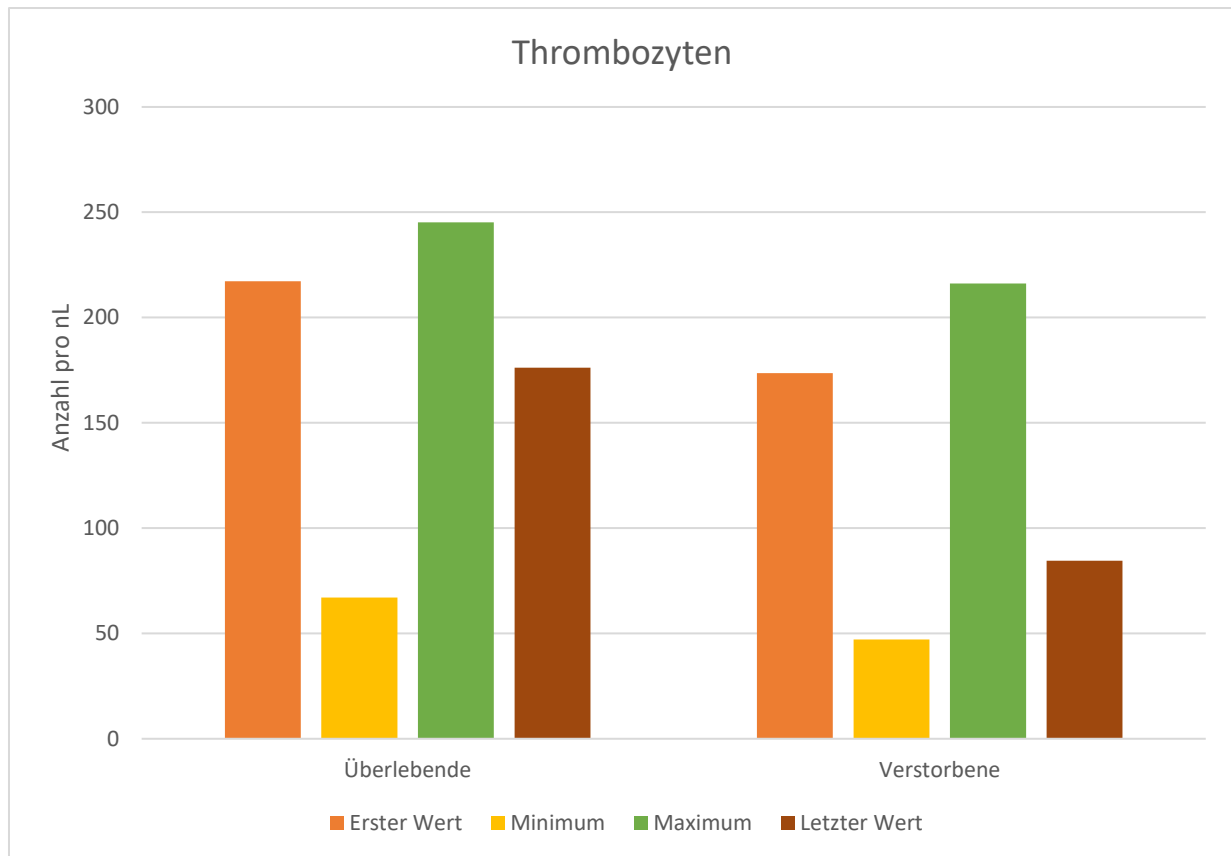


Abbildung 24: Säulendiagramm zum Vergleich der Thrombozytenzahl, Überlebende vs. Verstorbene

In allen o.g. Kategorien liegt die Thrombozytenzahl der Verstorbenen unter den entsprechenden Werten der Überlebenden. Die größten Unterschiede sind bei der letzten auf der ICU bestimmten Thrombozytenzahl zu verzeichnen (vgl. Abb. 24). Die Werte der Überlebenden liegen hoch signifikant über den Werten der Nicht-Überlebenden (176 ± 80 vs. 84 ± 47 Thrombozyten/nL). Die Minimalwerte der Verstorbenen (47 ± 29 Thrombozyten/nL) liegen signifikant unter denen der Überlebenden (67 ± 42 Thrombozyten/nL).

4.5 Laktat

In den folgenden Tabellen und Graphiken werden die für diese Arbeit primär relevanten Parameter charakterisiert. Neben dem niedrigsten BE und pH-Wert liegt der Schwerpunkt auf den Laktatkonzentrationen zu definierten Zeitpunkten in Bezug auf die ECLS-Therapie, sowie die Dauer von erhöhten Laktatspiegeln in definierten Intervallen. Das Hauptaugenmerk liegt auf dem Vergleich von Laktatmaxima zwischen den beiden Patientengruppen (siehe Hauptfragestellung). Die ermittelten Werte basieren auf engmaschig durchgeführten, arteriellen BGAs.

4.5.1 Deskription der Laktatkonzentrationen, pH und BE

Tabelle 14: Deskription – Laktatwerte, pH, BE

Variable	Statistik	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28	p-Wert
LAKTAT (mmol/l)				
Wert unmittelbar vor ECLS	MW ± SD	8,63 ± 4,72	10,34 ± 6,13	
Erster Wert mit ECLS	MW ± SD	8,59 ± 4,71	11,28 ± 6,11	
Letzter Wert mit ECLS	MW ± SD	1,56 ± 0,66	13,71 ± 8,96*	
Wert 6h post Weaning	MW ± SD	1,49 ± 0,71	11,4 ± 8,03*	
Laktat-Minimum (mmol/l)	MW ± SD	1,32 ± 1,31	2,61 ± 2,61	0,083
<u>Laktat-Maximum (mmol/l)</u>	MW ± SD	12,41 ± 12,71	19,70 ± 6,64*	
	Spannweite	2,7 – 19,9	7,4 - 29,9	
	Median	14,3	15,0	
pH-Minimum	MW ± SD	7,19 ± 0,09	7,08 ± 0,15#	
BE-Minimum (mmol/l)	MW ± SD	-7,5 ± 4,3	-13,7 ± 6,9#	
Legende: * p < 0,001; # p < 0,05				

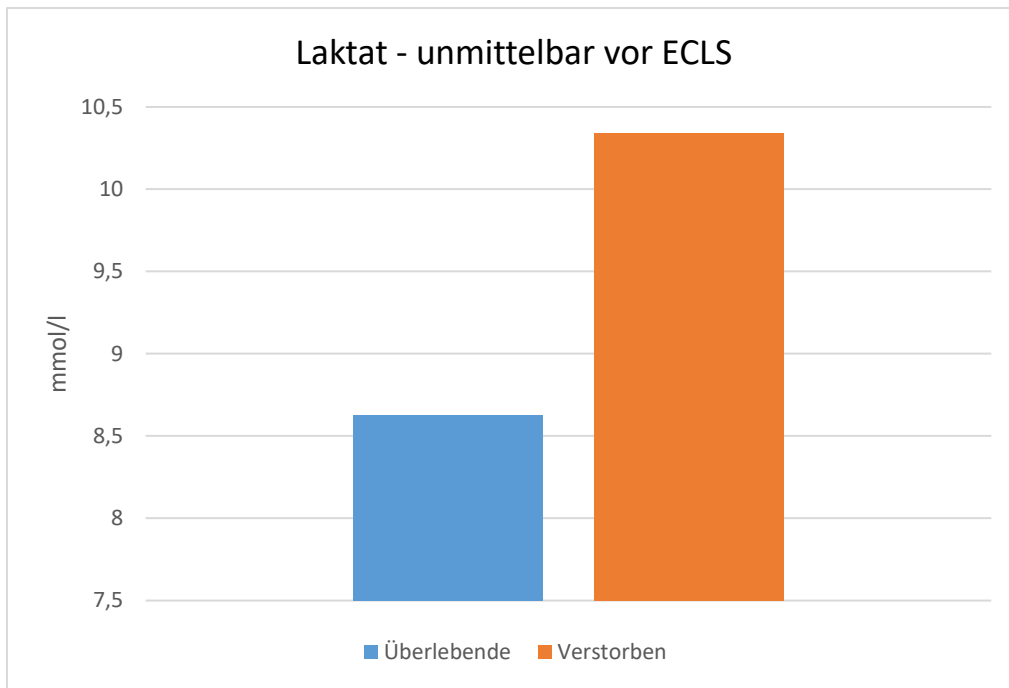


Abbildung 25: Säulendiagramm zum Vergleich des Laktats unmittelbar vor ECLS-Start, Überlebende vs. Verstorbene

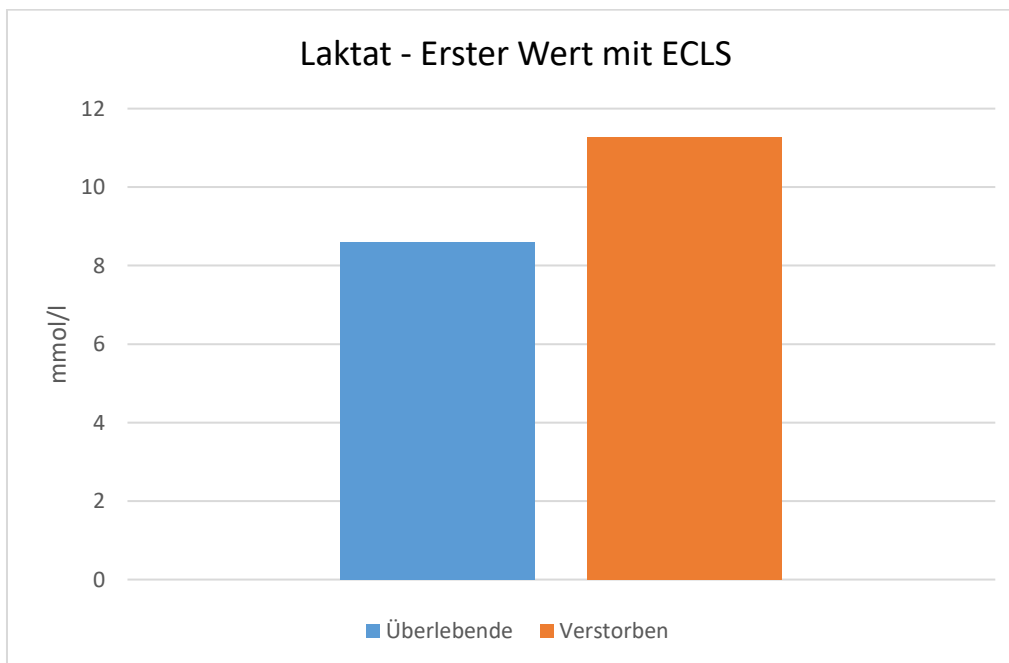


Abbildung 26: Säulendiagramm zum Vergleich des ersten Laktatwertes mit ECLS, Überlebende vs. Verstorbene

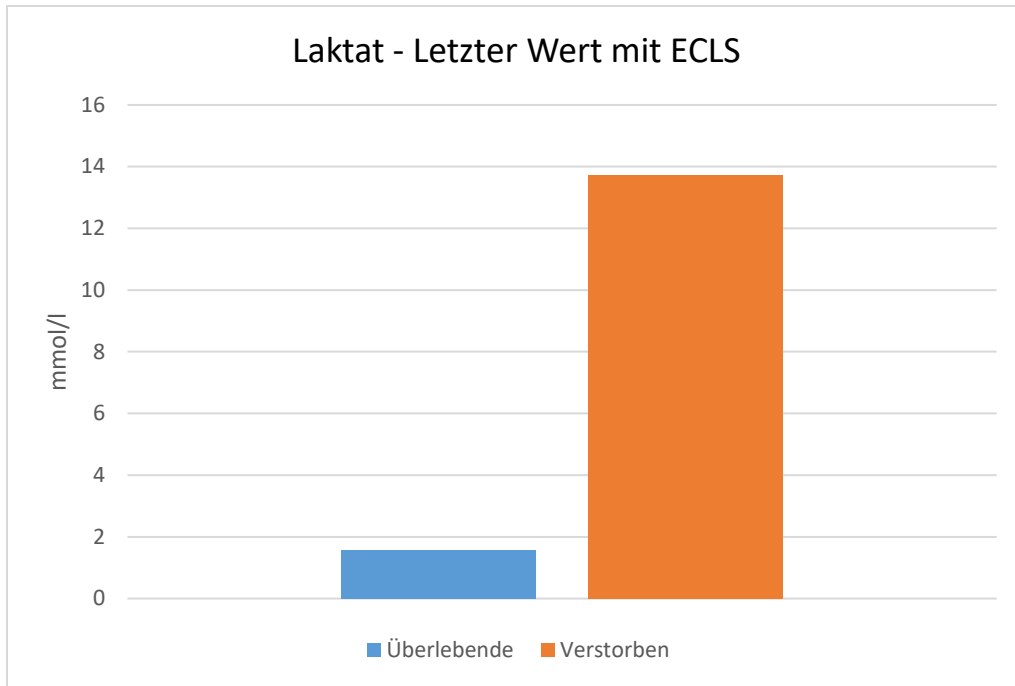


Abbildung 27: Säulendiagramm zum Vergleich des letzten Laktatwertes mit ECLS, Überlebende vs. Verstorbene

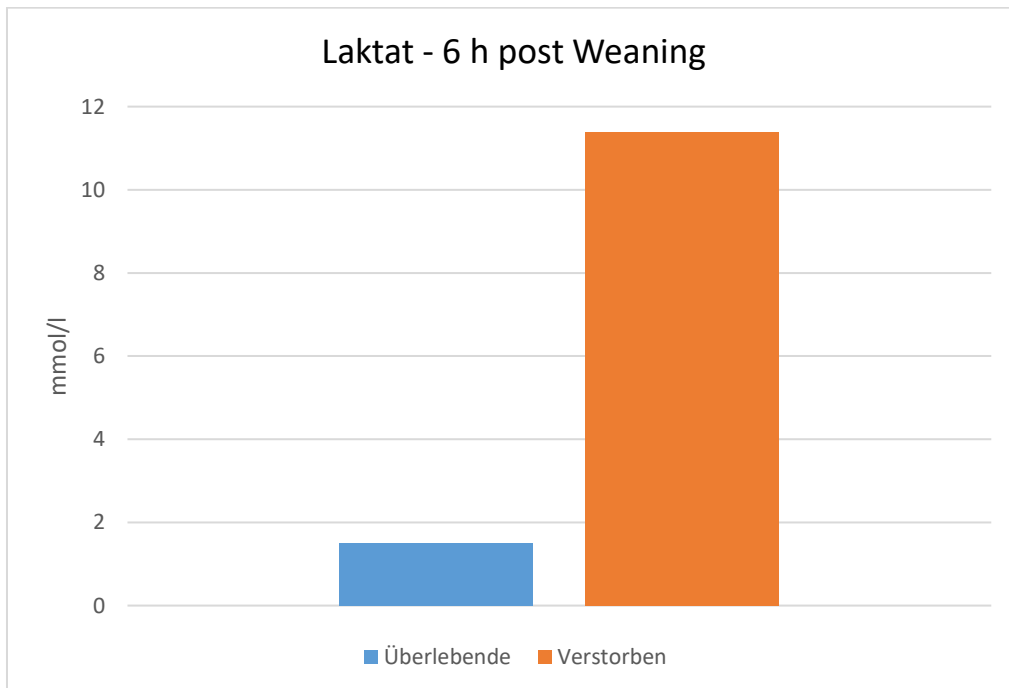


Abbildung 28: Säulendiagramm zum Vergleich des Laktats ca. 6h nach ECLS-Beendigung, Überlebende vs. Verstorbene

Bei 40 von 51 Patienten wurde eine deutliche Hyperlaktatämie nachgewiesen. Die mittlere Laktatkonzentration unmittelbar vor Beginn der ECLS-Therapie liegt in der

Gruppe der Verstorbenen höher, unterscheidet sich aber nicht signifikant im Vergleich zu den Überlebenden ($8,63 \pm 4,72$ vs. $10,34 \pm 6,13$ mmol/l).

Gleiches gilt für den ersten gemessenen Laktatwert bei laufender ECLS: Die Laktatkonzentration ist bei den Nicht-Überlebenden mit $11,28 \pm 6,11$ vs. $8,59 \pm 4,71$ mmol/l höher, ohne dabei signifikant zu sein (Abb. 26).

Der letzte Laktatwert vor ECLS-Therapiebeendigung weist statistisch hoch signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen auf ($p < 0,001$). Die Überlebenden hatten gegen Ende der Weaning-Phase deutlich niedrigere Laktatspiegel im Blut als die Nicht-Überlebenden ($1,56 \pm 0,66$ vs. $13,71 \pm 8,96$ mmol/l).

Vergleicht man die post-Weaning-Laktatkonzentrationen, so stellt man fest, dass es sechs Stunden nach ECLS-Explantation ebenfalls einen hoch signifikanten Unterschied gibt. Im Gegensatz zu den (wenigen, bis dato noch nicht) Verstorbenen liegen bei den Überlebenden normwertige Laktatspiegel vor ($1,49 \pm 0,71$ vs. $11,4 \pm 8,03$ mmol/l; $p < 0,001$).

Der deutlich divergierende Verlauf der Laktatspiegel zwischen den Vergleichsgruppen wird zusätzlich in Abb. 29 deutlich.

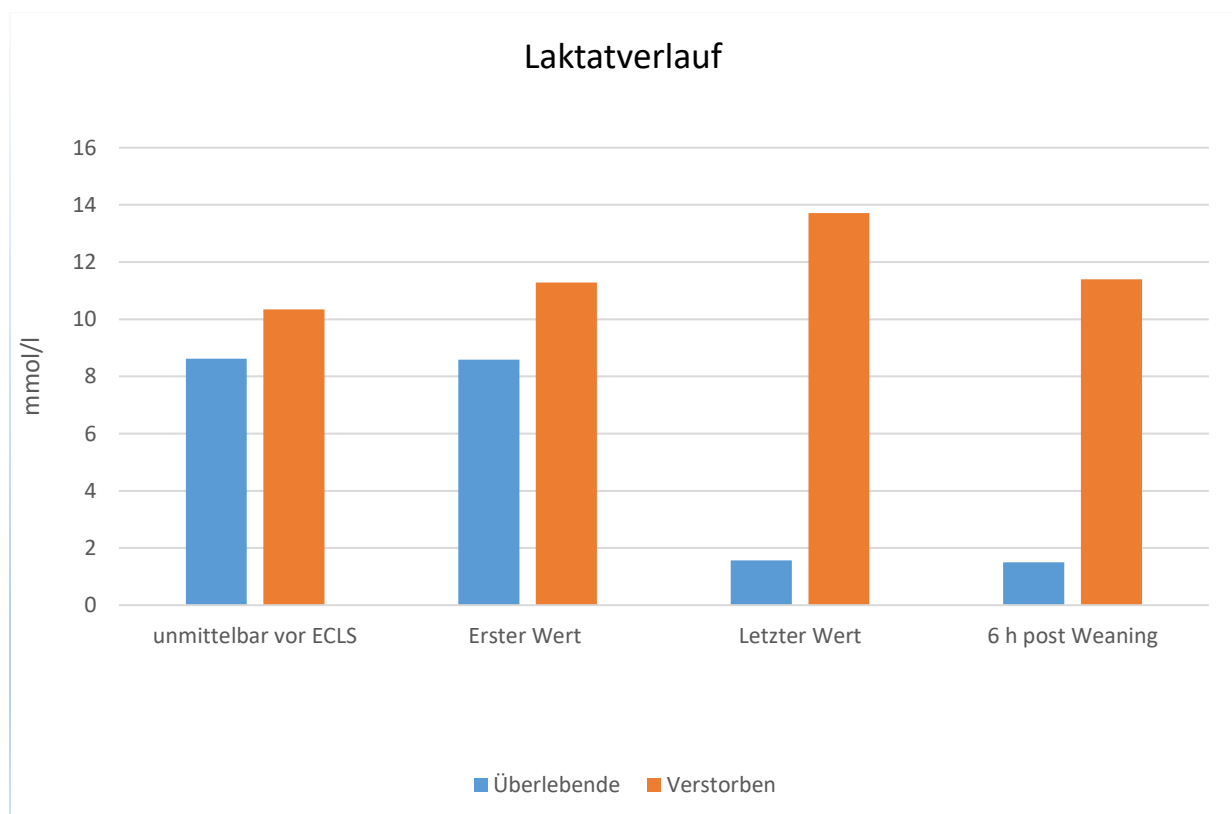


Abbildung 29: Säulendiagramm zur Übersicht der Laktatkonzentrationen peri-ECLS, Überlebende vs. Verstorbene

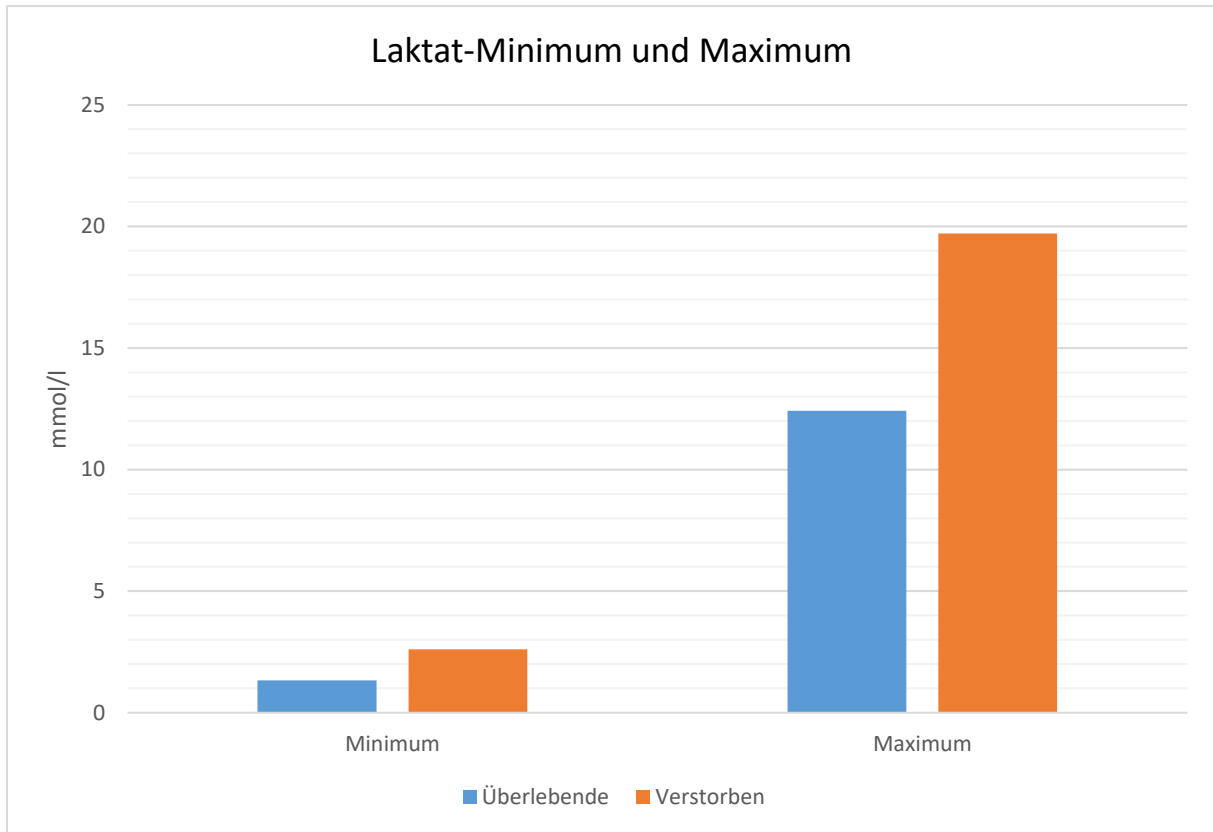


Abbildung 30: Säulendiagramm zum Vergleich von Laktat-Minimum und Maximum, Überlebende vs. Verstorbene

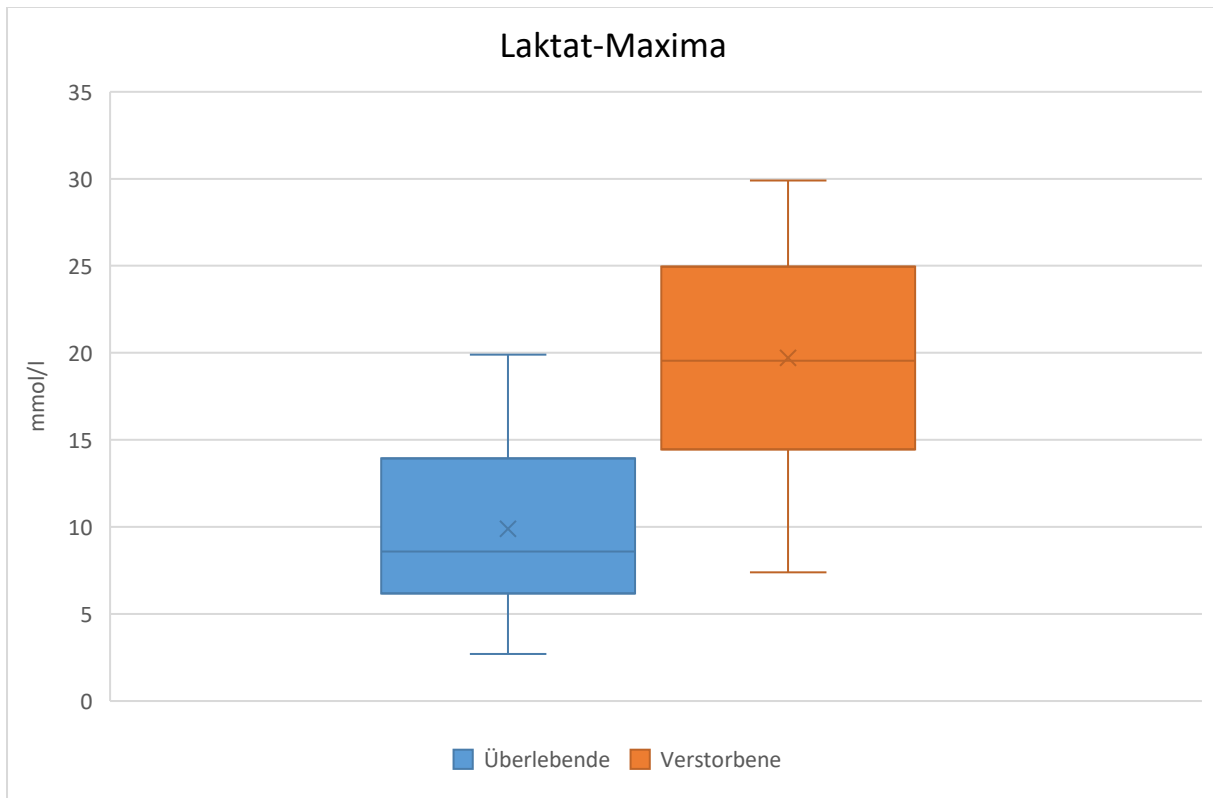


Abbildung 31: Boxplot zu den Laktat-Maxima, Überlebende vs. Verstorbene

Das Minimum der Laktatkonzentrationen ist bei den Überlebenden mit $1,32 \pm 1,31$ vs. $2,61 \pm 2,61$ mmol/l niedriger als bei den Verstorbenen, ohne statistisch signifikant zu sein.

Für das Laktat-Maximum lässt sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen feststellen. In der Gruppe der Nicht-Überlebenden liegen die Laktatspitzen mit durchschnittlich $19,70 \pm 6,64$ mmol/l höher als bei den Überlebenden ($12,41 \pm 12,71$ mmol/l; $p < 0,001$) (vgl. Abb. 30). Die Spannweite der Laktat-Maxima reicht bei den Nicht-Überlebende von 7,4 bis 29,9 mmol/l. Bei den Überlebenden liegen die höchsten Laktatkonzentrationen zwischen 2,7 und 19,9 mmol/l. Diese Gruppenunterschiede werden zusätzlich in Form von Boxplots in Abb. 31 veranschaulicht.

Sowohl pH- als auch BE-Minimum sind in der Gruppe der Verstorbenen niedriger als bei den Überlebende und der Unterschied ist statistisch signifikant ($7,08 \pm 0,15$ vs. $7,19 \pm 0,09$; $p < 0,05$ und $-13,7 \pm 6,9$ vs. $-7,5 \pm 4,3$ mmol/l; $p < 0,05$).

Ergebnis der Hauptfragestellung: *Ist die maximale Laktatkonzentration unter ECLS-Therapie bei verstorbenen Patienten höher als bei überlebenden Patienten?*

Die maximale Laktatkonzentration unter ECLS-Therapie ist in der Gruppe der verstorbenen Patienten höher als in der Gruppe der Überlebenden. Der Unterschied ist dabei statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$). Die Nullhypothese H_0 kann also verworfen werden. Es ist aufgrund der vorliegenden Studienergebnisse anzunehmen, dass schwere Hyperlaktatämien mit einem höheren Mortalitätsrisiko korrelieren.

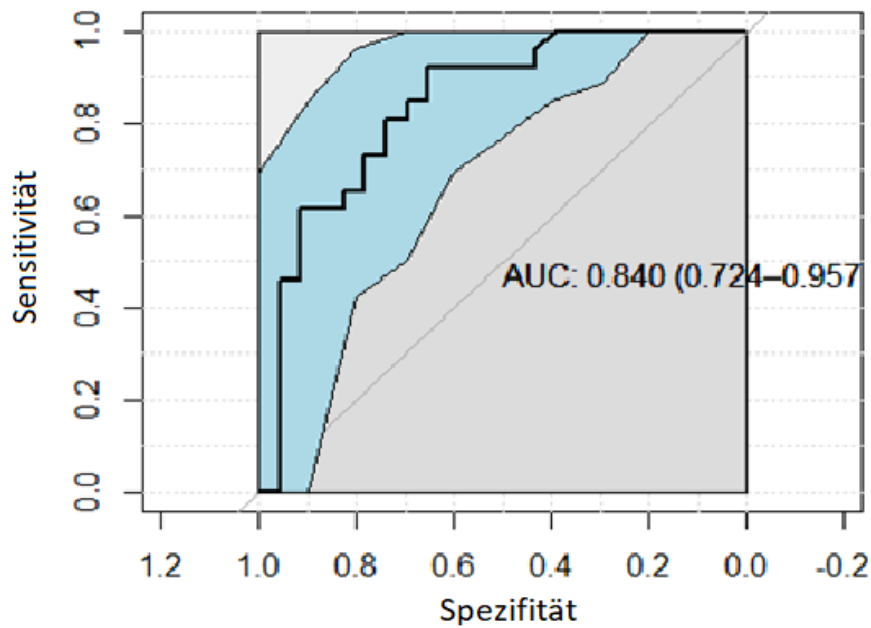


Abbildung 32: AUROC-Kurve, Laktatmaximum als diskriminierender Parameter

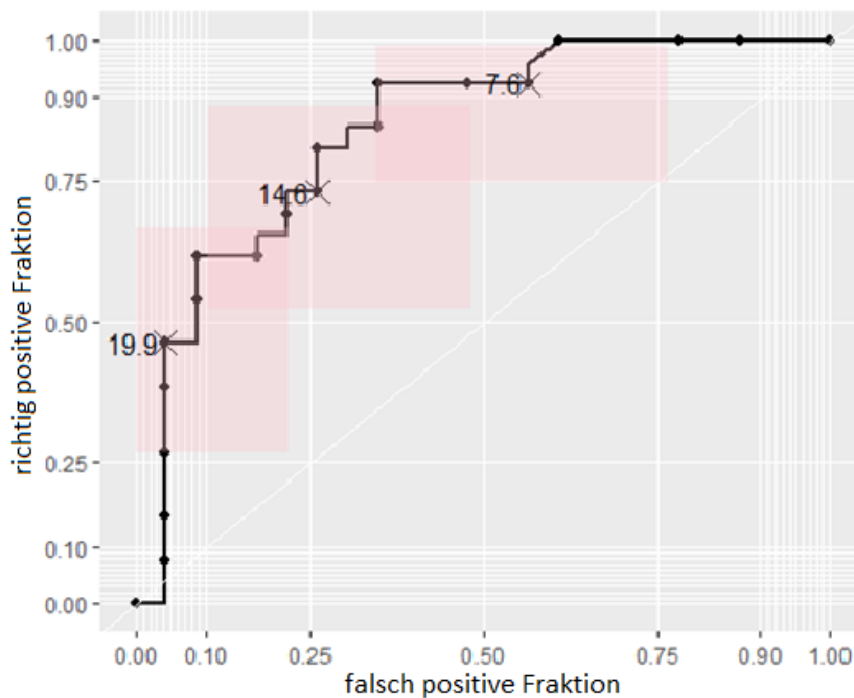


Abbildung 33: ROC-Kurve zur Ermittlung eines Cut-off Wertes für das Laktatmaximum

Die AUROC-Kurve in Abb. 32 dient der Diskrimination zwischen den Endpunkten Überleben vs. Versterben anhand der maximalen Laktatkonzentration. Demnach hat ein Nicht-Überlebender mit einer Wahrscheinlichkeit von 84% (AUC 0,840) ein höheres Laktatmaximum als ein Überlebender.

Darauf aufbauend wurde mit Hilfe einer zweiten ROC-Kurve (Abb. 33) ein Cut-off Wert von 11,5 mmol/l für das Laktatmaximum berechnet, indem eine Optimierung von Sensitivität und Spezifität (Maximierung des Youden-Index) vorgenommen wurde. Der Cut-off Wert von 11,5 mmol/l erlaubt ein Diskriminieren zwischen Überleben und Versterben (Genauigkeit: 0,7959, Sensitivität: 0,9231, Spezifität: 0,6522).

4.5.2 Deskription der Dauer von Laktatspiegeln in definierten Intervallen

Tabelle 15: Deskription – Laktatintervalle

Variable	Statistik	Überlebende, N = 23	Verstorbene, N = 28
Laktat $\leq 5,0$ mmol/l (h)	MW \pm SD	90,9 \pm 95,7	116,6 \pm 157,1*
Laktat 5,1-10,0 mmol/l (h)	MW \pm SD	7,2 \pm 7,5	49,5 \pm 68,4*
Laktat 10,1-15,0 mmol/l (h)	MW \pm SD	2,7 \pm 6,4	16,4 \pm 18,4*
Laktat 15,1-20,0 mmol/l (h)	MW \pm SD	0,4 \pm 1,0	8,1 \pm 10,5*
Laktat $\geq 20,1$ mmol/l (h)	MW \pm SD	0	4,4 \pm 7,0*

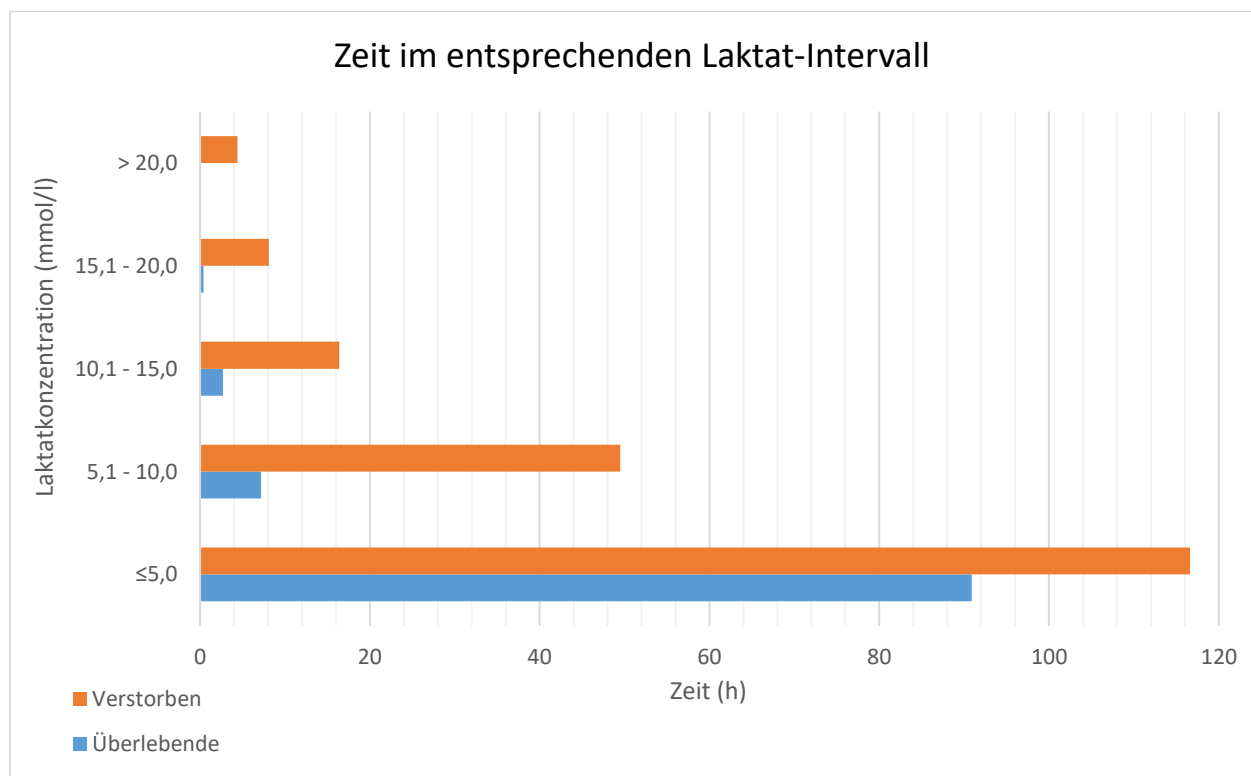


Abbildung 34: Balkendiagramm zur Übersicht der verbrachten Zeit pro Laktat-Intervall, Verstorbene vs. Überlebende

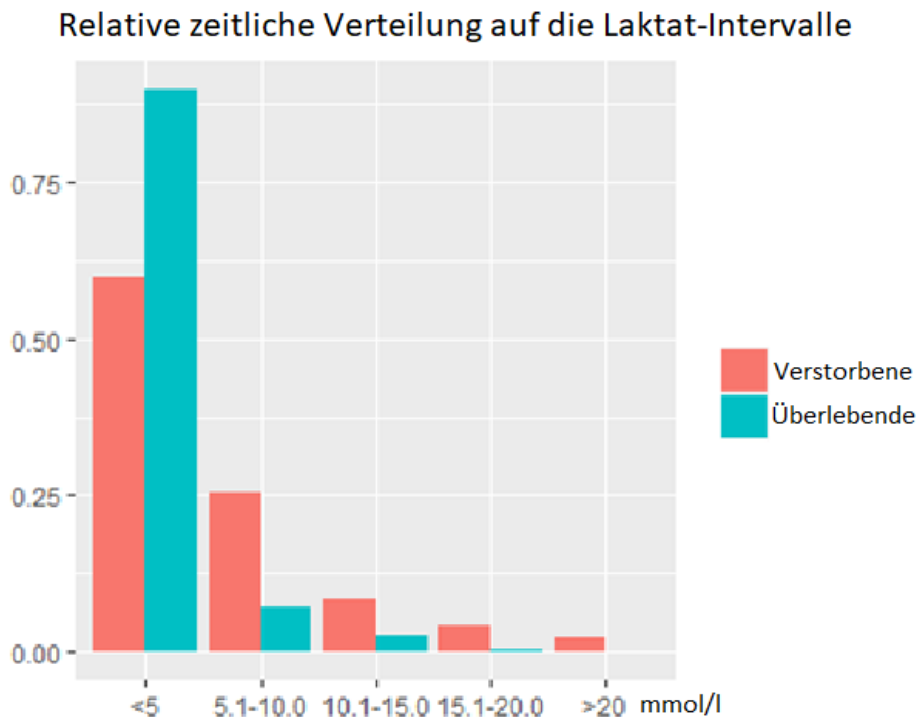


Abbildung 35: Säulendiagramm mit dem zeitlichen Anteil pro Laktat-Intervall, Verstorbene vs. Überlebende

Aus Tab. 15 und Abb. 34 ist zu entnehmen, dass die Verstorbenen in allen fünf Laktat-Intervallen deutlich längere Zeiten aufweisen als die Überlebenden. Für alle Intervalle gilt $p < 0,001$. Zu beachten ist, dass die Verstorbenen insgesamt längere ECLS-Therapiezeiten hatten. Nimmt man Abb. 35 ergänzend hinzu, werden die Relationen deutlich. Beide Vergleichsgruppen verbrachten den größten Anteil der ECLS-Laufzeit mit Laktatspiegeln kleiner als 5 mmol/l. Die Überlebenden hielten sich jedoch ca. 90% der Zeit (bzw. 90,9 h) in diesem Bereich, die Verstorbenen hingegen zu ca. 60% (bzw. 116,6 h). In Bereichen mit stark erhöhten Laktatspiegeln größer 15 mmol/l hielten sich die Nicht-Überlebenden durchschnittlich 12,5 h auf. Bei den Überlebenden wurden derartige Hyperlaktatämien nur kurzzeitig, durchschnittlich 0,4 h nachgewiesen.

4.6 Kernaussagen des Ergebnisteils

- 1.) Therapiezeiten wie die Schnitt-Naht-Zeit, HLM- und Aorta-Abklemmzeit, die ECLS-Laufzeit und die Beatmungstunden liegen bei den Verstorbenen durchschnittlich über den jeweiligen Therapiezeiten der Überlebenden.
- 2.) Adrenalin kam als Katecholamin in der Gruppe der Verstorbenen deutlich häufiger zum Einsatz. Der Unterschied ist statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$).
- 3.) Nicht-Überlebende erhielten deutlich mehr Blutprodukte (EK, TK, FFP).
- 4.) Insgesamt fielen die intensivmedizinischen Scores SOFA, SAPS II und TISS 28 bei den Verstorbenen höher aus.
- 5.) Unter den Laborwerten sind hoch signifikante Unterschiede detektierbar. Das niedrigste, höchste und letzte Gesamt-Bilirubin ist in der Gruppe der Verstorbenen deutlich erhöht. Das letzte gemessene PCT liegt bei den Verstorbenen deutlich höher. Die Thrombozytenzahl (v.a. der letzte ermittelte Wert) ist bei den Verstorbenen deutlich niedriger.
- 6.) Der letzte gemessene Laktatwert unter ECLS-Therapie und das Laktat post-Weaning sind bei Nicht-Überlebenden deutlich erhöht ($p < 0,001$).
- 7.) Die maximale Laktatkonzentration unter ECLS-Therapie ist in der Gruppe der Verstorbenen höher als in der Gruppe der Überlebenden. Der Unterschied ist dabei hoch signifikant ($p < 0,001$).
- 8.) In allen vordefinierten Laktat-Intervallen weisen die Verstorbenen längere Expositionszeiten auf. Der Unterschied wird besonders in den Intervallen über 5,0 mmol/l deutlich. Überlebende verbrachten ca. 90 % der Zeit im Laktat-Intervall unter 5,0 mmol/l.

5 Diskussion

Extrakorporale Herz-Kreislauf-Unterstützungssysteme, wie die ECLS, wurden in den letzten Jahrzehnten zunehmend optimiert und sind mittlerweile häufiger im klinischen Alltag etabliert. Die Geräte sind heute kleiner, leichter zu bedienen und weisen niedrigere Komplikationsraten auf. Nichtsdestotrotz ist die Mortalitätsrate von Patienten mit ECLS-Therapie hoch (5, 6).

Alibrahim und Heard (2017) beschreiben in ihrer Übersichtsarbeit je nach Patientenkollektiv Mortalitätsraten zwischen 37 und 60 % (6). In der internationalen Zusammenfassung des Jahres 2021 ermittelte die ELSO insgesamt 38610 ECLS-Einsätze bei erwachsenen Patienten mit kardialer Ursache. Davon überlebten 59 % die ECLS-Therapie, 45 % überlebten bis zur Krankenhausentlassung. Zusätzlich gab es 11761 Fälle von eCPR. In dieser Kategorie überlebten 41 % die ECLS-Therapie, 30 % konnten die Klinik im Verlauf verlassen (38).

In der vorliegenden Studie überlebten 53 % primär die ECLS-Therapie. Vier Patienten verstarben kurze Zeit später auf der ICU. Dies entspricht einem Überleben von 45 % und einer Mortalitätsrate von 55% (eCPR-Fälle bereits einbezogen). Damit liegt das Outcome dieser Studie in einem ähnlichen Rahmen wie in Studien der aktuellen Literatur.

5.1 Nebenfragestellungen

Bevor die Bedeutung des Laktats auf das Outcome und die Hauptfragestellung dieser Arbeit näher diskutiert werden, sollen in diesem Kapitel zunächst weitere potenzielle Einflussfaktoren (Nebenfragestellungen) beleuchtet werden.

Das Durchschnittsalter der beiden Vergleichsgruppen der vorliegenden Studie unterscheidet sich nicht signifikant. Das mittlere Alter der Verstorbenen liegt dabei unter dem der Überlebenden ($61,0 \pm 13,7$ vs. $63,4 \pm 11,8$ Jahre; $p = 0,125$), was ggf. durch schwerwiegendere Ereignisse oder Grunderkrankungen zu erklären ist. Unter den Verstorbenen befanden sich zwei 25-jährige Patienten, während die Altersspannweite bei den Überlebenden bei 43 bis 80 Jahren lag.

Vergleichbare Studien deklarieren ein fortgeschrittenes Alter als Prädiktor für ein höheres Mortalitätsrisiko, was auf diese Studie nicht zutrifft. In einer multizentrischen Studie, die 2017 in der Zeitschrift „The Annals of Thoracic Surgery“ veröffentlicht wurde, untersuchten Lorusso et al. insgesamt 5408 Patienten mit VA-ECMO und verglichen u.a. das Outcome der älteren Patienten (≥ 70 Jahre) mit dem Outcome der jüngeren Patienten (18 bis 69 Jahre). 43,1 % der jüngeren vs. 30,5 % der älteren Patienten überlebten ($p < 0,001$) (39).

Übereinstimmend mit der in der vorliegenden Studienpopulation beobachteten Geschlechterverteilung von 23,5% Frauen vs. 76,5% Männern liegt der Anteil an männlichen Patienten mit ECLS-Therapie in allen gesichteten Studien (sowohl national als auch international) deutlich über 60%. Das hängt sicherlich mit dem erfahrungsgemäß höheren Anteil männlicher Patienten in kardiochirurgischen Abteilungen zusammen. Inwieweit ein Zusammenhang zur Verteilung kardiovaskulärer Erkrankungen in der Bevölkerung besteht, lässt sich in diesem Zusammenhang nicht klären (40).

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie, in der das Geschlecht keinen Einfluss auf den Endpunkt hat ($p = 0,686$), korreliert das weibliche Geschlecht laut den Erkenntnissen vergleichbarer Studien mit einer erhöhten Mortalität im ECLS-Kontext. Biancari et al. sammelten in ihrer multizentrischen Studie Daten von 358 Patienten, die zwischen 2010 und 2018 nach einer Herz-OP mit einer ECLS versorgt wurden. Die Kohorte enthielt 29,6% Frauen und es ließ sich eine statistisch signifikant höhere Krankenhaus-Mortalität bei den Frauen ermitteln (70,5% der Frauen vs. 56,4% der Männer; $p = 0,049$) (41).

Untersuchungen zum Zusammenhang von BMI und Mortalität im ECLS-Kontext sind in der Literatur kaum vorhanden. In der Metaanalyse von Sohail et al., in der verschiedene Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität bei insgesamt 344 ECLS-Patienten nach Myokardinfarkt eruiert wurden, wird ein BMI größer als 25 kg/m² mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, ohne statistisch signifikant zu sein (42).

In dem beschriebenen Patientenkollektiv lässt sich dieser Zusammenhang nicht beobachten (vgl. Tab. 6 und Abb. 5). 50% der Verstorbenen waren normgewichtig,

während nur 26% der Überlebenden ein Normgewicht aufwiesen. Der Großteil der Überlebenden (48%) hatte ein leichtes Übergewicht (BMI 25,0 – 29,9 kg/m²). In diesem Zusammenhang erscheint ein leichtes Übergewicht also eher als Überlebensvorteil, ohne statistisch signifikant zu sein.

Wie im Ergebnisteil 4.1 beschrieben, lassen sich Vorerkrankungen in der Kohorte nach Häufigkeit staffeln, jedoch zeichnet sich bei keiner der erfassten Vorerkrankungen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen ab. Dies deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie bspw. KHK, arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus werden häufig genannt, ohne statistische Signifikanz in Hinblick auf das Outcome von ECLS-Patienten (43–45). Auf der anderen Seite gelten genannte Vorerkrankungen bekanntlich als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse mit der Möglichkeit eines CS und somit ECLS-Indikation.

Bezüglich der Aufnahmeart der Patienten der Studienpopulation fällt auf, dass nur 43,1% der Patienten, die eine ECLS-Therapie erfuhren, ursprünglich für einen elektiven Eingriff in die Klinik kamen. 29 der 51 Patienten kamen notfallmäßig in die HGC, wovon 18 Patienten (62,1%) nicht überlebten. Unter den elektiven Aufnahmen ist der Anteil an Überlebenden größer (vgl. Tab. 8 und Abb. 6). Dies lässt vermuten, dass eine Aufnahme als Notfall mit einer erhöhten Mortalität korreliert, während eine geplante Aufnahme eher protektiv erscheint. Die Fachliteratur kommt zu gleicher Erkenntnis. Beispielhaft detektierten Lamarche et al. in einer Multicenter-Studie von 2016 mit 30350 herzchirurgischen Patienten den „Notfall“-Status als statistisch hochsignifikanten Risikofaktor für eine erhöhte 30-Tages-Mortalität für Patienten nach Herz-OP ($p < 0,0001$) (46).

77% der Patienten aus der Studienpopulation wurden initial oder im Verlauf in der HGC operiert. Ein Unterschied zwischen den zwei Gruppen Überlebende vs. Verstorbene lässt sich nicht eindeutig beschreiben (78% vs. 75%).

Im Hinblick auf die verschiedenen OP-Arten im Patientenkollektiv gibt es keine signifikanten Unterschiede. Es gibt tendenziell jedoch Hinweise, dass komplexere Operationen mit einer höheren Mortalität korrelieren. 43% der Verstorbenen (vs. 30%

der Überlebenden) hatten einen kombinierten herzchirurgischen Eingriff ($p = 0,372$), z.B. ein Klappenersatz plus Bypässe der Herzkranzgefäße. Eine reine Bypass-OP ist öfter bei den Überlebenden im Vergleich zu den Verstorbenen zu verzeichnen (22% vs. 7,1%; $p = 0,140$). Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der bereits erwähnten Studie von Lamarche et al. bestätigt: Die Mortalität nach reiner Bypass-OP war mit 1,7% am niedrigsten. Nach einer Herz-OP mit koronararteriellen Bypässen plus mehrfachem Herzklappenersatz starben hingegen 8,1% der Patienten innerhalb von 30 Tagen ($p < 0,0001$) (46).

Die OP-Zeiten im Vergleich: Hier fällt auf, dass die Gruppe der Verstorbenen mit 463 ± 243 Minuten Schnitt-Naht-Zeit, 261 ± 120 Minuten an der HLM und 132 ± 60 Minuten Aorta-Abklemmzeit jeweils über den Durchschnittswerten der Gesamtkohorte liegt, während in der Gruppe der Überlebenden jeweils kürzere Zeiten zu vermerken sind. Auch hier dienen die Ergebnisse der zuletzt genannten Studie als Bestätigung: Nicht Überlebende hatten statistisch hochsignifikant längere OP-Zeiten und kardiopulmonale Bypass-Zeiten (je $p < 0,0001$).

Neben einer komplexen OP-Art haben also auch längere Eingriffszeiten negativen Einfluss auf das Outcome, was vermutlich u.a. mit höheren Komplikationsraten zusammenhängt (46).

Zu den häufigsten Ursachen für einen CS in der beschriebenen Studienpopulation zählen ST-Hebungsinfarkte ($n = 15$, davon drei mit Ventrikelruptur), hochgradige Herzklappenvitien ($n = 13$), Endokarditiden ($n = 6$) und schwere Lungenembolien mit eCPR ($n = 5$) (vgl. Tab. 8). 11 von 15 STEMIs sind der Gruppe der Verstorbenen zuzuordnen. 9 von 13 kardiale Dekompensationen sind unter den Überlebenden zu verzeichnen. Bei keiner der erfassten Ursachen zeichnet sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ab. Am nächsten an das definierte Signifikanzniveau reichend sind 4 von 4 Fällen einer Typ A-Dissektion unter den Verstorbenen ($p = 0,064$), sowie 3 von 3 Fällen einer Herzkatheterintervention mit ECLS-Einbau unter Reanimationsbedingungen unter den Überlebenden ($p = 0,054$). In der Literatur wird ein akuter Myokardinfarkt mit CS übereinstimmend mit einer sehr hohen Sterblichkeit assoziiert. In dem Review von Shah et al. wird in diesem Zusammenhang eine Mortalität um 50% beschrieben (44).

Bezüglich der Situation der VA-ECMO-Implantation lassen sich nur schwer Vergleiche zu anderen Studien ziehen. Hamiko et al. teilten eine Kohorte von 201 Patienten, die nach Myokardinfarkt einer Bypass-OP zugeführt wurden, entsprechend des ECLS-Settings in vier Gruppen und untersuchten u.a. die 30-Tage-Überlebensrate. Patienten, die keine ECLS-Therapie benötigten, schnitten mit 82,2% Überleben am besten ab. Patienten, die postoperativ im weiteren Verlauf eine VA-ECMO benötigten, hatten das schlechteste Outcome (40,7% Überleben). Patienten, die intraoperativ bei schwerem HLM-Abgang entsprechend versorgt wurden, überlebten zu 50,7% die ersten 30 Tage. Wurde die ECLS bereits präoperativ implantiert, lag das Überleben in der Gruppe bei 66,7% (47). Auch wenn in der vorliegenden Studie keine 30-Tage-Überlebensrate untersucht wurde, zeigen sich insgesamt gegenteilige Tendenzen: Nur drei von 13 (23,1%) Patienten, die primär bei schwerem HLM-Abgang eine ECLS benötigten, überlebten. Bei postoperativer ECLS-Indikation lag das Überleben mit 13 von 23 (56,5%) höher (siehe Abb. 10).

In der hiesigen Studie wurde in 15 Fällen eine ECLS unter Reanimationsbedingungen (eCPR im Schockraum, im Herzkatheterlabor, auf der Intensivstation oder präklinisch) implantiert. Sieben (46,7%) Patienten werden auf Seiten der Überlebenden verzeichnet, acht (53,3%) Patienten verstarben. Damit liegt das Überleben mit eCPR in der untersuchten Studienpopulation höher als in den bereits herangezogenen Vergleichsstudien. In dem internationalen Report der ELSO aus dem Jahr 2021 wurden 11761 Fälle von eCPR verzeichnet. 41% der betroffenen Patienten überlebten die VA-ECMO-Therapie, 30% konnten im Verlauf die Klinik verlassen (38).

Betrachten wir die Laufzeiten der ECLS in beiden Vergleichsgruppen, so lag die ECLS-Therapiezeit bei den Verstorbenen mit $187,3 \pm 165,5$ h über dem Durchschnitt der Überlebenden, die $103,2 \pm 94,1$ h mit ECLS verbrachten ($p = 0,094$). Anhand der großen Spannweite von fünf bis 640 ECLS-Stunden in der Gruppe der Nicht-Überlebenden lässt sich auf die sehr divergierenden Szenarien - von schnellem Therapieversagen im initialen Akutgeschehen bis hin zu wochenlanger Therapie mit frustriertem Ende - schließen. Im Median zeigt sich kein großer Unterschied. Vielmehr liegen hier die Überlebenden mit 102 h vs. 96,5 h etwas höher, in Tagen ausgedrückt: 4,25 vs. 4,02 d (vgl. Abb. 12).

Smith et al. haben mit Hilfe des ELSO-Registers die Therapiezeiten und das Outcome aller VA-ECMOs zwischen 2002 und 2012 analysiert und kamen zu sehr ähnlichen Ergebnissen. Der Median der ECLS-Laufzeit lag bei den Überlebenden mit 4,1 vs. 3,8 Tagen höher ($p = 0,002$). Vor Tag 4 stieg die Überlebensrate pro Tag, an Tag 4 war sie signifikant am höchsten, danach fiel die Überlebensrate bis Tag 12, wobei die Unterschiede ab der zweiten Woche nicht mehr statistisch signifikant waren. Sie schlussfolgerten, dass ECLS-Therapien von weniger als vier Tagen und länger als einer Woche mit einer höheren Mortalität assoziiert seien, während ein Weaning an Tag 4 am erfolgversprechendsten sei (8). Dies lässt sich grundsätzlich mit den Ergebnissen unserer Studie vereinbaren und deckt sich ebenfalls mit den 2020 von Mariscalco et al. veröffentlichten Studienergebnissen. Demnach haben kardiochirurgische ECLS-Patienten mit einem Weaning nach vier bis sieben Tagen eine signifikant geringere Mortalitätsrate im Vergleich zu kürzerer oder längerer Therapiezeit (48). Bei der Interpretation zu berücksichtigen sind sicherlich die unterschiedlichen Grunderkrankungen, die eine ECLS-Therapie erforderlich machten, sowie die Tatsache, dass das Myokard nach Ischämie und/oder Ödem eine gewisse Erholungszeit benötigt. Prospektive Studien zum idealen Weaning-Setting fehlen bislang. In der neuen S3-Leitlinie zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation werden die beiden zuletzt genannten, retrospektiven Studien verwendet.

In der vorliegenden retrospektiven Studie erfolgte die Beendigung der ECLS-Therapie bei 24 Patienten (47%) in Form eines Weanings mit anschließender ECLS-Explantation. Davon konnten 19 Patienten im Verlauf erfolgreich von der ICU auf eine periphere Bettenstation verlegt werden. Fünf Patienten verstarben einige Stunden bis Tage nach der Explantation auf der ICU. In 23 Fällen entsprach das ECLS-Therapieende in etwa dem Zeitpunkt des Todes. Dies trifft auf 82% der verstorbenen Patienten zu. Insgesamt vier Patienten wurden bei laufender ECLS-Therapie auf eine andere ICU verlegt.

Auch wenn der höchste ECLS-Blutfluss und die maximale Drehzahl der ECLS bei den Verstorbenen durchschnittlich höher lagen, lässt sich hieraus keine konkrete Erkenntnis gewinnen, da die jeweils erhobenen Maxima kaum eine Aussage über den Therapieverlauf zulassen. Im Gegensatz dazu stellen Formica et al. einen höheren maschinellen Blutfluss als Prädiktor für eine höhere 30-Tage-

Überlebenswahrscheinlichkeit dar, da sie zu unterschiedlichen Zeitpunkten (48 und 72 h) signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden fanden ($p = 0,001$) (49).

Zu den weiteren Organunterstützungsverfahren kann zunächst festgehalten werden, dass alle 51 Patienten der beschriebenen Studienpopulation einer invasiven Beatmung unterlagen (Beatmungsdauer: siehe 4.2.4). Alle Patienten, die einen herzchirurgischen Eingriff hatten, wurden standardmäßig mit einem zum Epikard führenden, externen Schrittmacher versorgt. Linksventrikuläre Assist Devices (LVAD) kamen in dieser Kohorte nicht vor.

Dreimal wurde zusätzlich zur ECLS-Therapie eine Impella®-Pumpe eingesetzt. Diese Fälle sind auf Seiten der verstorbenen Patientengruppe zu verzeichnen (10,7%; $p = 0,114$). Eine IABP kam häufiger zum Einsatz. Dies betraf 17,3% der Überlebenden ($n = 4$) und 25,0% der Verstorbenen ($n = 7$) ($p = 0,524$). Demnach scheinen beide Verfahren hier keinen Überlebensvorteil darzustellen. Auf der anderen Seite könnte man interpretieren, dass die betroffenen Patienten, die eine derartige zusätzliche Herzkreislaufunterstützung benötigten, generell einen schlechteren kardialen Zustand und folglich eine ohnehin schon höhere Mortalitätswahrscheinlichkeit hatten.

Bei Sichtung der Fachliteratur zeigt sich der gleiche Trend. In Metaanalysen war das Überleben von Patienten mit VA-ECMO plus IABP stets schlechter als in der Vergleichsgruppe ohne IABP (exemplarisch: 59,7% vs. 65,8%) (50). In einer retrospektiven Arbeit von Ro et al. wurde zwar ein signifikant besserer Weaning-Erfolg von der ECLS mit Hilfe der IABP verzeichnet, die Krankenhaussterblichkeit bot aber keinen Unterschied zur Vergleichsgruppe ohne IABP (25).

Die Studienlage zum Einsatz von ECLS in Kombination mit der Impella® ist strittig und reicht derzeit nicht für eine Empfehlung in der S3-Leitlinie (9). In einigen retrospektiven Studien konnte ein Überlebensvorteil festgestellt werden, wobei die Rate schwerer Komplikationen wie Blutungen, Hämolyse etc. in dieser Gruppe höher war (51).

Mit einer Rate von 76,5% war die Nierenersatztherapie (CVVHD) eine der häufigsten organunterstützenden Verfahren in dem untersuchten Patientenkollektiv. 39 der 51 Patienten mussten hämodialysiert werden. Darunter zählen 65,2% der Überlebenden und 85,7% der Verstorbenen ($p = 0,092$). Auch wenn der Unterschied statistisch nicht

signifikant ist, lässt sich hier ein Zusammenhang zwischen dem Einsatz von CVVHD - im Sinne eines akuten Nierenversagens - und erhöhter Mortalität vermuten (vgl. Nebenfragestellung Kreatinin).

In der Literatur ist das ANV mit Dialysepflichtigkeit ebenfalls als häufige Komplikation bei ECLS-Patienten einzustufen. Es tritt in 31,6 bis 46,0% der Fälle auf (39) und wird in diversen großen Studien mit einer signifikant höheren Mortalität assoziiert (9, 46).

In Anbetracht der eingesetzten Katecholamine fällt auf, dass der Vasopressor Noradrenalin bei allen 51 Patienten dieser Studie zum Einsatz kam. Beim Einsatz von Dobutamin, Levosimendan, Milrinon und Vasopressin gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede. Hochsignifikant unterscheidet sich hingegen der Einsatz von Adrenalin. 96% der Nicht-Überlebenden vs. 57% der Überlebenden wurde Adrenalin als Inotropikum zugeführt ($p < 0,001$). Dies deckt sich mit der aktuellen Studienlage. In der retrospektiven Beobachtungsstudie ($n = 589$; 2005 – 2019) von Massart et al. stellt die Arbeitsgruppe bei einer sehr ähnlichen Studienpopulation (demographische Daten, Operation, weiterer Organersatz etc.) fest, dass die Verwendung von Adrenalin bei Patienten mit VA-ECMO mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ist ($p < 0,001$; Hazard Ratio 1,69) (52). Der Adrenalin-Einsatz war außerdem assoziiert mit einem jüngeren Patientenalter, einem höheren SOFA-Score und dem Einsatz einer IABP. Dieser Zusammenhang lässt sich in der vorliegenden Studie nicht nachvollziehen.

In der analysierten Kohorte wurde eine hohe Anzahl an Blutprodukten transfundiert. In der Gruppe der Nicht-Überlebenden wurden dabei jeweils statistisch signifikant mehr EKs, TKs und FFPs verwendet als in der Gruppe der Überlebenden (vgl. Abb. 14). In einer 2019 veröffentlichten prospektiven Studie mit 395 VA-ECMO-Patienten und 114 VV-ECMO-Patienten wurden verschiedene prognostische Effekte von Transfusionen bei Patienten mit ECMO untersucht. Abgesehen davon, dass Guimbretière et al. eine deutlich größere Anzahl an Blutproduktgaben bei Patienten mit VA-ECMO (insbesondere Post-Kardiotomie) feststellten, kamen sie zu dem Ergebnis, dass „die Mortalität unter Patienten-Subgruppen, die mehr als 19 EKs, fünf TKs und/oder zwölf FFPs erhielten, größer oder gleich 80% war“ (53).

Auch in diesem Aspekt gibt es also Übereinstimmungen zwischen der vorliegenden Studie und der aktuellen Fachliteratur. Es bleibt allerdings weiter zu klären, ob diese Assoziation ein höheres Auftreten von Komplikationen mit sekundär erhöhten Transfusionsmengen widerspiegelt oder ob tatsächlich die Menge der Transfusionen das Mortalitätsrisiko direkt negativ beeinflusst.

Anhand weiterer Untersuchungen im Rahmen dieser retrospektiven Beobachtungsstudie zeichnet sich eine höhere Rate an dokumentierten Komplikationen um die ECLS-Behandlung in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ab. Erfasst wurden die Anzahl der Rethorakotomien, CPRs, intrakraniellen Blutungen (ICB), ischämischen Hirninfarkte, Amputationen und Hämolysen. Bei den Nicht-Überlebenden gab es insgesamt 36, bei den Überlebenden 20 Fälle der genannten Komplikationen.

Rethorakotomien – meist in Form postoperativer Nachblutungen (Hämatothorax) – kamen am häufigsten vor. Sieben Überlebende (30%) und elf Nicht-Überlebende (39%) mussten während ihres ICU-Aufenthaltes mindestens einmal rethorakotomiert werden. Bei zehn Patienten fand vor, während oder nach der ECLS-Therapie eine mechanische CPR statt: 17% der Überlebenden vs. 21% der Verstorbenen ($p = 0,731$). Unter den Überlebenden gab es während des ICU-Aufenthaltes eine intrakranielle Blutung und einen ischämischen Schlaganfall. In der Gruppe der Verstorbenen gab es jeweils vier solcher Fälle ($p = 0,247$). Bei zwei Überlebenden (8,8%) und einem Nicht-Überlebenden (3,6%) musste im Anschluss an die ECLS-Therapie eine Amputation peripherer Extremitäten erfolgen. Eine weitere sehr häufige Komplikation war die Hämolyse. 15 Fälle von klaren Hämolysezeichen wurden dokumentiert (22% vs. 36%; $p = 0,286$). Bei 25 weiteren Patienten gab es Hinweise auf Hämolyse, ohne klare Diagnostik.

Es ist naheliegend, dass o.g. Komplikationen das Outcome der Patienten negativ beeinflussen. Diverse Studien wiesen ebenfalls erhöhte Komplikationsraten und ein entsprechend schlechteres Outcome bei Patienten auf, die die ECLS-Therapie nicht überlebten. Shah et al. nennen in diesem Zusammenhang Extremitätenischämien und Kompartmentsyndrome mit OP-Indikation, Schlaganfälle, schwere Blutungskomplikationen, Hämolyse, ANV und Device-assoziierte Infektionen (44). In der Studie von Smith et al. gelten schwere Hämorrhagien als häufigste Komplikation

im ECLS-Kontext und sind gleichzeitig mit einer erhöhten Mortalitätswahrscheinlichkeit verbunden (8).

Die Behandlungsdauer auf der HGC-Intensivstation betrug bei den ECLS-Patienten in der Studie durchschnittlich $17,8 \pm 26,5$ Tage, wobei Überlebende mit 23,0 d (Maximum 132 d) länger intensivmedizinisch versorgt wurden als Nicht-Überlebende mit 13,6 d (Maximum 62 d). Dies lässt sich sicherlich anhand von einiger Fälle mit Therapiebeendigung bei frustriertem ECLS-Weaning herleiten. Gleichzeitig benötigen erfolgreich vom Extrakorporal-Verfahren gewannte Patienten noch eine intensive medizinische und pflegerische Betreuung, bis sie auf eine Normalstation verlegt werden können.

Die Beatmungsdauer fiel bei den Verstorbenen durchschnittlich höher aus. Verstorbene verbrachten $304,1 \pm 308,0$ h (Spannweite 7 bis 1426 h) am Respirator. Überlebende wurden $229,0 \pm 313,6$ h (Spannweite 14 bis 960 h) respiratorisch unterstützt.

In einer Studie von Formica et al. kam man bei einer ähnlichen Kohortengröße und -zusammensetzung zu vergleichbaren Ergebnissen: Überlebende (> 30 d) hatten mit 41,3 vs. 9,8 d einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt als Nicht-Überlebende (< 30 d). Allerdings waren die Überlebenden mit 23,6 d (= 566 h) vs. 9,3 d (= 223 h) signifikant länger intubiert beatmet (49).

Bei kritisch kranken Patienten mit Sepsis und anderen schweren Krankheitsbildern sind die hohe Aussagekraft von intensivmedizinischen Scores wie dem SOFA-Score bekannt und haben längst Einzug in die entsprechenden Leitlinien erlangt. Ein erhöhter SOFA-Score korreliert mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko; Gleiches gilt für den SAPS II, der sich in vielen Aspekten mit dem SOFA-Score überschneidet. Steigt der SOFA-Score im Verlauf um mehr als zwei Punkte, spricht dies für eine schwere Organdysfunktion (10, 35, 54). In Ergänzung dazu kann der TISS-28 betrachtet werden, der den erhöhten therapeutischen, diagnostischen und pflegerischen Versorgungsaufwand von intensivpflichtigen Patienten widerspiegelt. Basierend auf einer Auswertung von 6903 Patientenfällen auf postoperativen ICUs verschiedener Fachgebiete haben Muehler et al. bereits „moderate Korrelationen“ zwischen einem erhöhten TISS-28 und der Schwere einer Krankheit bzw. dem Outcome des Patienten

beschrieben. Außerdem fanden sie die höchsten Punktwerte in den ersten Tagen nach Herz-Thorax-Chirurgie (37).

Auch in unserer ECLS-Studienpopulation scheinen die drei genannten ICU-Scores im Wesentlichen mit dem Outcome der Patienten zu korrelieren. Während sich die Scores der beiden Vergleichsgruppen in den ersten 24 h nur wenig unterscheiden, so zeichnet sich im weiteren Verlauf ein klarer Trend ab: Die niedrigsten Punktwerte und die letzten Punktwerte auf der ICU fallen in allen drei Scores bei den Überlebenden deutlich geringer aus. Die Patienten, die versterben, weisen besonders bei den Minima und Maxima und den letzten Punktwerten signifikante Unterschiede auf (vgl. Abb. 17 – 19). Mögliche Erklärungsansätze sind ein vermehrtes Auftreten von Komplikationen und das Entwickeln eines Multiorganversagens (MOV) in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Es sollten allerdings weitere Studien geplant werden, die eine gezielte Aufschlüsselung von Prädiktoren für das Outcome in einem so spezifischen Patientenkollektiv ermöglichen. Wünschenswert wäre die Etablierung eines Scorings für Patienten mit VA-ECMO.

Auch die Betrachtung der im Rahmen dieser Studie beschriebenen Laborparameter Bilirubin, Kreatinin, CRP, PCT und Thrombozytenzahl zeigt deutliche Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen, die potenziell auf das jeweilige Outcome hindeuten könnten und Ansatzpunkte für weitere Forschungsmaßnahmen bieten. Bei anderen Krankheitsbildern haben entsprechende Laborwerte bereits prognostische Bedeutung erlangt und sind Teil einiger Scores (s.o.).

Das Gesamt-Bilirubin ist zwar zunächst ein unspezifischer Parameter und findet sich aktuell weder in der S3-Leitlinie für ECLS noch in entsprechenden ECLS-Studien, dennoch lässt sich anhand der vorliegenden Studienergebnisse ein Zusammenhang zwischen einer schweren Hyperbilirubinämie und einem erhöhten Mortalitätsrisiko erkennen: In allen vier beobachteten Kategorien liegen die Bilirubinwerte der Verstorbenen über denen der Überlebenden (vgl. Abb. 20). Das Bilirubin-Minimum ($1,6 \pm 1,2$ vs. $0,8 \pm 1,0$ mg/dl), -Maximum ($27,2 \pm 20,6$ vs. $6,5 \pm 7,6$ mg/dl) und der letzte auf der ICU bestimmte Wert ($21,1 \pm 19,9$ vs. $3,4 \pm 6,8$ mg/dl) liegen sogar hochsignifikant höher ($p < 0,001$). Anmerkung: Das höchste Gesamt-Bilirubin im Serum wurde bei einem Nicht-Überlebenden mit 64,2 mg/dl gemessen (In der Gruppe der Überlebenden lag der höchste Wert bei 29,3 mg/dl). Führende Ursachen für

derartige Hyperbilirubinämien in diesem Patientenkollektiv sind sicherlich MOV und Hämolyse.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Kaestner et al. wurden anhand der Daten von 51 VV-ECMO-Patienten hohe Bilirubinwerte als ein Prädiktor für eine hohe Sterbewahrscheinlichkeit detektiert. Als Cut-off wurde ein Gesamt-Bilirubin ≥ 10 mg/dl ermittelt (55).

Viele Patienten bekommen aufgrund des CS sekundär ein prärenales ANV, was sich auch in einem erhöhten Serum-Kreatinin widerspiegelt. Die Minima und Werte zu Beginn der Behandlung liegen noch im Normbereich und unterscheiden sich kaum. Die Maxima und Kreatininwerte am Ende der ICU-Behandlung sind hingegen erhöht und fallen durchschnittlich höher in der Gruppe der Verstorbenen aus, ohne statistisch signifikant zu sein (vgl. Abb. 21). Da 39 der insgesamt 51 Patienten dieser Studie eine Nierenersatztherapie als CVVHD erhielten und schwere Hyperbilirubinämien bekanntlich Einfluss auf die Labordiagnostik vieler Parameter im Serum haben, ist eine Aussage zum Outcome eines Patienten in diesem Punkt erschwert.

In der Literatur ist kein konkreter Zusammenhang zwischen Kreatinin und Mortalitätsrisiko bei Patienten mit EKZ-System beschrieben. Dialysepflichtigkeit und eine bereits vor ECLS-Beginn bestehende Niereninsuffizienz gelten allerdings als Risikofaktoren (9).

Das Akute-Phase-Protein CRP ist zwar ein sehr unspezifischer Entzündungsparameter infektiöser und nicht-infektiöser Genese, hilft jedoch die Schwere und den Verlauf einer Entzündungsreaktion abzuschätzen. In der vorliegenden Studie hatten die Nicht-Überlebenden in den vier Kategorien durchschnittlich höhere CRP-Werte als die Überlebenden ($p > 0,05$) (vgl. Tab. 13).

Das PCT, das primär als Marker bakterieller Infektionen dient, präsentiert sich insgesamt mit keinem klaren Trend in der Studienpopulation. Der zuletzt bestimmte PCT-Wert zeigt hingegen statistisch hoch signifikante Unterschiede. Hier liegt die Gruppe der Verstorbenen mit $13,2 \pm 10,5$ vs. $6,4 \pm 13,2$ ng/ml deutlich höher (vgl. Abb. 23).

Der Einfluss der erhöhten Entzündungsparameter auf das Outcome kann aus der vorliegenden Arbeit nicht abschließend bewertet werden. Im Gegensatz zum großen Forschungsgebiet der Sepsis (10), ist die Studienlage über kardiochirurgische

Patienten mit VA-ECMO zu diesem Aspekt sehr schwach vertreten. In diesem sehr speziellen Patientenkollektiv sind neben infektiösen Ursachen am ehesten auch das OP-bedingte Gewebetrauma, ein systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) durch langen Fremdoberflächenkontakt (HLM, ECLS) und Organversagen ursächlich für hohe CRP- und PCT-Werte. Es besteht in diesem Punkt weiterhin Forschungsbedarf.

Als weiteren Laborparameter wurde im Rahmen der vorliegenden Studie die Thrombozytenanzahl analysiert. In den vier Kategorien liegt die Thrombozytenzahl pro nL bei den Verstorbenen deutlich unter den entsprechenden Werten der Überlebenden (vgl. Abb. 24). Dabei sind besonders die letzten auf der ICU bestimmten Werte hervorzuheben. Überlebende Patienten weisen hier hochsignifikant mehr Thrombozyten auf als Nicht-Überlebende (176 ± 80 vs. 84 ± 47 Thrombozyten/nL). Die durchschnittlichen Minimalwerte der Verstorbenen machen mit 47 ± 29 Thrombozyten/nL ($p < 0,05$) Blutungskomplikationen wahrscheinlicher (Hämatothorax, Perikarderguss, ICB etc.; vgl. Tab. 11). Die kleinste ermittelte Zahl in der Gruppe der Verstorbenen lag bei 18 Thrombozyten pro nL.

Dass die Nicht-Überlebenden häufiger und stärker ausgeprägte Thrombozytopenien – bei gleichzeitig mehr TK-Transfusionen (siehe Tab. 10) – hatten, kann viele Ursachen haben. Vorrangig sind in diesem Kontext ein erhöhter Verbrauch durch Gerinnungsaktivierung und mechanische Zerstörung von Thrombozyten durch HLM, ECLS und CVVHD zu nennen. Schließlich hatte die Gruppe der Verstorbenen längere HLM-Zeiten, längere ECLS-Laufzeiten und häufiger eine CVVHD. Insgesamt sind in der untersuchten Studie also niedrige Thrombozytenzahlen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Dies deckt sich mit der aktuellen Fachliteratur. In diversen Vergleichsstudien korrelieren schwere Thrombozytopenien mit höheren Komplikationsraten und einem schlechteren Outcome (7, 47, 56).

5.2 Hauptfragestellung – Laktat

Wie bereits in Kapitel 2.2 *Rolle des Laktats* erwähnt, ist das Serum-Laktat insbesondere als Biomarker für Gewebehypoxie und -hypoperfusion bekannt. Basierend auf zahlreichen Forschungsergebnissen der vergangenen Jahre hat die Laktatkonzentration im Blut in der intensivmedizinischen Versorgung kritisch kranker Patienten zunehmend an Bedeutung gewonnen. Sie dient heute sowohl als diagnostischer als auch prognostischer Parameter und ist jederzeit, unkompliziert in Form von BGAs messbar. Dies gilt v.a. für Patienten mit Sepsis. In diesem Kontext herrscht eine eindeutige Studienlage: Zahlreiche Studien zu septischen Krankheitsbildern wiesen Korrelationen zwischen schweren Hyperlaktatämien und einem erhöhten Mortalitätsrisiko nach (11, 12), sodass folglich das Laktat-Monitoring mit den entsprechenden Konsequenzen Einzug in die S3-Leitlinie „*Sepsis, Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge*“ fand (10).

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie von 2016 werteten Haas et al. den Verlauf von 400 Patienten aus, die auf elf ICUs unterschiedlicher Disziplinen mit Laktatwerten über 10 mmol/l auffielen. Untersucht wurden Ursachen und der Zeitpunkt der Hyperlaktatämien, die 12h-Laktat-Clearance, sowie die ICU-Mortalität. Die Sepsis wurde mit 34% als häufigste Ursache detektiert. 90,4% der septischen Patienten mit Laktat > 10 mmol/l starben. Auch in anderen Subgruppen wie bspw. Patienten mit CS (Mortalität 80,5%) oder nach herzchirurgischem Eingriff (Mortalität 23,8%) gab es ein entsprechend schlechtes Outcome, besonders wenn die Laktatspitzen nicht innerhalb von 12 h auf mindestens ein Drittel gefallen waren (34).

Neben der Schwere der Hyperlaktatämie scheint also auch die Reversibilität einen Einfluss auf das Überleben zu haben. Dennoch besteht bei dem komplexen Laktatmetabolismus, der Laktat-Clearance und ihrer Einflussfaktoren weiterhin Forschungsbedarf – besonders, wenn es um ein hochspezifisches Patientenkollektiv wie Patienten mit ECLS-Therapie bei Kardiogenem Schock auf einer herzchirurgischen Intensivstation geht.

In der vorliegenden Studie wurde die Dynamik des Laktatmetabolismus näher beleuchtet, indem Laktatkonzentrationen zu bestimmten Zeitpunkten im Therapieverlauf - inklusive der Minima und Maxima -, sowie die Dauer von Laktatkonzentrationen in definierten Intervallen analysiert wurden. Das

Hauptaugenmerk lag dabei auf den Laktatspitzen und dem Zusammenhang zur Mortalität.

Bevor eine VA-ECMO implantiert wurde, zeigten initial 40 der 51 in die Studie eingeschlossenen Patienten im Rahmen des CS Hyperlaktatämien über 5,0 mmol/l. Die Laktatkonzentration unmittelbar vor Beginn der ECLS-Therapie war bei nicht-überlebenden Patienten durchschnittlich höher. Der Unterschied zu den überlebenden Patienten war allerdings nicht signifikant ($10,34 \pm 6,13$ mmol/l vs. $8,63 \pm 4,72$). In vergleichbaren Studien wurden ähnliche Beobachtungen gemacht. Chen et al. beobachteten bei allen Patienten, die eine ECLS-Therapie aufgrund von CS bei akutem Myokardinfarkt erhielten, erhöhte Laktatkonzentrationen von $13,4 \pm 8,5$ mmol/l, bevor die EKZ etabliert wurde. Nicht-überlebende Patienten fielen dabei mit höheren Startwerten auf (57). In einer weiteren retrospektiven Arbeit wurde mit Hilfe der AUROC für die prä-ECLS-Laktatkonzentration ein Cut-off Wert von 12,6 mmol/l ermittelt. Demnach kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 75,2% eine initiale Laktatkonzentration größer als 12,6 mmol/l einem Nicht-Überlebendem zugeordnet werden (58).

Auch für den ersten gemessenen Laktatwert bei laufender ECLS gilt, dass die Laktatkonzentration bei den Nicht-Überlebenden mit $11,28 \pm 6,11$ vs. $8,59 \pm 4,71$ mmol/l im Trend höher war, ohne dabei statistisch signifikant zu sein.

Ähnlich wie initial erhöhte Laktatspiegel bei Patienten mit Sepsis der Risikostratifizierung dienen (59), könnte dies auch für Patienten mit LCOS gelten. Basierend auf einer retrospektiven, monozentrischen Studie mit 66 Patienten, die aufgrund eines Herz-Kreislaufstillstandes einer ECLS zugeführt worden waren, stellte die französische Arbeitsgruppe Jouffroy et al. fest, dass eine hohe Laktatkonzentration unmittelbar vor oder nach Insertion der VA-ECMO und eine schlechte Laktat-Clearance innerhalb der ersten drei Stunden mit einer signifikant höheren 28-Tage-Mortalität korrelieren ($p = 0,03$) (60). Um den Zusammenhang von hohen Laktatkonzentrationen vor Initiierung der ECLS-Therapie und der Mortalität bei Patienten mit CS verstehen zu können, sind jedoch weitere Studien notwendig.

Weitere Zeitpunkte, die für unsere vorliegende Studie herangezogen wurden, sind der Zeitpunkt der letzten BGA vor ECLS-Therapiebeendigung sowie 6 h später (vgl. Abb. 29). Der letzte Laktatwert vor ECLS-Therapiebeendigung zeigt hoch signifikante Unterschiede ($p < 0,001$): Überlebende hatten gegen Ende der Weaning-Phase

normwertige Laktatkonzentrationen im Blut ($1,56 \pm 0,66$ mmol/l), während unter den Nicht-Überlebenden z.T. schwere Hyperlaktatämien ($13,71 \pm 8,96$ mmol/l) zu beobachten waren. Dies spiegelt die erfolgreiche oder eben nicht gelungene Rekonvaleszenz der körpereigenen Hämodynamik und einer adäquaten bzw. nicht ausreichenden Organperfusion ohne extrakorporale Unterstützung wider.

Ähnliches gilt für die post-Weaning-Laktatkonzentration. 27 der 51 Patienten lebten sechs Stunden nach der ECLS-Explantation noch. Davon verstarben vier Patienten im Verlauf auf der ICU, 23 Patienten konnten von der ICU verlegt werden. Es zeigten sich hoch signifikante Unterschiede der Laktatkonzentrationen der 23 Überlebenden vs. der vier Versterbenden ($1,49 \pm 0,71$ vs. $11,4 \pm 8,03$ mmol/l; $p < 0,001$). Es lässt sich vermuten, dass die vier verstorbenen Patienten sich hämodynamisch nicht stabilisierten bzw. erneut dekompenzierten.

Ein Vergleich zu anderen Studien ist in den beiden letztgenannten Punkten aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns nicht möglich.

Die Minima der Laktatkonzentrationen bei laufender ECLS-Therapie liegen in der Gruppe der Überlebenden mit $1,32 \pm 1,31$ mmol/l im Normbereich, während die kleinsten Laktatspiegel in der Gruppe der Verstorbenen ca. doppelt so hoch sind und mit durchschnittlich $2,61 \pm 2,61$ mmol/l über dem Referenzbereich liegen. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Auch in diesem Punkt fehlen vergleichbare Studien.

Das Laktat-Maximum unter ECLS-Behandlung weist statistisch hochsignifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen auf. Die Nicht-Überlebenden zeigen mit $19,70 \pm 6,64$ mmol/l deutlich höhere Laktatspitzen als die Überlebenden ($12,41 \pm 12,71$ mmol/l; $p < 0,001$) (vgl. Abb. 30). Zudem weist keiner der 23 überlebenden Patienten Laktat-Maxima von 20,0 mmol/l oder größer auf (Spannweite 2,7 bis 19,9 mmol/l). Die höchsten Laktatkonzentrationen der 28 Nicht-Überlebenden hingegen bewegen sich zwischen 7,4 und 29,9 (!) mmol/l (vgl. Abb. 31). In der aktuellen Literatur wurde der Einfluss der maximalen Laktatkonzentration auf die Mortalität im speziellen Fall von herzchirurgischen Patienten mit refraktärem CS und ECLS-Therapie bisher nicht untersucht. Anhand unserer Studienergebnisse darf davon ausgegangen werden, dass die absoluten Laktat-Maxima das Outcome negativ beeinflussen. Diese Erkenntnis ist bereits aus der Sepsis-Forschung bekannt. Demnach gelten bei septischen Patienten Laktatspiegel größer als 2,0 mmol/l als

Prädiktor für eine erhöhte 28-Tage-Mortalitätsrate (10, 59). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Hamiko et al. in der bereits zitierten Studie. Sie beobachteten eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei Herzinfarkt-Patienten, die nach Bypass-OP einen Laktatanstieg von größer als 4,0 mmol/l hatten (47).

Basierend auf den Ergebnissen aus der Sepsis-Forschung und der Tatsache, dass nicht-überlebende ECLS-Patienten deutlich höhere Laktat-Maxima zeigten, sollten weitere Untersuchungen erfolgen, um das totale Laktat-Maximum in diesem Kontext als Prädiktor für das Outcome etablieren zu können.

Als einen weiteren Schritt zur Diskrimination zwischen Überleben und Versterben wurde anhand der AUROC in Abb. 32 eine AUC von 0,840 ermittelt. Das bedeutet, wenn man je einen Überlebenden und einen Nicht-Überlebenden zufällig zieht, hat der Nicht-Überlebende mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von 84,0% ein höheres Laktat-Maximum. Unter Optimierung von Sensitivität und Spezifität konnte zusätzlich ein Cut-off Wert für die maximale Laktatkonzentration bestimmt werden (vgl. Abb. 33). Wird unter ECLS-Therapie eine maximale Laktatkonzentration von 11,5 mmol/l überschritten, macht dies ein Versterben des Patienten wahrscheinlicher als sein Überleben (Genauigkeit: 0,7959, Sensitivität: 0,9231, Spezifität: 0,6522). Zum Vergleich: In einer retrospektiven Studie mit 50 ECLS-Patienten ermittelten Li et al. einen Cut-off Wert von 12,6 mmol/l prä-ECLS. Eine Laktatkonzentration über 12,6 mmol/l vor ECLS-Initiierung spräche für ein hohes Risiko in der Klinik zu versterben (AUC 0,752) (58). Einen entsprechenden Grenzwert während der ECLS-Laufzeit gab es bis dato nicht.

Die maximal erreichte Laktatkonzentration unter laufender ECLS-Therapie scheint in der Ex-post-Analyse der vorliegenden Daten ein potenter Parameter zur prognostischen Einschätzung des Outcomes dieser Patienten zu sein. Dabei sind hohe Laktat-Maxima mit einer hohen Mortalität der betreffenden Patienten assoziiert. Auf der anderen Seite soll diese Feststellung für das behandelnde Team in der Ex-ante-Sicht nicht bedeuten, dass die Prognose eines Patienten mit Laktatkonzentrationen über einem gewissen Wert direkt als infaust gilt.

Das pH-Minimum und das BE-Minimum korrelieren überwiegend mit den BGAs, in denen die Laktat-Maxima gemessen wurden. Beide Werte sind in der Gruppe der Verstorbenen statistisch signifikant niedriger als bei den Überlebende ($7,08 \pm 0,15$ vs.

$7,19 \pm 0,09$; $p < 0,05$ und $-13,7 \pm 6,9$ vs. $-7,5 \pm 4,3$ mmol/l; $p < 0,05$). Die beobachtete entgleiste Metabolik spiegelt die massive Minderperfusion der Organe und Gewebe dieser kritisch kranken Patienten wider. Passend hierzu formulierten Jouffroy et al. basierend auf Untersuchungen von 15 Patienten, die präklinisch einen Herzstillstand hatten und mit VA-ECMO behandelt wurden, dass die Kombination eines BE kleiner als -10 mmol/l und eine Laktatkonzentration größer als 12 mmol/l drei Stunden nach ECLS-Implantation den höchsten prädiktiven Wert für ein MOV und das Versterben in den folgenden 21 h habe (Sensitivität 70%, Spezifität 100%) (61).

Neben den „statischen“ Laktatkonzentrationen wurde in der vorliegenden retrospektiven Beobachtungsstudie zusätzlich versucht, die „Dynamik“ der Laktat-Clearance abzubilden. Aus Abb. 34 lässt sich ableiten, dass die Verstorbenen in allen definierten Laktat-Intervallen deutlich längere Zeiten aufweisen als die Überlebenden (jeweils $p < 0,001$). Da die Verstorbenen insgesamt längere ECLS-Therapiezeiten hatten, wurden zur besseren Vergleichbarkeit zusätzlich die relativen Anteile pro Intervall analysiert (Abb. 35). Die Überlebenden hielten sich ca. 90% der Zeit (bzw. 90,9 h) bei Laktatspiegeln bis maximal $5,0$ mmol/l. Nicht-Überlebende hielten sich hingegen nur zu ca. 60% (bzw. 116,6 h) in dem niedrigen Intervall auf. In Bereichen mit stark erhöhten Laktatspiegeln größer 15 mmol/l hielten sich die Nicht-Überlebenden durchschnittlich $12,5$ h auf. Bei den Überlebenden wurden derartige Hyperlaktatämien nur kurzzeitig, nämlich durchschnittlich $0,4$ h nachgewiesen. Hohe Laktatkonzentrationen über eine längere Zeit hinweg entsprechen einer nicht ausreichenden Laktat-Clearance. Diese mangelhafte Laktat-Clearance bei laufender ECLS-Therapie konnte vor allem in der Gruppe der Verstorbenen nachgewiesen werden. Hieraus lässt sich eine Korrelation zwischen einer schlechten Laktat-Clearance und einem schlechten Outcome annehmen. Viele vorausgegangene Studien bestätigen diesen Zusammenhang. So untersuchten Mungan et al. die Dauer vom Zeitpunkt der ECLS-Insertion bis zum Zeitpunkt, an dem mehr als 10% der initialen Laktatkonzentration eliminiert waren. Im Falle einer effizienten Clearance konnte hier ein hoch signifikanter Überlebensvorteil identifiziert werden (Überlebende $1,3 \pm 1,3$ h vs. Nicht-Überlebende $9,4 \pm 5,8$ h; $p < 0,001$) (62). Es bleibt jedoch unklar, wie eine adäquate Laktat-Clearance von ECLS-Patienten auf der ICU aussehen sollte. Klare Definitionen und ein geeignetes Scoring-System wären hilfreich, um das jeweilige Outcome dieser Patienten einschätzen und entsprechend intervenieren zu

können, und sollten langfristig einen Platz in der Leitlinie *zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen* finden.

Einen ersten Versuch machte die australische Arbeitsgruppe Schmidt et al., indem sie prä-ECLS Risikofaktoren (basierend auf ELSO-Daten) untersuchte und 2015 daraus den „SAVE-Score“ entwickelte, der eine Vorhersage über die Überlebenschancen von Patienten mit VA-ECMO bieten soll (63). Der Ansatz berücksichtigt als Momentaufnahme vor Therapiebeginn nur „statische“ Faktoren wie z.B. Alter, Körpergewicht, Herz-, Lungen- und Nierenfunktion. Der eigentliche Therapieverlauf und die Rolle des Laktats finden keine Berücksichtigung.

5.3 Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf. Wie bei den meisten Arbeiten zu diesem sehr spezifischen Forschungsgebiet, handelt es sich auch bei dieser Studie um eine retrospektive, monozentrische Beobachtungsstudie. Das Studiendesign und die Fallzahl $n = 51$ limitieren naturgemäß die Aussagekraft.

Die elektronischen Patientenakte der herzchirurgischen Intensivstation sowie die intraoperative Dokumentation boten eine umfangreiche Datengrundlage, bilden aber nur tatsächlich Dokumentiertes ab. So können Freitextformate individuell unterschiedlich und unvollständig sein (z.B. Komplikationen).

Bei dem Serum-Laktat handelt es sich um einen relativ unspezifischen, intraindividuellen Verlaufs-Biomarker. Hyperlaktatämien können folglich nicht immer eindeutig auf eine Ursache zurückgeführt werden bzw. können multifaktoriell bedingt sein.

Mit einer umfangreicheren Fragestellung hätte man zudem Einflussfaktoren wie den Katecholaminbedarf, das Gerinnungsmanagement, ECLS-Einstellungen und weitere Organersatzverfahren detaillierter darstellen können.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die kardiopulmonale Unterstützung mittels ECLS ist heute in der Versorgung kritisch kranker Patienten mit refraktärem kardiogenem Schock ein etabliertes Verfahren und beruht auf jahrelanger klinischer Erfahrung. Dennoch handelt es sich nach wie vor um eine Therapie mit potenziell schweren Komplikationen und einer hohen Mortalitätsrate.

In der vorliegenden retrospektiv-klinischen Beobachtungsstudie wurde anhand von 51 Patientenfällen der Zusammenhang zwischen der maximalen Laktatkonzentration im Blut und der Mortalität im ECLS-Kontext analysiert. Es stellte sich heraus, dass das Laktat-Maximum unter laufender ECLS-Therapie in der Ex-post-Betrachtung ein guter Prädiktor für das Outcome dieser Patienten sein kann (AUC 0,840). Die Maxima der 28 Verstorbenen liegen mit $19,70 \pm 6,64$ mmol/l statistisch hoch signifikant über denen der 23 Überlebenden ($12,41 \pm 12,71$ mmol/l). Außerdem ermöglicht der errechnete Cut-off Wert die Aussage, dass ein Patient bei Überschreiten von 11,5 mmol/l wahrscheinlich nicht überlebt (Genauigkeit: 0,7959, Sensitivität: 0,9231, Spezifität: 0,6522).

Neben der maximalen Laktatkonzentration zeigte sich auch sehr eindrücklich, dass – als Zeichen einer schlechten Laktat-Clearance – hohe Laktatspiegel bei Nicht-Überlebenden deutlich länger vorherrschten und ebenfalls prognostisch relevant sind.

Während der Zusammenhang von Hyperlaktatämien und einem schlechten Outcome im Bereich der Sepsis bereits gut erforscht ist und mit geeigneten Maßnahmen in der entsprechenden Leitlinie verschriftlicht wurde, waren die Erkenntnisse bezogen auf ein spezifisches Patientenkollektiv, wie oben beschrieben, bisher noch lückenhaft.

Abgesehen vom Thema Laktat wurden im Rahmen dieser Studie weitere Outcome-relevante Faktoren detektiert:

Lange OP-, HLM- und Aorta-Abklemmzeiten, sowie mehr ECLS- und Beatmungstunden sind mit einem schlechten Outcome assoziiert. Nicht-Überlebende erhielten deutlich häufiger Adrenalin und mehr Transfusionsprodukte. Der SOFA-Score, SAPS II und TISS 28 fielen höher aus. Insbesondere Laborwerte wie das Gesamt-Bilirubin, PCT und die Thrombozytenzahl zeigten im Verlauf ungünstige Konstellationen auf Seiten der Nicht-Überlebenden.

Die in Ansätzen untersuchten Nebenfragestellungen bieten weiteren Forschungsbedarf. Insgesamt kann die vorliegende Studie als „Startrampe“ für Folgestudien gesehen werden, mit dem Ziel das Überleben der betreffenden Patienten langfristig zu verbessern.

Um evaluieren zu können, ob eine ECLS-Therapie im Einzelfall sinnvoll, und wann der richtige Zeitpunkt ist, wäre die Entwicklung einer Checkliste oder eines Scoring-Systems hilfreich. Auch wenn eine Korrelation zwischen Hyperlaktatämien und hohem Mortalitätsrisiko der ECLS-Patienten nachgewiesen werden konnte, ist aktuell weiter ungeklärt, wie sich bspw. eine adäquate Laktat-Clearance unter ECLS-Therapie darstellt. Des Weiteren sollte die Rolle zusätzlicher mechanischer und medikamentöser Unterstützungsverfahren (z.B. IABP, Adrenalin etc.) gezielt untersucht werden. Größere, prospektive Studienformate wären hierbei empfehlenswert.

7 Literaturverzeichnis

1. Vincent J-L, Quintairos E Silva A, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016; 20(1):257. doi: 10.1186/s13054-016-1403-5.
2. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(6):752–61. doi: 10.1164/rccm.200912-1918OC.
3. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Scherner M, Deppe A-C, Sabashnikov A et al. Lactate and lactate clearance as valuable tool to evaluate ECMO therapy in cardiogenic shock. *J Crit Care* 2017; 42:35–41. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.06.022.
4. Hoefler D, Ruttman E, Poelzl G, Kilo J, Hoermann C, Margreiter R et al. Outcome evaluation of the bridge-to-bridge concept in patients with cardiogenic shock. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006; 82(1):28–33. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.056.
5. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42(5):889–96. doi: 10.1007/s00134-016-4273-z.
6. Alibrahim OS, Heard CMB. Extracorporeal Life Support: Four Decades and Counting. *Curr Anesthesiol Rep* 2017; 7(2):168–82. doi: 10.1007/s40140-017-0210-0.
7. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD et al. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73(6):698–716. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.038.
8. Smith M, Vukomanovic A, Brodie D, Thiagarajan R, Rycus P, Buscher H. Duration of veno-arterial extracorporeal life support (VA ECMO) and outcome: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *Crit Care* 2017; 21(1):45. doi: 10.1186/s13054-017-1633-1.
9. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie. S3-Leitlinie zum Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen [AWMF-Registernummer 011 - 021] 2020 [Stand: 27.02.2022]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/011-021_S3_Einsatz-der-extrakorporalen-Zirkulation-ECLS-ECMO-bei-Herz-Kreislaufversagen_2021-02.pdf.
10. Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. S3-Leitlinie Sepsis, Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge [AWMF-Registernummer: 079-001]; 2018 [Stand: 11.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/079-001_S3_Sepsis-Praevention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2020-03_01.pdf.
11. Levraut J, Ichai C, Petit I, Ciebiera J-P, Perus O, Grimaud D. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003; 31(3):705–10. doi: 10.1097/01.CCM.0000045561.85810.45.
12. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med* 2015; 43(3):567–73. Verfügbar unter: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479113/>.
13. Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. ECMO / ECLS - Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V.; 2019 [Stand: 09.03.2022]. Verfügbar unter: <https://dgfkt.de/technik/ecmo-ecls/>.
14. Gibbon JH. The development of the heart-lung apparatus. *The American Journal of Surgery* 1978; 135(5):608–19. doi: 10.1016/0002-9610(78)90119-8.

15. Morris JA, Pollock R, Zwischenberger BA, Ballard-Croft C, Zwischenberger JB. The Story of ECLS: History and Future. In: Schmidt GA, Hrsg. Extracorporeal Life Support for Adults. 1st ed. 2016. New York, NY, Cham: Springer New York; Springer International Publishing AG; 2016. S. 233–60 (Respiratory Medicine).
16. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Foster RC, Ogella DA, Borsh JA et al. Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61(2):684–91 [Stand: 24.01.2021]. Verfügbar unter: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497595010424>.
17. Wolf C. ECMO/ECLS-Standard HTG: Standard Kardiotechnik Universitätsmedizin Mainz; 2014.
18. Feindt P, Vetter HO, Weyand M, Hrsg. Synopsis der biologischen und mechanischen Kreislaufunterstützung. Heidelberg, Cham: Steinkopff; Springer International Publishing AG; 2003.
19. Kumar TKS, Zurakowski D, Dalton H, Talwar S, Allard-Picou A, Duebener LF et al. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010; 140(2):330-336.e2. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.02.034.
20. Beck L, Burg MC, Heindel W, Schülke C. Extrakorporale Membranoxygenierung bei Erwachsenen – Varianten, Komplikationen unter Therapie und die Rolle der radiologischen Diagnostik. *Rofo* 2017; 189(2):119–27 [Stand: 12.03.2022]. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0042-118885.pdf?articleLanguage=de>.
21. Lebreton G, Pozzi M, Luyt C-E, Chastre J, Carli P, Pavie A et al. Out-of-hospital extracorporeal life support implantation during refractory cardiac arrest in a half-marathon runner. *Resuscitation* 2011; 82(9):1239–42. doi: 10.1016/j.resuscitation.2011.04.002.
22. Schmidt GA, Hrsg. Extracorporeal Life Support for Adults. 1st ed. 2016. New York, NY, Cham: Springer New York; Springer International Publishing AG; 2016. (Respiratory Medicine).
23. Ebert D, Mungard N, Mensch A, Homeister L, Willsch J, Ibe RW et al. Cardiogenic shock with highly complicated course after influenza A virus infection treated with vva-ECMO and Impella® CP (ECMELLA): A case report. *BMC cardiovascular disorders* 2021. doi: 10.1186/s12872-021-02346-2.
24. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2010; 139(2):302-11, 311.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.10.043.
25. Ro SK, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Extracorporeal life support for cardiogenic shock: influence of concomitant intra-aortic balloon counterpulsation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46(2):186-92; discussion 192. doi: 10.1093/ejcts/ezu005.
26. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, Pai V, Curry P, Tsui S et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* 2017; 12(1):55. doi: 10.1186/s13019-017-0618-0.
27. Chang J-J, Lin M-S, Chen T-H, Chen D-Y, Chen S-W, Hsu J-T et al. Heart Failure and Mortality of Adult Survivors from Acute Myocarditis Requiring Intensive Care Treatment - A Nationwide Cohort Study. *Int J Med Sci* 2017; 14(12):1241–50. doi: 10.7150/ijms.20618.
28. Holmberg MJ, Geri G, Wiberg S, Guerguerian A-M, Donnino MW, Nolan JP et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 2018; 131:91–100. doi: 10.1016/j.resuscitation.2018.07.029.

29. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* 2017; 63(1):60–7. doi: 10.1097/MAT.0000000000000475.
30. Burrell AJC, Pellegrino VA, Wolfe R, Wong WK, Cooper DJ, Kaye DM et al. Long-term survival of adults with cardiogenic shock after venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 2015; 30(5):949–56. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.05.022.
31. Löffler G, Petrides PE, Heinrich PC, Hrsg. *Biochemie und Pathobiochemie*. 8th ed. 2007. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 2007. (Springer-Lehrbuch, 2512-5214).
32. Lang F, Lang PA. *Basiswissen Physiologie: Mit 46 Tabellen*. 2., vollst. neu bearb. und aktualisierte Aufl. Heidelberg: Springer-Medizin-Verl.; 2007. (Springer-Lehrbuch).
33. Hamp T, Weidenauer D, Hrsg. *Lehrbuch Tertiäre Notfall- und Intensivmedizin*. 1st ed. 2010. Vienna: Springer Vienna; 2010.
34. Haas SA, Lange T, Saugel B, Petzoldt M, Fuhrmann V, Metschke M et al. Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients. *Intensive Care Med* 2016; 42(2):202–10. doi: 10.1007/s00134-015-4127-0.
35. Aoyama D, Morishita T, Uzui H, Miyazaki S, Ishida K, Kaseno K et al. Sequential organ failure assessment score on admission predicts long-term mortality in acute heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2020; 7(1):244–52. doi: 10.1002/ehf2.12563.
36. Godinjak A, Igllica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A et al. Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad* 2016; 45(2):97–103. doi: 10.5644/ama2006-124.165.
37. Muehler N, Oishi J, Specht M, Rissner F, Reinhart K, Sakr Y. Serial measurement of Therapeutic Intervention Scoring System-28 (TISS-28) in a surgical intensive care unit. *J Crit Care* 2010; 25(4):620–7. doi: 10.1016/j.jcrc.2010.03.008.
38. ELSO. ELSO International Summary of Statistics | ECMO | ECLS (2021); 2022 [Stand: 02.10.2022]. Verfügbar unter: <https://www.else.org/Registry/InternationalSummaryandReports/InternationalSummary.aspx>.
39. Lorusso R, Gelsomino S, Parise O, Mendiratta P, Prodhon P, Rycus P et al. Venous arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Elderly Patients: Trends in Application and Outcome From the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *The Annals of Thoracic Surgery* 2017; 104(1):62–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.023.
40. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19(2):133–43. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3.
41. Biancari F, Dalén M, Fiore A, Dell'Aquila AM, Jónsson K, Ragnarsson S et al. Gender and the Outcome of Postcardiotomy Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2022; 36(6):1678–85. doi: 10.1053/j.jvca.2021.05.015.
42. Sohail S, Fan E, Foroutan F, Ross HJ, Billia F, Alba AC. Predictors of Mortality in Patients Treated with Venous-Arterial ECMO for Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Transl Res* 2022; 15(2):227–38. doi: 10.1007/s12265-021-10140-w.
43. Wengenmayer T, Duerschmied D, Graf E, Chiabudini M, Benk C, Mühlischlegel S et al. Development and validation of a prognostic model for survival in patients treated with venous arterial extracorporeal membrane oxygenation: the PREDICT VA-ECMO score.

- European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care 2019; 8(4):350–9. doi: 10.1177/2048872618789052.
44. Shah AH, Puri R, Kalra A. Management of cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A review. *Clin Cardiol* 2019; 42(4):484–93. doi: 10.1002/clc.23168.
 45. Smedira NG, Blackstone EH. Postcardiotomy mechanical support: risk factors and outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001; 71(3):S60-S66 [Stand: 24.01.2021]. Verfügbar unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497500026266>.
 46. Lamarche Y, Elmi-Sarabi M, Ding L, Abel JG, Sirounis D, Denault AY. A score to estimate 30-day mortality after intensive care admission after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2017; 153(5):1118-1125.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.11.039.
 47. Hamiko M, Slottosch I, Scherner M, Gestrich C, Wahlers T, Putensen C et al. Timely extracorporeal membrane oxygenation assist reduces mortality after bypass surgery in patients with acute myocardial infarction. *J Card Surg* 2019; 34(11):1243–55. doi: 10.1111/jocs.14258.
 48. Mariscalco G, El-Dean Z, Yusuff H, Fux T, Dell'Aquila AM, Jónsson K et al. Duration of Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Mortality in Postcardiotomy Cardiogenic Shock. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; 35(9):2662–8. doi: 10.1053/j.jvca.2020.11.003.
 49. Formica F, Avalli L, Colagrande L, Ferro O, Greco G, Maggioni E et al. Extracorporeal membrane oxygenation to support adult patients with cardiac failure: predictive factors of 30-day mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 10(5):721–6. doi: 10.1510/icvts.2009.220335.
 50. Wang D, Chao V, Yap KH, Tan TE. Does concurrent use of intra-aortic balloon pumps improve survival in patients with cardiogenic shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2020; 30(2):312–5. doi: 10.1093/icvts/ivz256.
 51. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, Schrage B, Contri R, Soeffker G et al. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(3):404–12. doi: 10.1002/ejhf.668.
 52. Massart N, Mansour A, Ross JT, Ecoffey C, Aninat C, Verhoye J-P et al. Epinephrine administration in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation patients is associated with mortality: a retrospective cohort study. *ESC Heart Fail* 2021; 8(4):2899–906. doi: 10.1002/ehf2.13370.
 53. Guimbretière G, Anselmi A, Roisne A, Lelong B, Corbineau H, Langanay T et al. Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO. *Perfusion* 2019; 34(3):246–53. doi: 10.1177/0267659118814690.
 54. Lee JH, Hwang SY, Kim HR, Kim YW, Kang MJ, Cho KW et al. Effectiveness of the sequential organ failure assessment, acute physiology and chronic health evaluation II, and simplified acute physiology score II prognostic scoring systems in paraquat-poisoned patients in the intensive care unit. *Hum Exp Toxicol* 2017; 36(5):431–7. doi: 10.1177/0960327116657602.
 55. Kaestner F, Rapp D, Trudzinski FC, Olewczynska N, Wagenpfeil S, Langer F et al. High Serum Bilirubin Levels, NT-pro-BNP, and Lactate Predict Mortality in Long-Term, Severely Ill Respiratory ECMO Patients. *ASAIO J* 2018; 64(2):232–7. doi: 10.1097/MAT.0000000000000610.
 56. Patel B, Diaz-Gomez JL, Ghanta RK, Bracey AW, Chatterjee S. Management of Extracorporeal Membrane Oxygenation for Postcardiotomy Cardiogenic Shock. *Anesthesiology* 2021; 135(3):497–507. doi: 10.1097/ALN.0000000000003876.

57. Chen J-S, Ko W-J, Yu H-Y, Lai L-P, Huang S-C, Chi N-H et al. Analysis of the outcome for patients experiencing myocardial infarction and cardiopulmonary resuscitation refractory to conventional therapies necessitating extracorporeal life support rescue. *Crit Care Med* 2006; 34(4):950–7. doi: 10.1097/01.CCM.0000206103.35460.1F.
58. Li J, Long C, Lou S, Hei F, Yu K, Wang S et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult patients: predictors of mortality. *Perfusion* 2009; 24(4):225–30. doi: 10.1177/0267659109348725.
59. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1670–7. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819fcf68.
60. Jouffroy R, Saade A, Philippe P, Carli P, Vivien B. Prognostic Value of Blood Lactate and Lactate Clearance in Refractory Cardiac Arrest Treated by Extracorporeal Life Support. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 2019; 47(1):48–54. doi: 10.5152/TJAR.2018.96992.
61. Jouffroy R, Lamhaut L, Guyard A, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M et al. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients treated by extra corporeal life support after out hospital cardiac arrest due to acute coronary syndrome. *Resuscitation* 2014; 85(12):1764–8. doi: 10.1016/j.resuscitation.2014.10.012.
62. Mungan İ, Kazancı D, Bektaş Ş, Ademoglu D, Turan S. Does lactate clearance prognosticates outcomes in ECMO therapy: a retrospective observational study. *BMC Anesthesiol* 2018; 18(1):152. doi: 10.1186/s12871-018-0618-1.
63. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT et al. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J* 2015; 36(33):2246–56. doi: 10.1093/eurheartj/ehv194.

8 Anhang

Das untenstehende Paper wurde auf Grundlage der vorliegenden Studienergebnisse verfasst und am 18.11.2022 erstmals im Journal Plos One veröffentlicht.

Elevated lactate levels and poor lactate clearance are associated with higher mortality during extracorporeal life support (ECLS) in cardiac surgery patients.

René Rissel, Sascha Koelm, Markus Schepers, Daniel-Sebastian Dohle, Joerg Albers, Mehmet Oezkur, Marc Kriege, Marc Bodenstern

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278139>

9 Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Univ.-Prof. Dr. med. M. Bodenstein, leitender Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz. Ich bedanke mich für die Überlassung des Themas und die engagierte Unterstützung bei der Planung und Umsetzung dieser Promotionsarbeit. Seine enorme medizinische und wissenschaftliche Erfahrung und der wertschätzende Umgang sind sehr inspirierend.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. G. D. Dürr, leitender Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie der Universitätsmedizin Mainz, für die wertvolle Kritik an dieser Arbeit als Zweitgutachter.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. R. Rissel, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Mainz, den ich menschlich und fachlich sehr schätze. Als Betreuer meiner Doktorarbeit war er sehr motivierend und ich konnte von ihm viel über wissenschaftliches Arbeiten lernen.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. M. Schepers, Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, für die Beratung und den Support in der statistischen Aufarbeitung der vorliegenden Arbeit.

Außerdem geht mein herzlicher Dank an Herrn A. Knorr, ehemaliger Mitarbeiter der Kardiotechnik an der Universitätsmedizin Mainz, der mir eine große Hilfe bei der Sammlung ECMO-relevanter Daten war.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Sascha Andreas Kölm

geboren am 30.07.1991 in Recklinghausen

Bildung:

2002 - 2011	Städtisches Gymnasium Herten: Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
2011 - 2014	St. Elisabeth-Hospital Herten: Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger
2018 - 2024	Johannes Gutenberg-Universität Mainz: Studium der Humanmedizin
09/2020	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
10/2023	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
11/2024	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
12/2024	Approbation als Arzt

Berufserfahrung:

08/2014 - 09/2016	St. Elisabeth-Hospital Herten: ICU, OP, Anästhesie, Aufwachraum
10/2016 - 09/2018	Bergmannsheil- u. Kinderklinik Buer: ICU, Schockraum
10/2020 - 09/2021	Deutsche Stiftung Organtransplantation: Perfusionist
01/2019 - 12/2024	Universitätsmedizin Mainz: ICU Herz-Gefäß-Chirurgie
12/2020 - 12/2024	Sono-For-Klinik Mainz: Tutor Echokardiographie
ab 04/2025	Universitätsmedizin Mainz: Assistenzarzt Neuroradiologie