

Aus der Klinik für Innere Medizin m. S. Nephrologie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation bei
Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand
unter Berücksichtigung möglicher Prädiktoren des
Überlebens**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Robert Buder

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.06.2022

Widmung

Diese Arbeit ist Anneliese, Andrea und Steffen Buder gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Widmung	2
Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungs-, Tabellenverzeichnis	5
Diagramm-, Abkürzungsverzeichnis	6
Zusammenfassung	9
Abstract	11
1. Einleitung	12
1.1 Herz-Kreislauf-Stillstand	12
1.2 Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes	13
1.3 Behandlung des Herz-Kreislauf-Stillstandes.....	14
1.4 Das Postreanimationssyndrom	17
1.5 Extrakorporale Kreislaufersatzverfahren (ECLS).....	19
1.6 Fragestellungen der Dissertation	22
2. Methodik	22
2.1 Studiendesign	22
2.1.1 Auswahlkriterien des Patient*innenkollektivs	23
2.2 Ablauf der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation	23
2.3 Postreanimationsversorgung	25
2.4 Probengewinnung	26
2.5 Datengewinnung, Laborwerte und Basischarakteristika	26
2.6 Follow-up	28
2.7 Statistische Auswertung.....	29
3. Ergebnisse	30
3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs	30
3.2 Laborchemische Parameter.....	34
3.3 Versorgungsparameter	35
3.4 Diagnostik und Therapie	37
3.5 Innerklinischer vs. präklinischer Kreislaufstillstand.....	40
3.6 Prädiktoren des Outcomes	42
3.6.1 Regressionsanalysen.....	42

3.6.2 Receiver-Operating-Characteristics-Analysen	46
3.7 Ergebnisse des 12-Monats-Follow-ups.....	48
4. Diskussion.....	49
4.1 Diskussion der Ergebnisse	49
4.2 Diskussion der Methodik.....	64
4.3 Fazit und Ausblick.....	65
5. Literaturverzeichnis	65
Eidesstattliche Versicherung	79
Lebenslauf	80
Publikationsliste	82
Danksagung	83

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ablauf der erweiterten Reanimationsmaßnahmen nach Vorgaben der GRC Leitlinie-2021	16
Abb. 2: Schematische Darstellung eines ECLS-Systems.....	20
Abb. 3: Raumaufteilung bei eCPR-Voranmeldung	25
Abb. 4: Charakteristika Patient*innenkollektiv	31
Abb. 5: Todesursachen in Abhängigkeit von der Überlebensdauer	33
Abb. 6: Diagnostische Befundkonstellation	39
Abb. 7: Übersicht 12-Monats-Follow-up	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CPC-Scale	12
Tabelle 2: Erhobene Laborwerte und Basischarakteristika	27
Tabelle 3: Charakteristika Patient*innenkollektiv.....	32
Tabelle 4: Laborchemische Parameter bei Einlieferung	34
Tabelle 5: Versorgungsparameter	35
Tabelle 6: Ergebnisse Regressionsanalyse der Kanülierungszeit gegenüber des Aufnahmedatums	36
Tabelle 7: Ergebnisse Regressionsanalyse für die Zeit von Kreislaufkollaps bis Aufnahme in Abhängigkeit des Aufnahmedatums.....	37
Tabelle 8: Diagnostische Befundkonstellation	40
Tabelle 9: Charakteristika Patient*innenkollektiv, laborchemische Parameter, Versorgungsparameter der OHCA- und IHCA-Patient*innen	41
Tabelle 10: Ergebnisse Regressionsanalyse des Outcomes gegenüber der Zeit von Kollaps bis Aufnahme	43
Tabelle 11: Ergebnisse Regressionsanalyse des Outcomes gegenüber der Zeit von Kollaps bis eCPR	45
Tabelle 12: Ergebnisse Regressionsanalyse des Outcomes gegenüber des pH-Wertes bei Aufnahme.....	46

Diagrammverzeichnis

Diagramm 1: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Kanülierungszeit in Abhängigkeit des Aufnahmedatums	36
Diagramm 2: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Zeit von Kreislaufkollaps bis Aufnahme in Abhängigkeit des Aufnahmedatums	37
Diagramm 3: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Zeit von Kollaps bis Aufnahme im Verhältnis zum Outcome	43
Diagramm 4: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Zeit von Kollaps bis eCPR im Verhältnis zum Outcome	44
Diagramm 5: Streudiagramm der Regressionsanalyse für den pH-Wert bei Aufnahme im Verhältnis zum Outcome	45
Diagramm 6: ROC-Kurve für die Zeit von Kollaps bis Aufnahme.....	47
Diagramm 7: ROC-Kurve für den pH-Wert bei Aufnahme	47
Diagramm 8: ROC-Kurve für das Laktat bei Aufnahme	48

Abkürzungsverzeichnis

4H	Hypovolämie, Hypothermie, Hypoxie, Hypo-/Hyperkaliämie
ABCDE	Airway, Breathing, Circulation, Disabilities, Environment
ACS	Akutes Coronarsyndrom
AED	Automatisierter externer Defibrillator
ALS	Advanced Lifesupport
ALT	Alanin-Aminotransferase
APACHE	Acute Physiology and chronic Health Evaluation
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area under the curve
BE	Baseexcess
BGA	Blutgasanalyse
BLS	Basic Lifesupport
CA	cardiac arrest
cCPR	conventionelle cardiopulmonale Reanimation

CO ₂	Kohlendioxid
CPC	Pittsburgh Cerebral Performance Categories
CPR	Cardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomographie
DIC	disseminierte intravasale Coagulopathie
ECLS	Extracorporeal Lifesupport
ECMO	extracorporale Membranoxygenierung
eCPR	extracorporale cardiopulmonale Reanimation
eFAST	extended focused Assessment with Sonography in Trauma
etCO ₂	endtidales Kohlendioxid
FFP	Fresh frozen Plasma
ELSO	Extracorporeal life support organisation
EK	Erythrozytenkonzentrat
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
gGT	gamma-Glutamyltransferase
GOS	Glasgow Outcome Scale
h	Stunde
HB	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Hydrogencarbonation
HITS	Herzbeuteltamponade, Intoxikation, Thrombembolie, Spannungspneumothorax
HKT	Hämatokrit
ICB	Intracerebrale Blutung
IE	internationale Einheiten
IHCA	in of hospital cardiac arrest
IL	Interleukin
ILCOR	International Liaison Committee on Resuscitation
INR	International normalized Ratio
IQR	interquartile Range
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAE	Lungenarterienembolie
LVAD	Left Ventricular Assist Device
MAD	mittlerer arterieller Druck

mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
min	Minuten
mmol/l	Millimol pro Liter
Non-STEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
OHCA	out of hospital cardiac arrest
PCA	percutane Coronarangiographie
PCI	Perkutane Coronarintervention
pCO ₂	Partialdruck Kohlendioxid
PEA	Pulslose elektrische Aktivität
pH	potentia Hydrogenii
pO ₂	Partialdruck Sauerstoff
pTT	partielle Thromboplastinzeit
pVT	pulslose ventrikuläre Tachykardie
RCT	randomized controlled Trail
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROSC	Return of spontaneous Circulation
sO ₂	Sättigung Sauerstoff
STEMI	ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TPZ	Thromboplastinzeit
TTM	targeted temperature management
vaECMO	veno-arterielle extracorporale Membranoxygenierung
VF	Ventrikuläres Flimmern
VT	Ventrikuläre Tachykardie

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die klinischen Daten der Versorgung von Patient*innen mit Herz-Kreislauf-Stillstand, die mittels einer extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR) im Zeitraum 08/2014 bis 12/2017 versorgt wurden, evaluiert.

Bei der eCPR handelt es sich um ein aktuell diskutiertes Thema, für dessen Anwendung auch die geltenden Reanimationsleitlinien keine eindeutigen Empfehlungen beinhalten.

In dieser Arbeit soll die Fragestellung bearbeitet werden, ob laborchemische oder primärtherapeutische Parameter existieren, welche die Entscheidungsfindung zur eCPR-Versorgung über Prädiktoren für das Überleben und gutes neurologisches Outcome beeinflussen.

Von den 254 Patient*innen, die für eine eCPR-Versorgung am Zentrum angemeldet waren, wurden 126 mit einer eCPR versorgt. In dieser Gruppe überlebten 18 (14,3 %) den initialen Herz-Kreislauf-Stillstand, während 15 Patient*innen (12 %) mit gutem neurologischem Outcome (CPC 1–2) entlassen wurden. Im 12-Monats-Follow-up starben zwei und überlebten 14 Patient*innen, weitere zwei wurden in der Nachverfolgung verloren.

Hinsichtlich möglicher Prädiktoren zeigte sich die Zeit von Kollaps bis Ankunft (33 min Überlebende vs. 60 min Verstorbene $p = < 0,05$) und die Dauer von Kollaps bis eCPR-Therapie (58 min vs. 90 min $p = < 0,05$) als signifikante Messpunkte. Laborchemische Messungen bei der Aufnahme zeigten den pH (7,2 vs. 7,0 $p = < 0,05$), das Laktat (95 vs. 143 mg/dl $p = < 0,05$) und das Kalium (4,0 vs. 4,4 mmol/l $p = < 0,05$) als signifikante Unterschiede zwischen Patient*innengruppen. Anhand einer durchgeführten Regressionsanalyse der Versorgungszeiten und des pH wurde ebenso ein signifikanter Zusammenhang zum Outcome festgestellt (Zeit Kollaps bis Aufnahme $p = 0,007$, Kollaps bis eCPR $p = 0,001$, pH $p = 0,00005$). ROC-Analysen für eine Cut-off-Wert-Bestimmung wurden für die Zeit Kollaps bis Aufnahme (55,5 min $p = 0,018$, Sn 1, Sp 0,55), pH (7,135 $p = < 0,0001$, Sn 0,89, Sp 0,69) sowie den Laktatwert (130,5 mg/dl $p = 0,001$, Sn 0,83, Sp 0,63) durchgeführt.

Überlebende Patient*innen zeigen signifikant kürzere Versorgungszeiten und höhere pH-Werte bei der Aufnahme. Einmalig bestimmte Laktatwerte stellen in der Literatur im

Vergleich zur Laktat-Clearance keinen validen Parameter dar und sollten daher zurückhaltend in der Entscheidungsfindung eingesetzt werden. Sowohl in dieser Arbeit als auch in der Literatur sind kurze Versorgungszeiten mit höheren Überlebensraten und gutem neurologischen Outcome vergesellschaftet. Es sollte das Ziel aller an der Versorgung beteiligter Berufsgruppen sein, diese Intervalle zu verkürzen. Große Register und randomisierte Studien sind nötig, um weitere Evidenz für eine solch hyperinvasive und ressourcenbindende Versorgung aufzubauen.

Abstract

This study evaluates the routine clinical parameters of care of patients with cardiac arrest resuscitated using extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) at a Berlin intensive care center, August 2014 to December 2017.

ECPD discussed as an approach to therapy-resistant cardiac arrest. However, current resuscitation guidelines provide no precise recommendations for its use.

This study examines whether parameters of blood sample analysis or standard ALS resuscitation, which may constitute predictors of outcome and thus support clinical decisions for or against eCPR therapy, can be identified.

254 patients were registered for eCPR in the center, of whom 126 received eCPR. Of these, 18 patients survived and could be discharged from hospital (14,3%), 15 (12%) with good neurological recovery (CPC 1-2). During a 12-month follow-up, 14 patients had survived, two died and in two cases, there been a lost of follow-up. As predictors of outcome the time from collapse to arrival at hospital (33min for survivors vs. 60min for non-survivors $p = < 0.05$) and time from collapse to eCPR (58min vs. 90min $p = < 0.05$) were shown to be significant parameters. The study also demonstrated that pH (7.2 vs. 7.0, $p = < 0.05$), lactate (95 vs. 143mg/dl, $p = < 0.05$) and potassium (4.0 vs. 4.4mmol/l, $p = < 0.05$) as measured in blood analysis on arrival differed significantly between survivors and non-survivors. A regression analysis of resuscitation time and pH also revealed a significant correlation with outcome (time from collapse to arrival $p = 0.007$, collapse to eCPR $p = 0.001$, pH $p = < 0.001$). ROC analysis was conducted for time from collapse to arrival (55.5min $p=0.018$, Sn 1, Sp 0.55), pH (7.135 $p=<0.0001$, Sn 0.89, Sp 0.69) and lactate (130.5mg/dl $p=0.001$, Sn 0.83, Sp 0.63) to determine cut-off values.

In the survivor group, ALS intervention was performed for less time and pH at arrival was closer to normal. Since no clear evidence can be found in the literature for the single measurement of lactate as a predictor of outcome compared to lactate-clearance, it should be used with caution as a parameter in decision making. This study and current literature identify the time from collapse to eCPR as the most significant predictor of outcome. Hence all health care providers must seek to reduce this interval. Extensive registries and randomized controlled trails are necessary to provide further evidence for this highly invasive procedure.

1. Einleitung

1.1 Herz-Kreislauf-Stillstand

Der plötzliche Herz-Kreislauf-Stillstand von erwachsenen Patient*innen außerhalb eines Krankenhauses geht bis heute mit einer hohen Mortalität von ca. 93 % einher (1). In einem internationalen Überblick von 2010 lag die Inzidenz solcher Ereignisse bei 55/100.000 Einwohnern (1).

In der grundsätzlichen Betrachtung der Überlebenden stellt sich die Frage, mit welchen Beeinträchtigungen diese aus dem Krankenhaus entlassen werden. Im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes kommt es zu einer den gesamten Körper betreffenden Sauerstoffunterversorgung. Besonders vulnerabel für diesen Umstand sind cerebrale neuronale Strukturen. Daraus ergibt sich, dass der Schweregrad der hypoxischen Encephalopathie nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand den wesentlichen Faktor für das Outcome darstellt. Für die Quantifizierung des neurologischen Outcomes wird international häufig der ‚Pittsburgh Cerebral Performance Categories‘-Scale, kurz CPC-Scale, genutzt.

CPC	Fähigkeit
1	gute neurologische Fähigkeiten, wach, bei Bewusstsein, fähig zu arbeiten
2	moderate neurologische Fähigkeiten, wach, bei Bewusstsein, unabhängig im täglichen Leben, fähig in geschützter Umgebung zu arbeiten
3	schwere neurologische Einschränkungen, bei Bewusstsein, abhängig von Unterstützung im täglichen Leben, bis hin zu Paralyse
4	Koma oder vegetativer Zustand, jeder Grad des Komats mit Ausschluss eines Hirntodes
5	Hirntod/Tod

Tabelle 1: CPC-Scale

Als gutes neurologisches Outcome gilt ein CPC von 1 bis 2. Unter allen Patient*innen, die einen Herz-Kreislauf-Stillstand außerhalb eines Krankenhauses erleiden, überleben, laut einer Übersichtsarbeit aus den USA von 2014, lediglich 5,9 % mit gutem neurologischem Outcome (2). In der EuReCa-ONE-Studie wird eine 30-Tage-

Überlebensrate oder Überleben bis zur Entlassung von 10,3 % für außerklinische Kreislaufstillstände angegeben (3).

1.2 Ursachen des Herz-Kreislauf-Stillstandes

Ursächlich für den plötzlichen Herztod (sudden cardiac death) ist in annähernd 82 % die koronare Herzkrankheit (KHK) oder eine andere kardiale Genese, beispielsweise der akute Myokardinfarkt, Myokarditiden, Kardiomyopathien, hypertensive Herzkrankheiten oder Vitien (4-6). Lungenerkrankungen (4,3 %), cerebrovaskuläre Ätiologie (2,2 %), Tumorerkrankungen (0,9 %) und weitere werden zu den nichtkardialen Ursachen eines plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstandes gezählt und gewichten additiv mit 8,6 %. Externe Ursachen, wie Traumata (3,1 %), Asphyxie (2,2 %), Medikamentenüberdosen (1,9 %) und weitere, werden mit 9 % von Pell et al. 2003 aufgeführt (5).

Unter einem plötzlichen Herztod wird das unvorhersehbare Eintreten eines Herz-Kreislauf-Stillstandes ohne vorangegangene Symptome oder mit Symptomen, die weniger als eine Stunde andauern, verstanden (4). Laut der epidemiologisch-ätiologischen Übersichtsarbeit von Grasner et al. im Jahr 2013 seien zwei Drittel aller Herz-Kreislauf-Stillstände außerhalb eines Krankenhauses aus dem plötzlichen Herztod entstanden (4).

Die Koronargefäße versorgen das Myokard mit notwendigen Nährstoffen sowie dem essentiellen Sauerstoff. Kommt es in den Arterien zu arteriosklerotischen Ablagerungsprozessen, so genannten Plaques, entstehen koronare Engstellen, die zu einer Blutflussreduktion führen und damit eine insuffiziente Myokardversorgung verursachen. Dieses Erscheinungsbild wird koronare Herzkrankheit genannt (7).

Die akute Manifestation einer KHK entsteht durch die Ruptur oder Erosion eines Plaques und dem damit einhergehenden plötzlichen Verschluss oder der hochgradigen Stenosierung des Koronargefäßes. Dies ist die pathophysiologische Grundlage des ‚akuten Coronarsyndroms‘ (ACS) (8). Zum ACS werden in den europäischen Leitlinien drei Krankheitsbilder zusammengefasst:

1. ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt (STEMI),
2. Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt (Non-STEMI),
3. Instabile Angina Pectoris.

1.3 Behandlung des Herz-Kreislauf-Stillstandes

Die Empfehlungen zur Basisversorgung sowie zu den erweiterten Maßnahmen von Patient*innen mit Herz-Kreislauf-Stillständen werden alle fünf Jahre im Rahmen von Leitlinien durch verschiedene Fachgremien anhand der aktuellen Evidenzlage festgelegt. In Europa ist das European Resuscitation Council (ERC) hierfür federführend.

Das schnelle und konsequente Handeln von Notfallzeugen und professionellen Helfern im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstandes ist von fundamentaler Relevanz. Um selbigen festzustellen, soll auf eine nicht bestehende Reaktionsfähigkeit und nicht normale Atmung bei überstrecktem Nacken und eröffnetem Atemweg geachtet werden (9). Die Überprüfung des Pulses ist kein sicheres Mittel zur Feststellung eines Kreislaufstillstandes und sollte somit weder vom Ersthelfer noch von medizinischem Fachpersonal genutzt werden (10, 11).

Wird der Herz-Kreislauf-Stillstand bereits durch einen Laienhelfer erkannt, ist es unabdingbar, einen Notruf abzusetzen und unverzüglich mit Wiederbelebensmaßnahmen zu beginnen. Zu diesen gehören die Thoraxkompression sowie die Beatmung mit oder ohne Hilfsmittel. Explizit soll der Thorax auf der unteren Hälfte des Brustbeins mit einer Frequenz von 100 bis 120/min, 5–6 cm tief, 30-mal, auf festem Untergrund und unter Berücksichtigung der vollständigen Entlastung komprimiert werden. Die Beatmung kann Mund zu Mund oder Mund zu Nase stattfinden und soll zweimal über jeweils eine Sekunde verabreicht werden, so dass sich der Thorax der Patient*innen hebt. Das Verhältnis zwischen Thoraxkompression und Beatmung bei erwachsenen Patient*innen soll 30:2 betragen (12). Unter diesen Maßgaben kann die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patient*innen verdreifacht bis vervierfacht werden (13).

Patient*innen mit einem plötzlichen Herz-Kreislauf-Stillstand bei kardialer Genese erleiden zumeist eine maligne Herzrhythmusstörung, beispielsweise das Kammerflimmern oder die pulslose ventrikuläre Tachykardie. Diesen Erscheinungen wird therapeutisch mit einer Defibrillation begegnet. Je schneller diese bei Patient*innen mit Kammerflimmern oder pulsloser ventrikulärer Tachykardie durchgeführt wird, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Patient*innen wieder in einen regelhaften Herzrhythmus konvertieren. Unter dieser gegebenen Konstellation soll bereits der Ersthelfer einen automatischen externen Defibrillator, kurz AED, anwenden. In den

Jahren 2010 und 2011 konnte nachgewiesen werden, dass das Überleben von Patient*innen unter der Anwendung eines AED durch Ersthelfer oder Polizeistreifen gesteigert werden kann (14, 15).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Feststellung des Kreislaufstillstandes, ein Absetzen des Notrufes sowie eine Thoraxkompression, Beatmung und Anwendung eines AED die Grundpfeiler der Reanimation bilden und von einem Laienhelfer durchgeführt werden können. Diese Bemühungen werden unter dem Begriff ‚Basic Life-Support‘, kurz BLS, zusammengefasst.

Darauf aufbauend finden durch den professionellen Helfer erweiterte Reanimationsmaßnahmen, auch ‚Advanced Life-Support‘ (ALS) genannt, statt. Neben den Basismaßnahmen implizieren diese das Ableiten eines Elektrokardiogramms, um den vorliegenden Herzrhythmus zu befunden, einen intravenösen Zugang zu etablieren, Medikamente zu verabreichen und den Atemweg zu sichern.

Die detektierten Herzrhythmen, das Kammerflimmern oder die pulslose ventrikuläre Tachykardie bedürfen einer sofortigen Defibrillation mit einem biphasischen Defibrillator unter Berücksichtigung der herstellerabhängigen Energievorgaben (16, 17). Asystolie und die pulslose elektrische Aktivität profitieren nicht von einer Defibrillation. In den Leitlinien des ERC von 2021 wurde ein gesamter Reanimationsalgorithmus, der den Ablauf detailliert beschreibt, konstatiert.

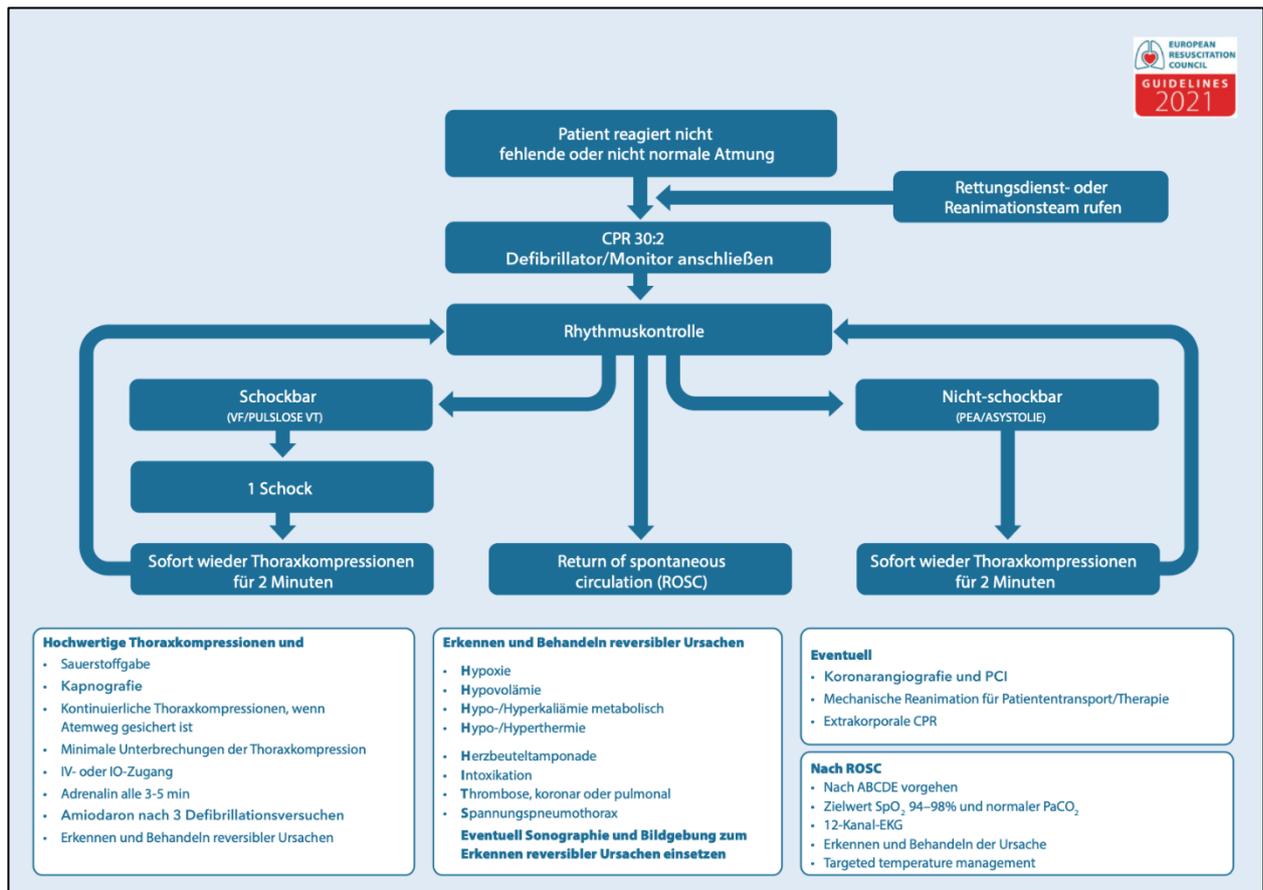


Abb. 1: Ablauf der erweiterten Reanimationsmaßnahmen nach Vorgaben der GRC-Leitlinie 2021 (18), mit freundlicher Genehmigung des GRC, © German Resuscitation Council (GRC) und Austrian Resuscitation Council (ARC) 2021

Nach diesem sollen die Herzrhythmusanalysen alle zwei Minuten wiederholt werden. Als Notfallmedikament wird während jedes Herzrhythmus 1 mg Adrenalin verabreicht. Lediglich die Zeitpunkte, zu denen es verabreicht wird, divergieren. Bei zu defibrillierenden Herzrhythmen (VF/pVT) wird Adrenalin nach dem dritten Schock, bei Asystolie und PEA direkt nach Anlage eines intravenösen Zugangs verabreicht (19). Additiv sollen Patient*innen mit defibrillierbaren Herzrhythmen nach drei frustrierten Schockversuchen 300 mg Amiodaron zur antiarrhythmischen Therapie, Verbesserung der Konversionswahrscheinlichkeit zur nächsten Defibrillation und Steigerung der Überlebenswahrscheinlichkeit bis zur Klinikeinlieferung verabreicht bekommen (20). Eine repetitive Gabe von 150 mg kann nach zwei weiteren erfolglosen elektrischen Therapieversuchen injiziert werden. Als gleichwertige Alternative können 100 mg und repetitiv 50 mg Lidocain verwendet werden (21-23).

Unter der konstanten Fortführung dieser Maßnahmen müssen die professionellen Rettungsteams nach potenziell reversiblen Ursachen für den Herz-Kreislauf-Stillstand suchen und diese ggf. behandeln. In den ERC-Leitlinien 2021 werden die Akronyme ‚4H‘ und ‚HITS‘ bei der Detektion und Therapie dieser Ursachen genannt (24, 25). Sie bedeuten Folgendes:

Hypoxie

Hypovolämie

Hypo-/Hyperthermie

Hypo-/Hyperkaliämie und andere Elektrolytstörungen

Herzbeutelamponade

Intoxikation

Thromboembolisches Geschehen

Spannungspneumothorax

Es wird konstatiert, dass zu jeder Zeit eine qualitativ hochwertige Thoraxkompression mit Pausen von weniger als fünf Sekunden durchzuführen ist, da dies das Wiedererlangen eines Spontankreislaufs positiv beeinflusst (26-29). Eine andere Bezeichnung für diesen erfolgreichen Ausgang lautet ‚Return of spontaneous circulation‘, kurz ROSC.

Falls es nicht möglich ist, einen ROSC zu etablieren, kann unter Umständen der Einsatz eines Extrakorporalverfahrens erwogen werden.

1.4 Das Postreanimationssyndrom

Trotz steigender ROSC-Raten versterben bis zu 75 % dieser Patient*innen sekundär in der klinischen Weiterversorgung (30). Die Gründe hierfür sind zum einen multiple Vorerkrankungen der Patient*innen, jedoch auch die sekundäre Schädigung und das daraus resultierende Versagen verschiedener Organsysteme. Negovsky prägte in den 60er- und 70er-Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts aus diesem Multiorganversagen den Begriff ‚Postreanimationskrankheit‘ (31). Nolan et al. beschrieben 2008 vier konkrete Folgen des Herz-Kreislauf-Stillstandes, der globalen Ischämie und der anschließenden Reperfusion (32):

1. Hirnschaden
2. Myokardiale Dysfunktion
3. Systemische Ischämie und Antwort auf die Reperfusion
4. Persistierende Pathologien der Ursache des Kreislaufstillstandes

Der zentrale Punkt der Pathophysiologie ist die globale Ischämie und die daraus resultierende generalisierte Gewebeschädigung. Die Schwere dieser Schädigung ist patient*innenindividuell und abhängig von der Ursache und Dauer des Kreislaufstillstandes sowie des Gesundheitszustandes, der zuvor bestand.

Dieser im gesamten Körper vorherrschende Sauerstoffmangel führt durch eine Schädigung des Gefäßendothels zur Aktivierung von inflammatorischen Mediatoren (33). Die daraus resultierende systemische Inflammation kann ein Multiorganversagen sowie den Tod zur Folge haben (34, 35). Nach Adrie et al. sind hier unter anderem Interleukine (IL-6,8,10), der lösliche TNF- α -Rezeptor und TNF- α relevant (36). Aktivierte neutrophile Granulozyten verlassen via Adhäsionsmoleküle des Endothels das vaskuläre Kompartiment. Die Leukozytenadhäsion stellt hierbei den kritischen Schritt dar, der zu erhöhter mikrovaskulärer Permeabilität und sowohl zu Wasserverlust nach extravasal als auch bakterielle Translokation (z. B. aus der Darmmukosa) in die Blutstrombahn führt.

Aktivierte Leukozyten können das Gewebe auf verschiedenen Wegen destruieren und damit zu Organschäden führen. Durch ihre Größe sind sie in der Lage, Kapillargefäße zu obstruieren oder nach Infiltration des Gewebes freie Radikale und parenchymzersetzende Enzyme, wie Elastase, freizusetzen (37, 38).

Kortisol als Stresshormon und physiologische Reaktion auf akute Erkrankungen ist auch im Rahmen des Postreanimationssyndroms relevant. Cooper et al. wiesen 2003 nach, dass die Höhe des Serumkortisolspiegels mit der Schwere der akuten Erkrankung korreliert (39). Vereinzelt veröffentlichte zeigen daher einen Zusammenhang von niedrigeren Kortisolspiegeln bei Überlebenden im Vergleich zu verstorbenen Patient*innen nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand (40-42).

Nichtsdestoweniger wurde anhand von Kortisolstimulationstests festgestellt, dass einige Patient*innen nach Kreislaufstillstand auf Grund einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz keinen für den Schweregrad ihres Zustandes angemessenen Kortisolspiegel erzeugen konnten. Eine Nebennierenrindeninsuffizienz geht mit einer erhöhten Mortalität einher (40-42). Ursache für eine solche Insuffizienz

kann neben einer verminderten Perfusion der Nebenniere während des Kreislaufstillstandes ebenfalls die Inhibition der Kortisolbiosynthese durch Zytokine sein (30, 43).

Auch wenn unter der pathophysiologischen Betrachtung die Gabe von Hydrocortison nach einem Herz-Kreislauf-Stillstand sinnvoll erscheint, gibt es keine eindeutige Evidenz, ob dies das Outcome positiv beeinflusst (30, 32).

1.5 Extrakorporale Kreislaufersatzverfahren (ECLS)

Wie bereits in Kapitel 1.2.2 erwähnt, können extrakorporale Unterstützungsverfahren einen Therapieansatz bei Patient*innen mit Herz-Kreislauf-Stillstand, bei denen sich kein stabiler ROSC etablieren lässt, darstellen.

Bei ECLS handelt es sich um Verfahren, die mechanisch das Kreislaufsystem unterstützen oder für einen begrenzten Zeitraum ersetzen.

Hierfür werden perkutan Kanülen via Seldinger-Technik arterio-venös in das Gefäßsystem eingebracht. Über eine Pumpe wird das Blut aus dem venösen Schenkel angesaugt und an einem Membran-Oxygenator vorbeigeführt, an dem es oxygeniert und decarboxyliert wird. Die Rückgabe des sauerstoffreichen und kohlendioxidarmen Blutes erfolgt über die arteriell implantierte Kanüle. Auf diese Weise entsteht ein extrakorporaler Kreislauf, der Herz- und Lungenversagen zeitweilig überbrücken kann.

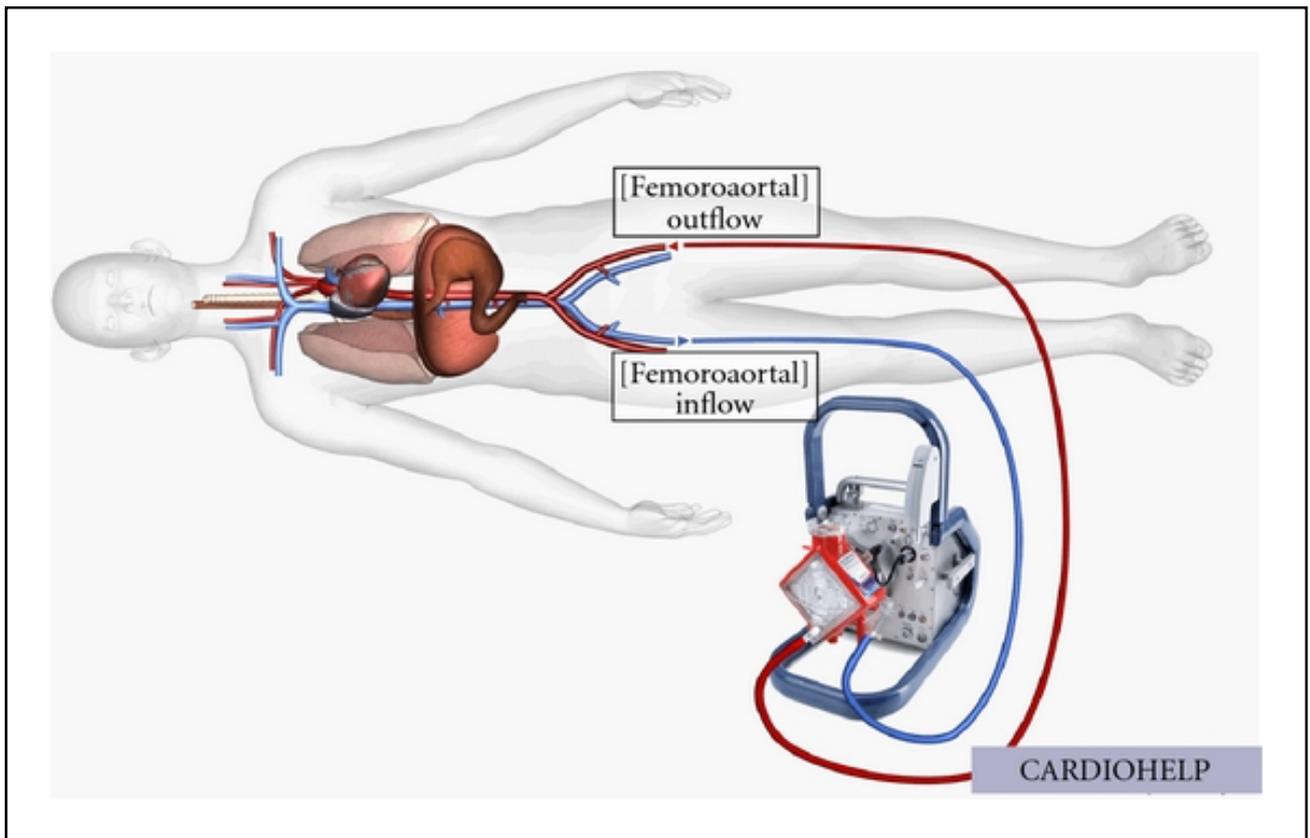


Abb. 2: Schematische Darstellung eines ECLS-Systems, mit freundlicher Genehmigung der Firma Maquet

Wie in Abbildung 2 dargestellt, werden häufig femorale Zugangswege genutzt. Dieses Verfahren stellt keinen dauerhaften Ersatz der Kreislauffunktion dar, sondern dient der zeitlichen Überbrückung des akuten Kreislaufversagens bis zur Rehabilitation des Myokards, einer kausalen Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung (z. B. der perkutanen Koronarintervention oder der Thrombektomie) oder eines dauerhaften Herz-Kreislauf-Unterstützungssystems (z. B. left ventricular assist device, kurz LVAD).

Das Einsatzgebiet von ECLS-Verfahren ist mannigfaltig und reicht vom Kreislaufersatz bei therapierefraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand und kardiogenen Schock über schwere Intoxikationen bis hin zur Erwärmung bei schwerer Hypothermie (44-47). Findet ECLS seinen Einsatz im Rahmen von Herz-Kreislauf-Stillständen, wird dies als extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, kurz eCPR, bezeichnet.

Ouweneel et al. veröffentlichten 2016 in einem Review und einer Metaanalyse, dass mittels ECLS sowohl die Überlebenschancen als auch das neurologische Outcome bei Herz-Kreislauf-Stillständen und einem kardiogenen Schock gesteigert werden können (48).

Nur unter Aufwendung großer personeller und materieller Ressourcen kann eine eCPR bei hoher Expertise in diesem Feld angewandt werden.

In diversen Veröffentlichungen, in denen die Anwendung von eCPR bei Patient*innen mit ‚out of hospital cardiac arrest‘ (OHCA) analysiert wird, wurde die Patient*innenklientel nach prähospitaler ALS-Einleitung unter Reanimationsbemühungen in ein geeignetes Krankenhaus transportiert. Dort wurde in der Notaufnahme oder der Intensivstation das eCPR-Verfahren durchgeführt (49-54). Laienreanimation, geringe Reanimationszeiten, initiale Herzrhythmen, Alter, Komorbiditäten, vermutete Ursachen des Kreislaufstillstandes und Transport- sowie Therapieinitiationszeiten wurden für die Indikationsstellung zur eCPR herangezogen. Trotz steigender Anwendung von eCPR-Verfahren weltweit konnten auch in den ERC-Leitlinien 2021 keine eindeutigen Empfehlungen zur Nutzung dieses invasiven Verfahrens festgehalten werden (55). Die eCPR stelle eine Therapiemöglichkeit für hochselektive Patient*innenklientel dar, bei dem konservative Reanimationsverfahren fehlschlagen. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass das hierfür vorgesehene Patient*innengut noch nicht eindeutig erkennbar sei. Die hier aufgeführten Aussagen fußen auf dem Konsensuspapier des International Liaison Committee on Resuscitation (ILCOR) von 2019 (56, 57).

Eine erste randomisierte Veröffentlichung mit 30 Patient*innen, die in der Notaufnahme mittels eCPR-Verfahren therapiert wurden oder konventionelle Reanimationsbemühungen erhielten, zeigte einen deutlichen Überlebensvorteil unter extrakorporaler Kreislaufersatztherapie (58).

Im Jahr 2011 wandten Lamhaut et al. im Rahmen eines Pilotprojektes prähospital eCPR-Verfahren an und untersuchten diese hinsichtlich der Durchführbarkeit durch einen Nichtchirurgen und der Sicherheit (59). Nach positiven Ergebnissen wurde die eCPR-Behandlung auch anteilig in einigen Städten (Paris, Regensburg und weitere) im außerklinischen Setting umgesetzt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eCPR international in verschiedenen Settings und unter Nutzung mannigfaltiger Indikationen sowie Ausschlusskriterien genutzt wird, dennoch gibt es aufgrund der geringen Datenlage bisher keine einheitlichen Indikationskriterien und Anwendungsempfehlungen.

1.6 Fragestellung der Dissertation

In der Literatur wird unter der Anwendung von eCPR fortwährend hervorgehoben, dass dieses hochinvasive Verfahren speziellen Patient*innenkollektiven vorbehalten werden soll. Auch in den ERC-Leitlinien 2021 wird dies betont und auf ein leistungsfähiges Gesamtkonzept für diese Therapie hingewiesen (55).

Im Zuge dessen sollen in der vorliegenden Arbeit folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Existieren laborchemische, primärtherapeutische oder frühe Verlaufparameter, die Auskunft über das Outcome von Patient*innen mit Kreislaufstillstand unter Anwendung von eCPR geben?
2. Unter Berücksichtigung welcher klinischen Parameter wird das beste Outcome ermöglicht?
3. Können hieraus Indikationen und Entscheidungshilfen für oder gegen eine eCPR-Behandlung identifiziert und formuliert werden?

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse laborchemischer Parameter sowie Basischarakteristika aus der klinischen Routine von Patient*innen mit Kreislaufstillstand und der innerklinischen Behandlung mittels eCPR in der Charité – Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow Station 43i. Im Rahmen der Vorbereitung der vorliegenden klinischen Studie wurde bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin ein entsprechender Ethikantrag eingereicht und nach Beratung unter der Nummer EA2/219/17 vom 19.12.2017 bewilligt.

Im Beobachtungszeitraum von August 2014 bis Dezember 2017 wurden 254 Patient*innen unter laufenden Reanimationsbemühungen für die ECLS-Versorgung vorgestellt.

2.1.1 Auswahlkriterien des Patient*innenkollektivs

Seit August 2014 bietet die Medizinische Klinik m. S. Nephrologie u. internistische Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin die Versorgung von Patient*innen unter therapierefraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand mittels extrakorporalem kardiopulmonalem Reanimationsverfahren (24 h/7 Tage) an. Folgende Einschlusskriterien wurden konstatiert:

- Alter > 18 Jahre
- beobachteter Kreislaufstillstand
- Laienreanimation
- keine maligne Grunderkrankung
- voraussichtlicher Beginn eCPR \leq 90 min seit Eintritt des Kreislaufstillstandes
- keine augenscheinlich vorhandene Gebrechlichkeit der Patient*innen (,frailty')

Im Rahmen dieser Dissertation werden sowohl Patient*innen mit einem außerklinischen als auch innerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand betrachtet.

Nach Implementierung dieses 24/7-Versorgungskonzeptes wurden alle Notarztstandorte Berlins hierüber unter Hinweis der gegebenen Einschlusskriterien informiert. Unter telefonischer Voranmeldung wurden die Patient*innen beim diensthabenden Intensivmediziner angekündigt und nach erneuter Evaluation der Indikation zur eCPR-Therapie bei Fortführung der ALS-Maßnahmen mittels mechanischer Reanimationshilfe (z. B. Lucas ®) in das Klinikum transportiert.

2.2 Ablauf der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation

Im Anschluss an die telefonische Voranmeldung wurde die Teamaufstellung, wie in Abbildung 3 zu sehen, eingenommen. Nach Einlieferung und Vorstellung der Patient*innen im Eingriffsraum wurden die ALS-Bemühungen von einer Ärztin oder einem Arzt und einer Intensivpflegekraft fortgeführt. Die Thoraxkompression realisierte die automatische Kompressionshilfe Lucas® 2 von der Firma Physio Control. Anschließend an die Durchführung des Sonographieprotokolls ‚extended focused Assessment with Sonography in Trauma‘ (eFAST) etablierten ein Intensivmediziner mit einem Weiterbildungsassistenten und einer Pflegekraft unter sterilen Bedingungen

ultraschallgestützt 6-French-Schleusen in Vena und Arteria femoralis via Seldinger-Technik. Nach erfolgreicher Anlage und Fortbestehen der erneut rekapitulierten Indikationsstellung fand ein Wechsel der Schleusen auf die endgültigen Kanülen statt, während das Herz-Lungen-Unterstützungssystem Lifebridge® der Firma Zoll oder Cardiohelp® von Maquet zur Betriebsfähigkeit gebracht wurde. Arteriell wurden 15-17-French-Kanülen mit einer Länge von 23 cm eingebracht. Venös kamen 23-French-Kanülen zum Einsatz, die bei 55 cm Länge mit ihrer Spitze unter echokardiographischer Kontrolle vor den rechten Vorhof platziert wurden. Hierauf folgte die Spülung der Kanülen mit 250 ml 0,9%-Kochsalzlösung, der 2000 IE Heparin beigefügt war. Unter Konnektion mit der ECMO wurde ein Blutfluss von mindestens 3 l/min unter einem Gasfluss von 3 l/min erzeugt. Weitere Adjustierungen des Kreislaufersatzes sowie des Gasaustausches wurden nach Erhebung des mittleren arteriellen Drucks (MAD) und der Parameter der Blutgasanalyse durchgeführt. Eine perinterventionelle Infektionsprophylaxe (Meropenem und Vancomycin) sowie Hydrocortison (100 mg Bolus und 10 mg/h als Dauerinfusion) zur adjuvanten Therapie des Postreanimationssyndroms erhielt jede Patientin und jeder Patient standardmäßig. Eine rechts radial implantierte invasive Blutdruckmessung wurde etabliert. Anschließend wurden die Patient*innen je nach vermuteter Ursache des Kreislaufstillstandes der weiterführenden Diagnostik oder Therapie zugeführt. Diese stellten konkret die perkutane transluminale Koronarangiographie oder Computertomographie (CT) dar. Um einer Beinischämie vorzubeugen, erhielten die Patient*innen nach Rückkehr auf die Intensivstation sonographiegestützt eine arteriell eingelegte ‚Back-Flow-Kanüle‘ in Form mindestens einer 6-French-Schleuse zur antegraden Perfusion des Beines, in dem die arterielle 15-17-French angelegt wurde.

Während des gesamten Prozederes war ein Oberarzt (Intensivmediziner) als Teamleiter, Entscheidungsträger und unterstützende Kraft eingebunden.

Nach Eintreten eines ROSC wurde im Verlauf mit dem definierten Weaningprotokoll begonnen. Unter Überwachung der Kreislaufsituation wurde dann der Blutfluss sukzessive in 300-ml/min-Schritten unter Berücksichtigung des MAD und der Pumpfunktion (Transthorakale Echokardiographie) gesenkt. Konnte der Blutfluss unter zunehmendem Spontankreislauf auf 1,5 l/min gesenkt werden, wurde ein Auslassversuch durch die Nullfluss-Funktion der ECMO durchgeführt. Bei Fortbestehen der kardiozirkulatorischen Stabilität konnten die Kanülen explantiert werden.

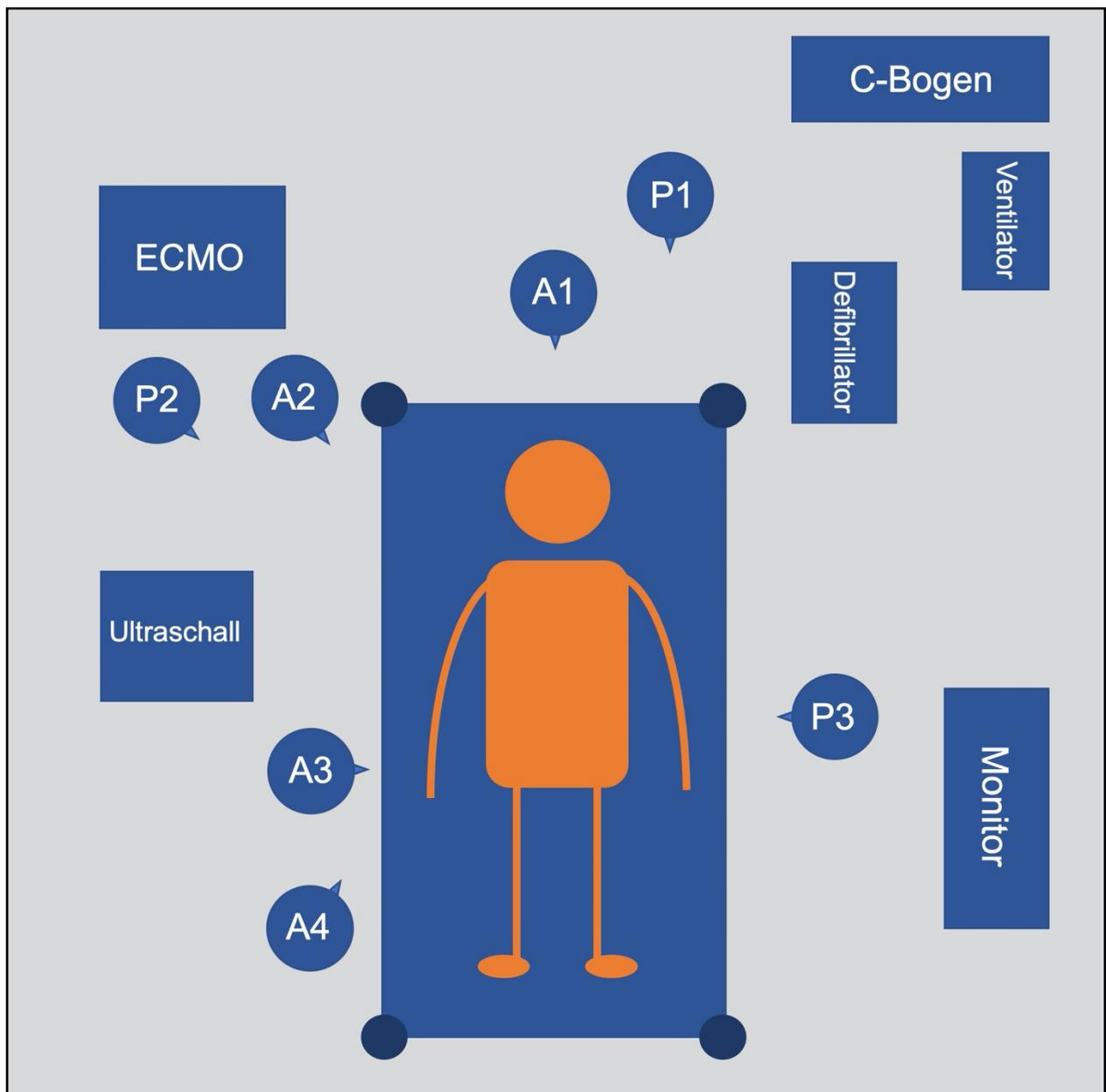


Abb. 3: Raumaufteilung bei eCPR-Voranmeldung | A1: Oberarzt, Leiter der Reanimation | A2: Ärztin/Arzt, Bediener der ECMO | A3: Intensivmediziner*in, Kanülierung der Leistengefäße | A4: Ärztin/Arzt in intensivmedizinischer Weiterbildung, Assistenz der Kanülierung | P1–3: Intensivpflegekräfte

2.3 Postreanimationsversorgung

Im Rahmen des ‚targeted temperature management‘ (TTM) wurden alle Patient*innen nach Etablierung des eCPR-Verfahrens, unabhängig vom Eintreten eines ROSC, für 24 h auf 33 °C Körperkerntemperatur heruntergekühlt. Ein langsames Erwärmen um

0,25 °C/h folgte. Blasendruckmessungen zum Monitoring eines abdominellen Kompartments bei potenziell schwerer Schrankenstörung durch ein Postreanimationssyndrom wurden durchgeführt.

2.4 Probengewinnung

Das Blut für die Erhebung der laborchemischen Parameter wurde über periphere Venenverweilkanülen entnommen und zur laborchemischen Analyse ins entsprechende Präsenzlabor verschickt. Über die Punktionen der Leistengefäße fanden die Blutentnahmen für die Blutgasanalyse (BGA) statt, die mittels des auf der Station befindlichen ABL800-Flex-Blutgasanalysators bearbeitet wurden.

2.5 Datengewinnung, Laborwerte und Basischarakteristika

Es wurden ausschließlich Daten aus der Routineversorgung gesammelt und ausgewertet (s. Tabelle 2).

Folgende laborchemische Parameter, Basischarakteristika und innerklinische Behandlungseckpunkte wurden erhoben:

Blutgasanalyse	Laborchemische Parameter	Basischarakteristika		Innerklinische Behandlungsdaten
pH	TPZ	Geschlecht	Zeit Reanimation bis Aufnahme	Erythrozytenkonzentrate in den ersten 24h
pCO ₂	INR	Alter	Zeit Aufnahme bis eCPR	Thrombozytenkonzentrate in den ersten 24 h
pO ₂	pTT	Ort des Kreislaufstillstandes	Zeit Kollaps bis eCPR	Fresh-frozen-Plasma-Gabe in den ersten 24 h
sO ₂	Kreatinin	erfolgreiche Kanülierung	Menge verabreichter Defibrillationen	Menge Prothrombinkomplex-Konzentrat in den ersten 24 h
HCO ₃ ⁻	ALT	vermutete Reanimationsursache	verabreichte Menge Adrenalin unter Reanimation	Menge Fibrinogen in den ersten 24 h
BE	AST	initialer Herzrhythmus	Überleben mehr als 24 h	Menge Tranexamsäure in den ersten 24 h
Laktat	gGT	Herzrhythmus bei Aufnahme	verstorben innerhalb von 6 h	Kristalloide Volumengabe in den ersten 6 h, 12 h, 24 h
HB	Erythrozyten	Laienreanimation	APACHE-Score bei Aufnahme	Albumingabe in ersten 6h, 12h, 24h
HKT	Leukozyten	präklinische Nutzung einer mechanischen Kompressionshilfe	Entlassung	Natriumbicarbonatgabe in den ersten 6 h, 12 h, 24 h
Glucose	Thrombozyten		Dauer der ECLS-Behandlung	Blutfluss in den ersten 6 h, 12 h, 24 h
Natrium			Beatmungstunden	Todesursache bei Verstorbenen
Kalium				12-Monats-Follow-up
Calcium				

Tabelle 2: Erhobene Laborwerte und Basischarakteristika

Nach der Zusammenführung aller Variablen und einer ersten Übersicht wurden folgende Parameter für die statistische Auswertung herangezogen:

- Geschlecht
- Alter
- Ort des Kreislaufstillstandes (innerklinisch vs. prähospital)
- initialer Herzrhythmus
- vermutete Reanimationsursache
- Laborparameter bei Aufnahme: pH, Laktat, Kalium, INR
- eingesetzte diagnostische Mittel
- Befunde aus Koronarintervention und Computertomographie
- Zeit Reanimation bis zur Aufnahme
- Zeit Kollaps bis eCPR
- Zeit Aufnahme bis eCPR
- verabreichte Menge Adrenalin unter Reanimation
- Erythrozytenkonzentratgabe in den ersten 24 h
- Fresh-frozen-Plasma-Gabe in den ersten 24 h
- Kristalloide Volumengabe in den ersten 24 h
- Entlassungen
- CPC
- 12-Monats-Follow-up

Für den Zeitraum August 2014 bis Dezember 2017 werden die oben beschriebenen Parameter anhand von zwei Patient*innenkohorten gegenübergestellt, um mögliche Prädiktoren einer schlechten Prognose zu detektieren: Patient*innen, die das Ereignis bis zur Krankenhausentlassung überlebten, und diejenigen, die im Krankenhaus verstarben. Auch hier wurden die identischen Variablen für die jeweilige Gruppe untersucht.

2.6 Follow-up

Nach zwölf Monaten wurde für alle Überlebenden unter Zuhilfenahme der Melderegisterauskunft Berlins ein Follow-up durchgeführt, um nach potenziell

verstorbenen Patient*innen zu suchen. Es erfolgte kein direkter Kontakt zu den Patient*innen oder zu den Angehörigen.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Bearbeitung aller Daten wurde anhand des Programms IBM® SPSS® Statistics Version 26 umgesetzt.

Je nach dargestelltem Parameter und Testung auf Normalverteilung werden Absolutwerte und eine prozentuale Aufteilung (%), der Median mit Interquartilabstand von 25 bis 75 % (IQR) oder das arithmetische Mittel mit einem Konfidenzintervall von 95 % dargestellt.

Zur Gegenüberstellung der Variablen in den Patient*innenkohorten und Zeitintervallen wird mittels deskriptiver Datenanalyse der p-Wert berechnet. Je nach Gruppengröße und Verteilung wird die Signifikanz mit dem T-Test, Fisher-Exakt-Test oder Chi²-Test ermittelt. Als Signifikant wird ein p-Wert von 0,05 oder geringer definiert.

Für die Regressionsanalysen werden die abhängigen Variablen Überleben/Tod und die drei unabhängigen Variablen ‚Zeit Kollaps bis Aufnahme‘, ‚Zeit Kollaps bis eCPR‘ und der pH-Wert hinsichtlich eines Zusammenhangs verglichen. Hierfür werden folgende Berechnungsmodelle herangezogen:

1. $\text{Tod} = \text{Konstante (k)} + \alpha \cdot \text{Zeit Kollaps bis Aufnahme}$
2. $\text{Tod} = k + \beta \cdot \text{Zeit Kollaps bis eCPR}$
3. $\text{Tod} = k + \gamma \cdot \text{pH}$

Ebenso werden lineare Regressionen mit den abhängigen Variablen ‚Dauer der Kanülierung‘ sowie ‚Zeit CPR bis Aufnahme‘ und der unabhängigen Variable des Aufnahmedatums durchgeführt und auf einen möglichen Zusammenhang untersucht. Als signifikanter Zusammenhang wird ein p-Wert von 0,05 oder geringer definiert. Das Konfidenzintervall wird mit 95 % angegeben.

Für eine Cut-off-Wert-Bestimmung wird eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC)-Analyse für die drei Parameter ‚Zeit Kollaps bis Aufnahme‘, pH-Wert und Laktat zur Abgrenzung der beiden Gruppen Überlebende und Verstorbene mittels SPSS durchgeführt. Für die Schwellenwertbestimmung wird der Youdens-Index (J) mit der

Formel $J = \text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$ verwendet. Es wird der Schwellenwert angegeben, der nach Youdens-Index am nächsten an 1 grenzt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung des Studienkollektivs

In dem Observationszeitraum wurden 254 Patient*innen für die eCPR-Behandlung unter fortlaufender Reanimation vorgestellt. Nach telefonischer Voranmeldung erlebten 30 Patient*innen bereits einen wiedereinsetzenden Spontankreislauf vor der Ankunft oder generierten diesen im Beisein des intensivmedizinischen Teams, sodass keine eCPR-Behandlung durchgeführt wurde. Zwei Patient*innen mit bestehender Indikation zur Anwendung von eCPR-Verfahren konnten nicht erfolgreich kanüliert werden. Die in 2.1.2 aufgeführten Auswahlkriterien erfüllten nach innerklinischer Evaluation 96 Patient*innen nicht, sodass keine eCPR-Anwendung durchgeführt wurde.

Im Rahmen dieses Ausschlussverfahrens konnten 126 Patient*innen unter erfolgreicher Anwendung des eCPR-Verfahrens extrahiert werden. Wie Tabelle 3 zu entnehmen ist, erlitten 85 (67,5 %) einen ‚out of hospital cardiac arrest‘ (OHCA), also einen Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses. 74 % aller Patient*innen waren Männer. Der Altersmedian des Kollektivs lag bei 52 Jahren. Durch die notfallmedizinischen Teams konnte nach Eintreffen bei den Patient*innen in 51 % aller Fälle ein defibrillationsfähiger erster Herzrhythmus abgeleitet werden. Bei 76 der 126 Patient*innen (60 %) wurde eine kardiale Genese des Herz-Kreislauf-Stillstandes vor Anwendung des eCPR-Verfahrens vermutet. Wie anhand Abbildung 4 ersichtlich wird, überlebten 18 Patient*innen dieses Ereignis bis zur Krankenhausentlassung. Dies entspricht 14,3 % des Kollektivs, davon 15 Patient*innen mit einem CPC von 1 bis 2.

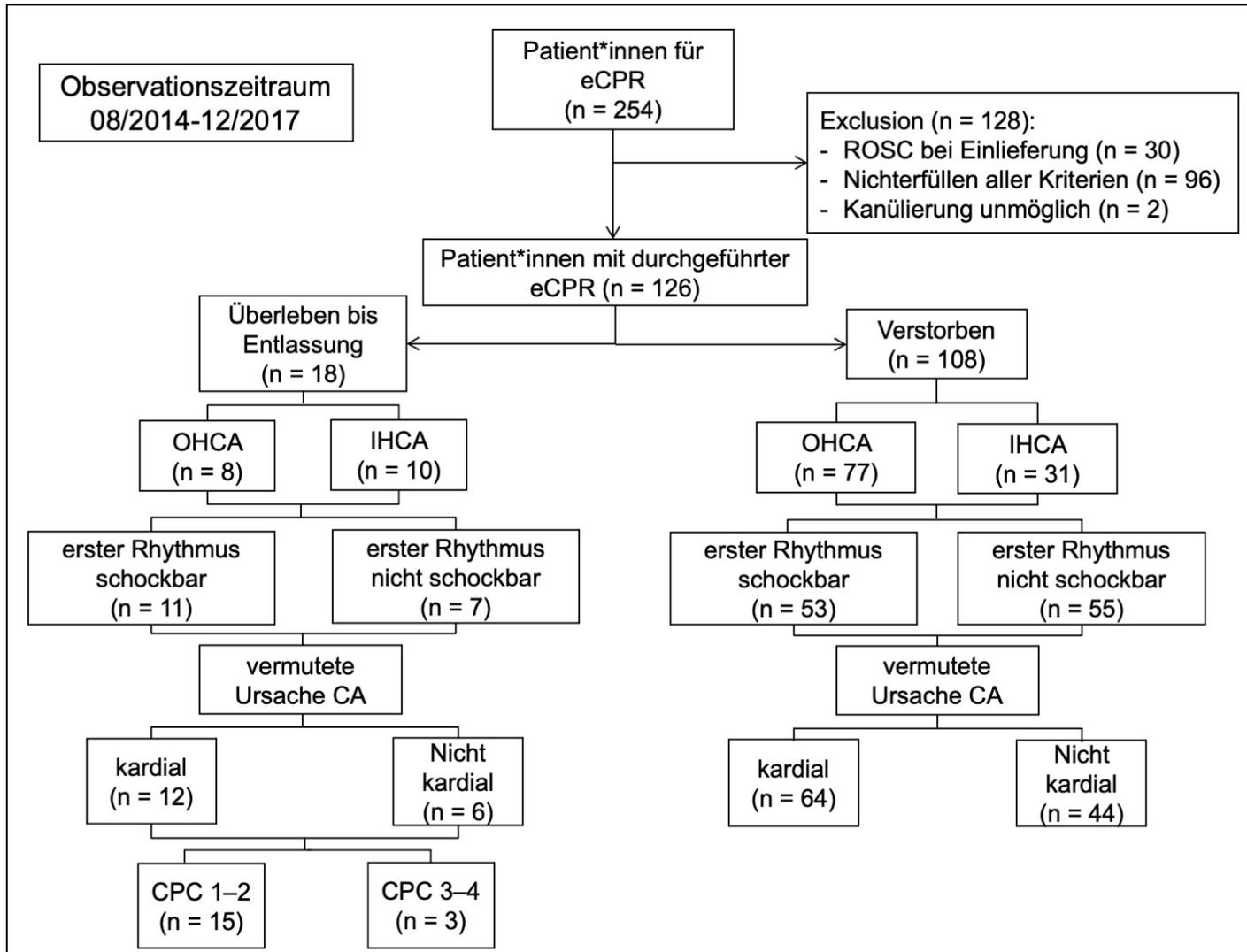


Abb. 4: Charakteristika Patient*innenkollektiv | eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, ROSC: return of spontaneous circulation, OHCA: out of hospital cardiac arrest, IHCA: inner hospital cardiac arrest, CA: cardiac arrest, CPC: cerebral performance categories

Tabelle 3 zeigt die Charakteristika des Patient*innenkollektivs, das eine eCPR-Behandlung erhielt. Ihr ist zu entnehmen, dass 71 % aller verstorbenen Patient*innen den Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses erlitten. Hingegen waren es 44 % aus dem Kollektiv der Überlebenden. Hier konnte eine Signifikanz festgestellt werden. Ebenfalls signifikant stellt sich die Variable des schockbaren Rhythmus bei Ankunft im Interventionsraum zwischen beiden Gruppen dar: 44 % in der Gruppe der Überlebenden vs. 22 % im Kollektiv der Verstorbenen.

Variable	Gesamt n = 126	Überlebende n = 18	Verstorbene n = 108	p- Wert
Geschlecht (männlich)	93 (74 %)	14 (78 %)	79 (73 %)	n. s.
Alter (in Jahren) Median (IQR)	52 (42–61)	59 (46–66)	52 (41–59)	n. s.
OHCA	85 (67,5 %)	8 (44 %)	77 (71 %)	< 0,05
Erster Rhythmus (schockbar)	64 (51 %)	11 (61 %)	53 (49 %)	n. s.
Rhythmus Aufnahme (schockbar)	32 (25 %)	8 (44 %)	24 (22 %)	< 0,05
APACHE Aufnahme Median (IQR)	41 (38–46)	39 (37–43)	42 (38–47)	n. s.
<i>Vermutete Ursache CA</i>				
Kardial	76 (60 %)	12 (67 %)	64 (59 %)	n. s.
nicht kardial	50 (40 %)	6 (33 %)	44 (41 %)	n. s.
<i>Outcome</i>				
CPC 1–2	15 (12 %)	15 (83 %)	-	-
CPC 3–4	3 (2 %)	3 (17 %)	-	-
CPC 5	108 (86 %)	-	108 (100 %)	-

Tabelle 3: Charakteristika Patient*innenkollektiv | OHCA: out of hospital cardiac arrest, APACHE: acute physiology and chronic health evaluation CA: cardiac arrest, CPC: cerebral performance categories, n. s.: nicht signifikant

Unter den 108 Verstorbenen überlebten 51 die ersten 24 h nach der Aufnahme. Abbildung 5 zeigt die Todesursachenverteilung in Abhängigkeit von der Überlebensdauer.

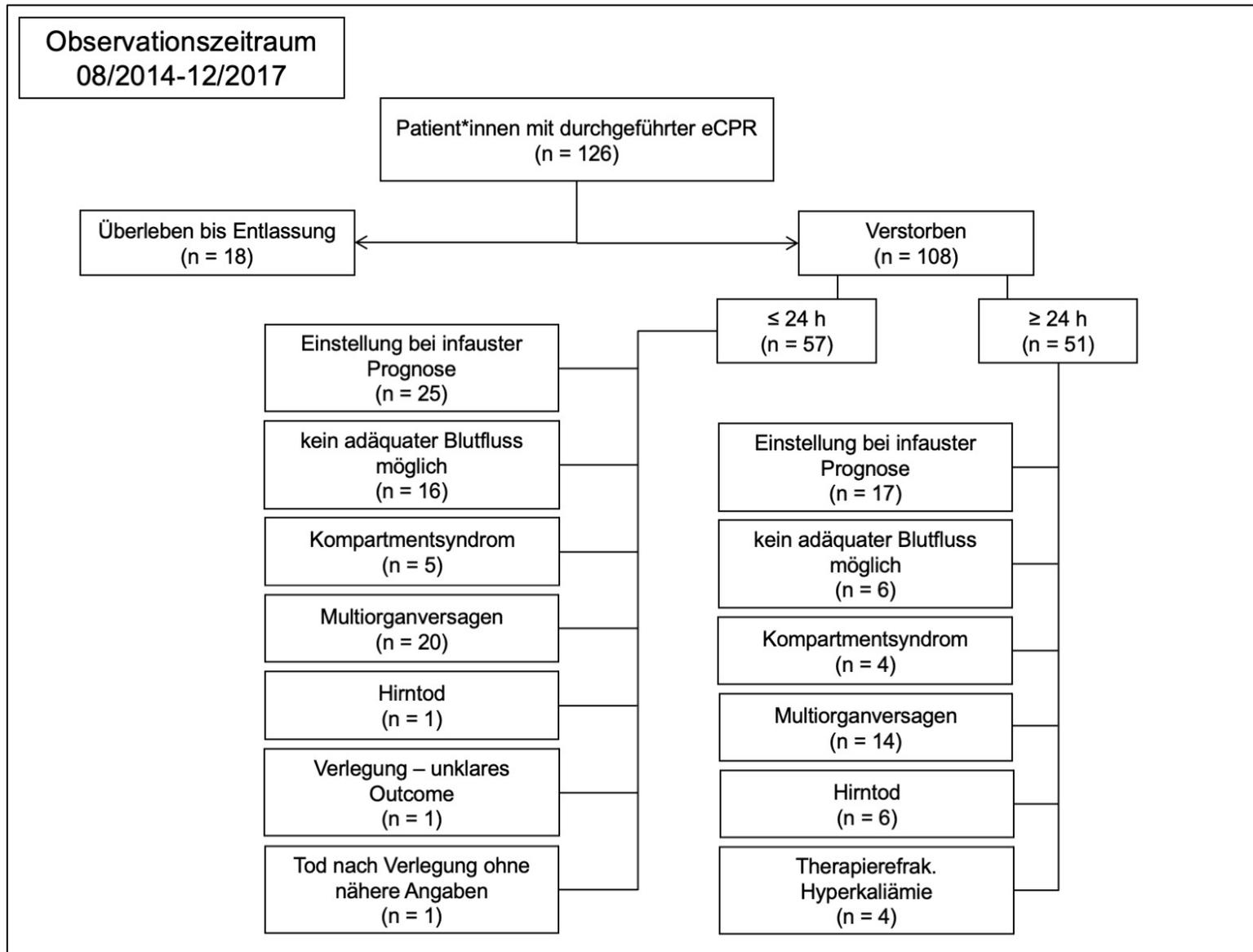


Abb. 5: Todesursachen in Abhängigkeit von der Überlebensdauer | eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation

Wie in Abbildung 5 dargestellt, wurde unter den 57 Patient*innen, die innerhalb der ersten 24 h verstarben, die Therapie auf Grund infauster Prognose bei 25 Patient*innen (44 %) eingestellt. Über die ECMO konnte in 16 Fällen (28 %) innerhalb der ersten 24 h kein adäquater Blutfluss aufgebaut oder aufrechterhalten werden, was zum konsekutiven Versterben der Patient*innen führte. Zudem verstarben 20 Patient*innen (35 %) an Multiorganversagen.

Unter den Patient*innen, welche die ersten 24 h überlebten, wurde die Therapie unter infauster Prognose bei 33 % eingestellt. Im Verlauf verstarben 14 Patient*innen (27 %) an einem Multiorganversagen.

3.2 Laborchemische Parameter

Wie in 2.3 beschrieben, wurden die Blutproben via peripherer Zugänge oder arterieller Leistenschleusen im Rahmen der Routineversorgung gewonnen. In Tabelle 4 sind die relevanten Parameter dargestellt.

Variable	Gesamt n = 126	Überlebende n = 18	Verstorbene n = 108	p- Wert
pH	7,1 (6,9–7,2)	7,2 (7,15–7,4)	7 (6,9–7,2)	< 0,05
Laktat (mg/dl)	137 (104–173)	95 (44–130)	143 (111–178)	< 0,05
Kalium (mmol/L)	4,3 (3,7–5,1)	4 (3,5–4,5)	4,4 (3,8–5,2)	< 0,05
INR	1,8 (1,5–3,2)	1,5 (1,3–2,4)	2 (1,5–3,7)	< 0,05

Tabelle 4: Laborchemische Parameter bei Einlieferung | INR: international normalized Ratio | Angaben des Medians (IQR)

Es konnte festgestellt werden, dass der erstgemessene pH-Wert nach Einlieferung unter den Verstorbenen mit 7 signifikant niedriger war als unter den Überlebenden mit 7,2. Ebenfalls signifikant erhöht waren Kalium mit 4,4 mmol/L und Laktat mit 143 mg/dl. Auch der Blutgerinnungsparameter INR war unter den Überlebenden signifikant niedriger als innerhalb der Gruppe der Verstorbenen.

3.3 Versorgungsparameter

Die in Tabelle 5 zusammengeführten Parameter stellen eine Auswahl der erhobenen Basischarakteristika dar. Als Zeichen des längeren intensivmedizinischen Aufenthaltes sind die Beatmungsstunden und die Dauer der eCPR-Behandlung in der Gruppe der Überlebenden signifikant höher. Bis zur Etablierung der eCPR-Versorgung erhielt das Kollektiv von Verstorbenen mit kumulativ 7 mg signifikant mehr Adrenalin.

Besonders herauszustellen sind die Zeitintervalle um die eCPR-Versorgung. Mit (im Median) 33 min ab Eintritt des Kreislaufstillstandes waren die Überlebenden deutlich schneller im Zentrum und es konnte binnen 58 min (Median) eine eCPR-Versorgung etabliert werden. Unter den verstorbenen Patient*innen fielen diese Intervalle mit 60 und 90 min signifikant länger aus.

Hinsichtlich der Versorgung mit Blutprodukten konnte exploriert werden, dass die Überlebenden signifikant weniger Erythrozytenkonzentrate erhalten haben. Zu sehen ist, dass die verstorbenen Patient*innen mit im Median 5,3 Litern mehr Volumen in den ersten 24 h der Versorgung erhalten haben. Dies stellt sich jedoch als nicht signifikant dar.

Variable	Gesamt n = 126	Überlebende n = 18	Verstorbene n = 108	p- Wert
Adrenalin (kumulativ in mg)	7 (4–10)	5 (1–7)	7 (4–11)	< 0,05
Beatmungszeit (h)	25 (6–86)	722 (242–1003)	15 (6–59)	< 0,05
<i>eCPR-relevante Zeitintervalle</i>				
Kollaps bis Ankunft (min)	57 (45–67)	33 (13–53)	60 (46–70)	< 0,05
Kollaps bis eCPR (min)	89 (73–111)	58 (12–85)	90 (74–114)	< 0,05
eCPR-Dauer (h)	20,7 (5,1–63)	89 (49–153,7)	12 (5–44,1)	< 0,05
<i>Blutprodukte und Volumenversorgung der ersten 24 h</i>				
EK (Beutel)	4 (2–10)	2,5 (0–4,5)	5,5 (2–12)	< 0,05
FFP (Beutel)	5 (0–12)	4 (0–10,3)	6 (0–12)	n. s.
Volumen (Liter)	5 (2,1–8)	2,9 (2,1–5,9)	5,3 (2,3–8,2)	n. s.

Tabelle 5: Versorgungsparameter | mg: Milligramm, h: Stunden, eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, min: Minuten, EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Fresh frozen Plasma | Angaben des Median (IQR)

Für einen möglichen Versorgungseinfluss über den Beobachtungszeitraum wurde eine Regressionsanalyse der Kanülierungsdauer in Anbetracht des Aufnahme datums durchgeführt. Diagramm 1 zeigt hier die lineare Regression.

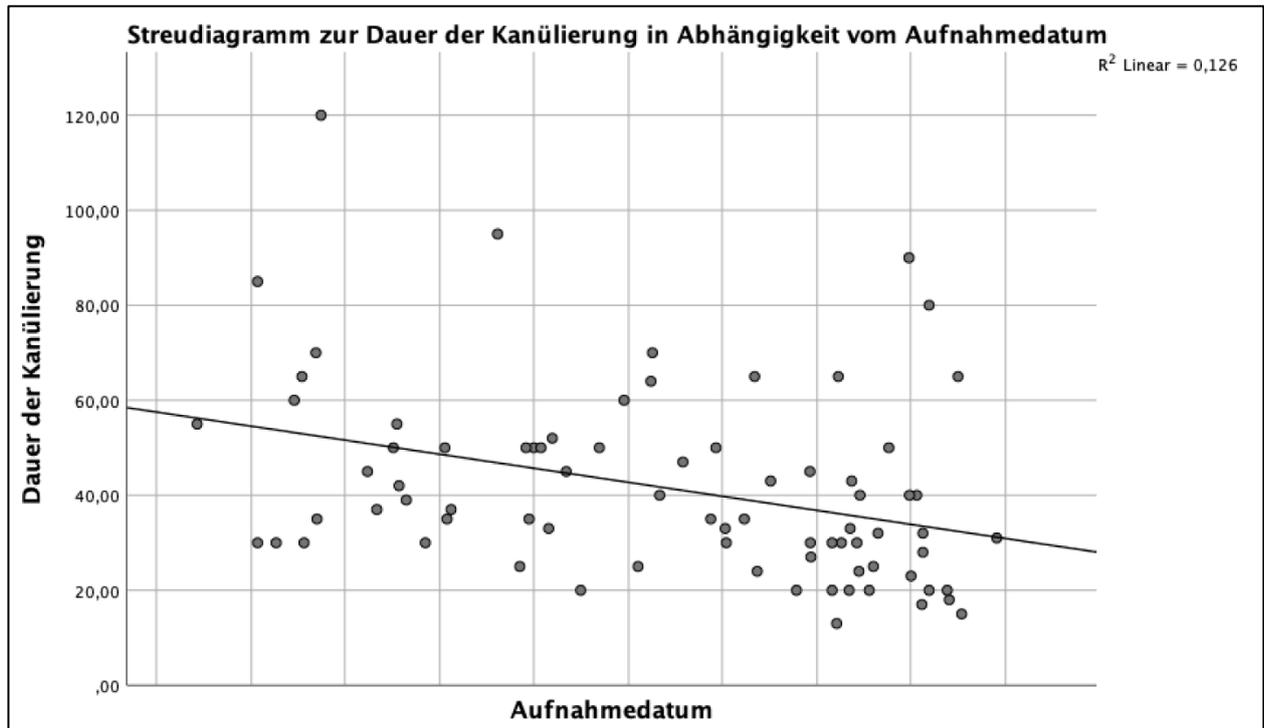


Diagramm 1: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Kanülierungszeit in Abhängigkeit des Aufnahme datums

Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Kanülierungsdauer und dem Aufnahme datum darstellen. Konkret zeigt sich hierüber, dass mit späterem Aufnahme datum innerhalb des Beobachtungsintervalls eine kürze Kanülierungszeit zu verzeichnen ist. In der Tabelle 6 werden die Regressionsberechnungen präsentiert.

	Koeffizient	Signifikanz
Konstante	2608,4	0,001
Aufnahme datum	-1,872E-7	0,001
ANOVA-Tabelle		0,001

Tabelle 6: Ergebnisse Regressionsanalyse der Kanülierungszeit gegenüber des Aufnahme datums

Des Weiteren wurde unter gleicher statistischer Herangehensweise die Zeit vom Kreislaufkollaps bis zur Aufnahme bearbeitet. Hier zeigt sich über den Beobachtungszeitraum keine signifikante Veränderung, was in Diagramm 2 und Tabelle 7 deutlich wird.

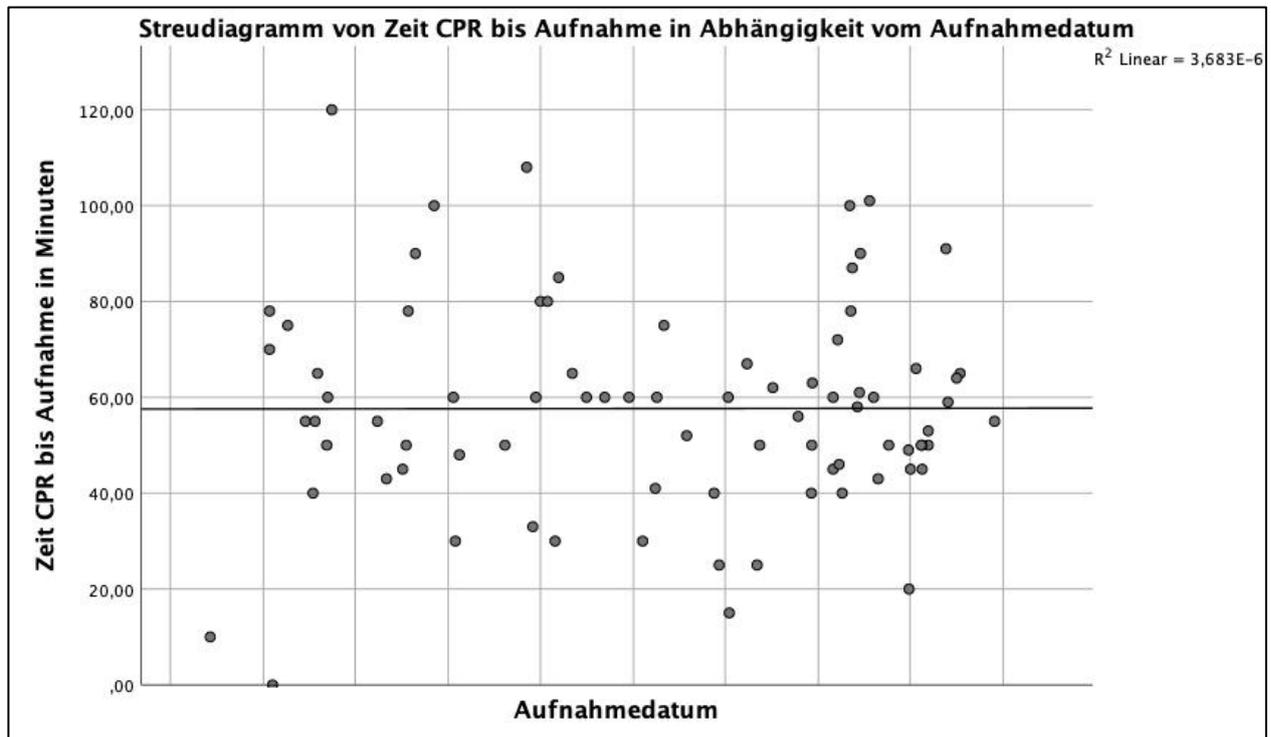


Diagramm 2: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Zeit von Kreislaufkollaps bis Aufnahme in Abhängigkeit des Aufnahmedatums

	Koeffizient	Signifikanz
Konstante	42,9	0,96
Aufnahmedatum	1,08E-9	0,99
ANOVA-Tabelle		0,99

Tabelle 7: Ergebnisse Regressionsanalyse für die Zeit von Kreislaufkollaps bis Aufnahme in Abhängigkeit des Aufnahmedatums

3.4 Diagnostik und Therapie

Unter eCPR-Therapie wurden anteilig Koronarangiographien und/oder Computertomographien des Kopfes oder als Ganzkörpercomputertomographie

durchgeführt. In Abbildung 5 ist zu erkennen, dass von den Überlebenden 13 Patient*innen (72 %) einer Koronarangiographie unterzogen wurden. Bei 11 von ihnen (61 %) wurde eine relevante Koronarstenose diagnostiziert und mit einer perkutanen Koronarintervention therapiert. Unter den 108 Verstorbenen waren 69 (64 %), die dieser Diagnostik unterzogen wurden und bei denen in 56 Fällen (52 %) eine interventionsbedürftige Koronarstenose detektiert wurde.

In 14 Fällen (78 %) der Überlebenden konnten mittels Computertomographie zehn Normalbefunde und jeweils eine Lungenarterienembolie, eine intrakranielle Blutung und ein Hirnödem diagnostiziert werden. Die Befundkonstellationen der in 49 Fällen durchgeführten radiologischen Untersuchung des Verstorbenenkollektivs sind ebenfalls in Abbildung 6 dargestellt.

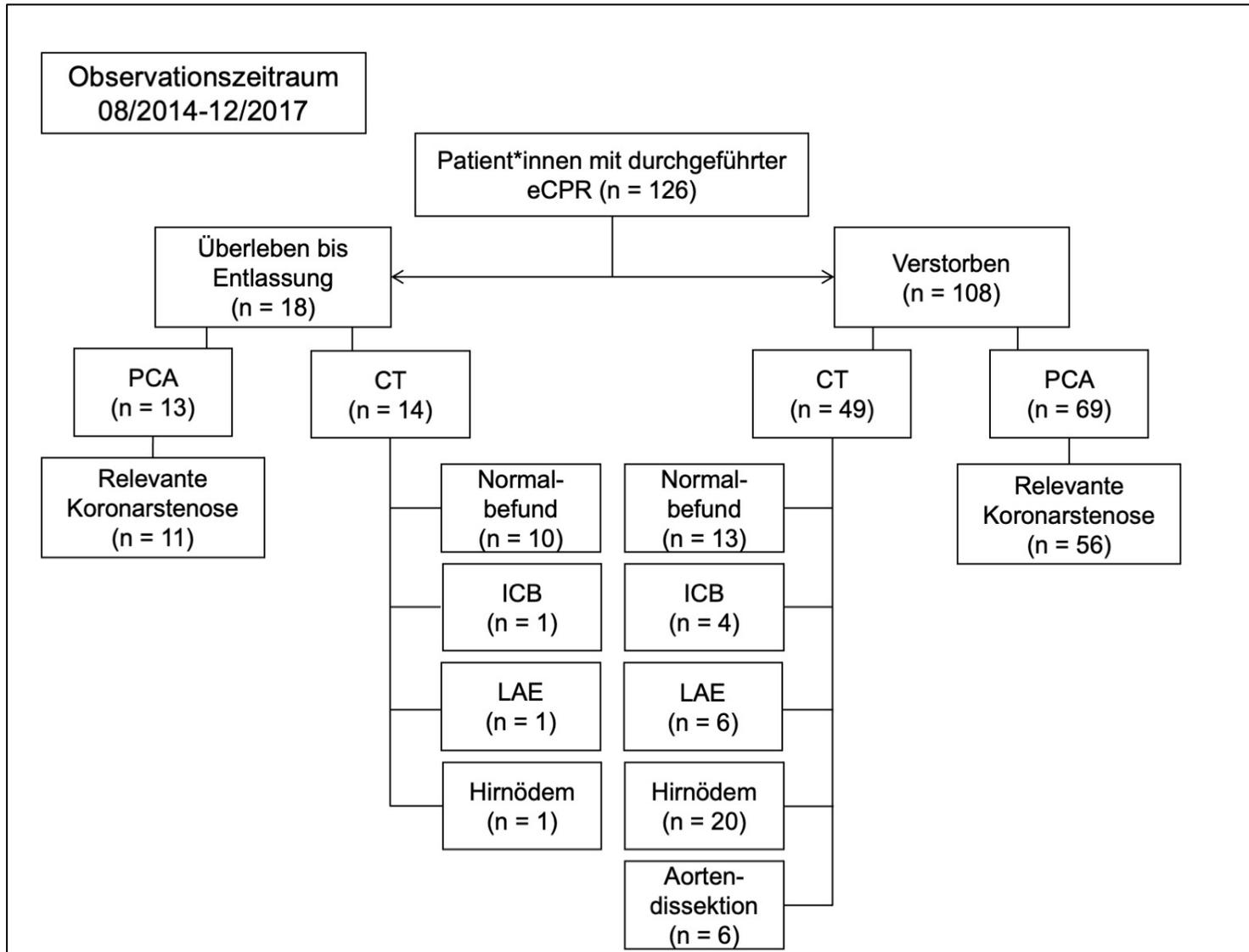


Abb. 6: Diagnostische Befundkonstellation | eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, PCA: perkutane Koronarangiographie, CT: Computertomographie, ICB: intracranielle Blutung, LAE: Lungenarterienembolie

Wie der Tabelle 8 zu entnehmen ist, wurden unter allen eCPR-Patient*innen 82 (65 %) einer Koronarangiographie unterzogen. 81,7 % von diesen hatten eine interventionsbedürftige Koronarstenose. Innerhalb der beiden verglichenen Gruppen konnte ein ähnliches Verhältnis der koronarangiographischen Befundkonstellation festgestellt werden, sodass keine Signifikanz vorhanden ist.

Prozentual erhielten jedoch deutlich mehr Patient*innen aus dem Überlebendenkollektiv eine Ganzkörpercomputertomographie (78 %), die in mehr als der Hälfte einen Normalbefund ergab. Im ersten CT zeigten 20 der 108 verstorbenen Patient*innen ein relevantes Hirnödem. Keiner der Patient*innen, die an einer festgestellten Aortendissektion litten, überlebten das Ereignis.

Variable	Gesamt n = 126	Überlebende n = 18	Verstorbene n = 108	p-Wert
Koronarangiographie	82 (65 %)	13 (72 %)	69 (64 %)	n. s.
Relevante Stenose	67 (53 %)	11 (61 %)	56 (52 %)	n. s.
CT (Ganzkörper)	63 (50 %)	14 (78 %)	49 (45 %)	< 0,05
Normalbefund	23 (18 %)	10 (56 %)	13 (12 %)	
ICB	5 (4 %)	1 (6 %)	4 (4 %)	
Lungenembolie	7 (6 %)	1 (6 %)	6 (6 %)	
Hirnödem	21 (17 %)	1 (6 %)	20 (19 %)	
Aortendissektion	3 (2 %)	0	3 (3 %)	

Tabelle 8: Diagnostische Befundkonstellation | CT: Computertomographie, ICB intracranielle Blutung

3.5 Innerklinischer vs. präklinischer Kreislaufstillstand

Innerhalb des betrachteten Patient*innenkollektivs erlitten 85 (67 %) einen außerklinischen Kreislaufstillstand respektive 41 Patient*innen (33 %) einen innerklinischen. Der Altersmedian lag bei 51 bzw. 55 Jahren. Anhand der Tabelle 9 wird deutlich, dass sich unter dem OHCA-Kollektiv signifikant mehr schockbare Herzrhythmen in der ersten Rhythmusanalyse zeigten. Sowohl die Ankunftszeiten auf der Intensivstation als auch die Zeitintervalle vom Kreislaufstillstand bis zum Beginn der

eCPR-Therapie waren unter den IHCA-Patient*innen signifikant kürzer. Es gab keine relevanten Unterschiede in der Kanülierungszeit. Das OHCA-Patient*innenkollektiv erhielt im signifikanten Maße mehr kristalloide Volumensubstitution sowie FFP. Unter den IHCA-Patient*innen überlebten acht (20 %) mit einem CPC 1–2. Der pH-Wert war bei den OHCA-Patient*innen signifikant niedriger.

Variable	Gesamt n = 126	OHCA n = 85	IHCA n = 41	p-Wert
Geschlecht (männlich)	93 (74 %)	71 (84 %)	22 (54 %)	< 0,05
Alter (in Jahren) Median (IQR)	52 (42–61)	51 (41,5–58)	55 (43–66)	n. s.
Tod innerhalb 24 h	57 (45 %)	35 (41 %)	22 (54 %)	n. s.
Adrenalin (kumulativ in mg)	7 (4–10)	7 (4–9)	6 (4–16)	n. s.
Erster Rhythmus (schockbar)	64 (51 %)	49 (58 %)	15 (37 %)	< 0,05
<i>eCPR-relevante Zeitintervalle</i>				
Kollaps bis Ankunft (min)	57 (45–67)	60 (49–69)	30 (17,5–47,5)	< 0,05
Ankunft bis eCPR (min)	36 (29,5–50)	39 (30–50)	30 (24–35)	n. s.
Kollaps bis eCPR (min)	89 (73–111)	99 (80–120)	63 (40–90)	< 0,05
<i>Blutprodukte und Volumensversorgung der ersten 24 h</i>				
EK (Beutel)	4 (2–10)	4 (2–10,5)	4 (1,5–11)	n. s.
FFP (Beutel)	5 (0–12)	6 (0,5–13)	2,5 (0–9,75)	< 0,05
Volumen (Liter)	5 (2,1–8)	6 (3–8,5)	2,6 (1,2–6,3)	0,05
<i>Outcome</i>				
CPC 1–2	15 (12 %)	7 (8 %)	8 (20 %)	n. s.
CPC 3–4	3 (2 %)	1 (1 %)	2 (5 %)	n. s.
CPC 5	108 (86 %)	77 (91 %)	31 (75 %)	n. s.
<i>Laborchemische Parameter bei Einlieferung</i>				
pH	7,1 (6,9–7,2)	7,0 (6,9–7,2)	7,15 (7,0–7,3)	< 0,05
Laktat (mg/dl)	137 (104–173)	141 (113–180)	126 (75–161)	< 0,05

Kalium (mmol/L)	4,3 (3,7–5,1)	4,3 (3,7–4,7)	4,4 (3,8–5,3)	n. s.
INR	1,8 (1,5–3,2)	1,8 (1,5 – 3,2)	1,8 (1,4-3,1)	n. s.

Tabelle 9: Charakteristika Patient*innenkollektiv, laborchemische Parameter, Versorgungsparameter der OHCA- und IHCA-Pateinten | OHCA: out of hospital cardiac arrest, IHCA: innerhospital cardiac arrest, mg: Milligramm, n. s.: nicht signifikant, eCPR: extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, min: Minuten, EK: Erythrozytenkonzentrat, FFP: Fresh frozen Plasma, CPC: cerebral performance Categories, INR: international normalized Ratio | Angaben des Medians (IQR)

3.6 Prädiktoren des Outcomes

Es wurden zur Analyse verschiedener Prädiktoren im Hinblick auf das Überleben insgesamt drei Regressionsanalysen und Receiver Operatings Characteristics durchgeführt.

3.6.1 Regressionsanalysen

Für die drei Parameter ‚Zeit Kollaps bis Aufnahme‘, ‚Zeit Kollaps bis eCPR‘ und den pH-Wert bei Aufnahme wurde ein Zusammenhang zwischen Überleben und Tod festgestellt.

In Diagramm 3 wird die Streuverteilung der Minuten von Kollaps bis zur Aufnahme in das eCPR-Zentrum dargestellt.

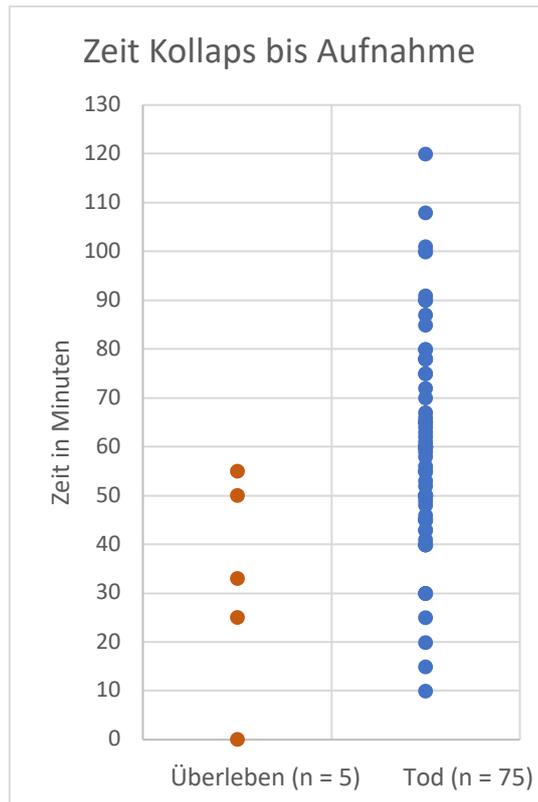


Diagramm 3: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Zeit von Kollaps bis Aufnahme im Verhältnis zum Outcome

Es lässt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Zeit bis zur Aufnahme und dem Überleben/Tod der Patient*innen gemäß folgendem Modell darstellen:

$$\text{Überleben/Tod} = 0,746 + 0,003 \cdot \text{Zeit Kollaps bis Aufnahme}$$

Daher ist festzustellen, je länger das Zeitintervall von Eintreten des Kreislaufstillstandes bis zur Ankunft im eCPR-Zentrum ausfällt, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Versterben der Patientin oder des Patienten.

Tabelle 10 fasst Koeffizienten und Signifikanzen zusammen.

	Koeffizient	p-Wert	Untere 95 %	Obere 95 %
Schnittpunkt	0,746235319	< 0,01	0,598507174	0,893963464
α ‚Zeit Kollaps bis Aufnahme‘	0,003317687	0,01	0,000919777	0,005715598

Tabelle 10: Ergebnisse Regressionsanalyse des Outcomes gegenüber der Zeit von Kollaps bis Aufnahme

Diagramm 4 präsentiert die Streuverteilung der Zeit von Kollaps bis zur Anwendung des eCPR-Verfahrens.

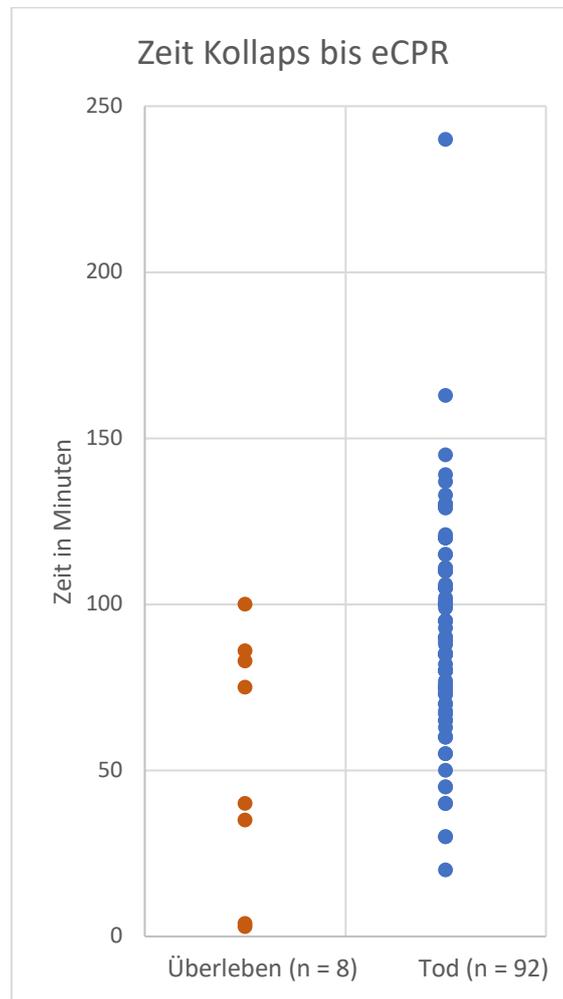


Diagramm 4: Streudiagramm der Regressionsanalyse für die Zeit von Kollaps bis eCPR im Verhältnis zum Outcome

Gemäß dem Modell

$$\text{Überleben/Tod} = 0,695 + 0,002 \cdot \text{Zeit Kollaps bis eCPR}$$

zeigt sich auch hier ein signifikanter Zusammenhang zum Outcome der Patient*innen.

Je geringer das Zeitintervall bis zum eCPR-Verfahren auffällt, desto höher ist die Überlebenschance.

Tabelle 11 fasst Koeffizienten und Signifikanzen zusammen.

	Koeffizient	p-Wert	Untere 95 %	Obere 95 %
Schnittpunkt	0,69493779	< 0,01	0,55024037	0,83963521
β ‚Zeit Kollaps bis eCPR‘	0,002495146	0,001	0,000996374	0,003993919

Tabelle 11: Ergebnisse Regressionsanalyse des Outcomes gegenüber der Zeit von Kollaps bis eCPR

Der pH-Wert bei der Aufnahme im Verhältnis zum Überleben der Patient*innen ist in Diagramm 5 als Streuvertelung einzusehen.

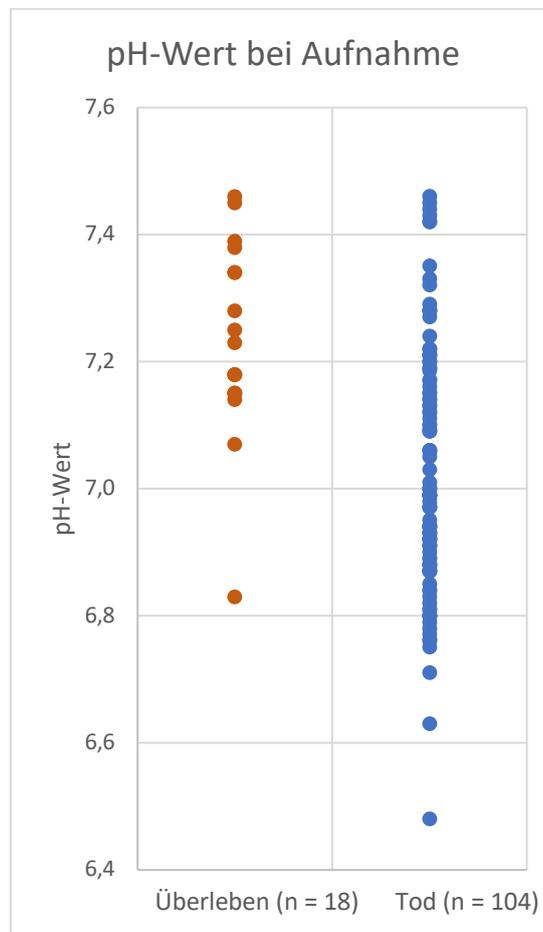


Diagramm 5: Streudiagramm der Regressionsanalyse für den pH-Wert bei Aufnahme im Verhältnis zum Outcome

Über das Modell

$$\text{Überleben/Tod} = 5,273 - 0,626 \cdot \text{pH bei Aufnahme}$$

lässt sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem pH-Wert und dem Überleben einsehen. Je näher der pH-Wert an der physiologischen Norm bei Aufnahme liegt, desto höher ist die Überlebenschance.

Tabelle 12 fasst Koeffizienten und Signifikanzen zusammen.

	Koeffizient	p-Wert	Untere 95 %	Obere 95 %
Schnittpunkt	5,27334115	< 0,01	3,176419713	7,370262586
γ pH-Wert bei Aufnahme	-0,626375623	< 0,01	-0,92335811	-0,32939314

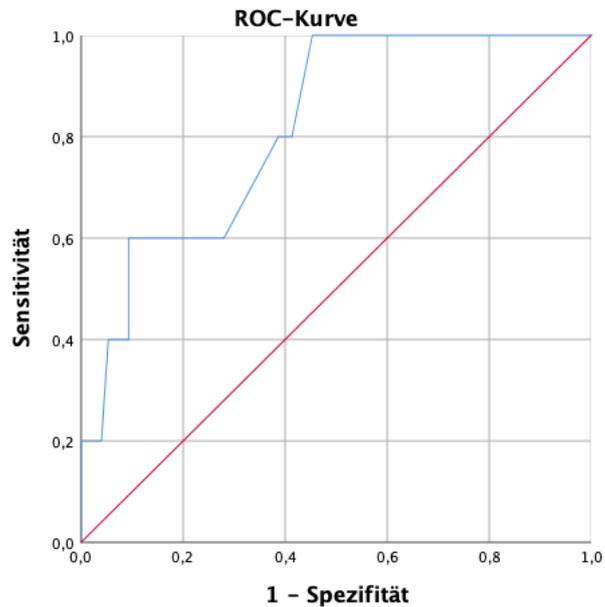
Tabelle 12: Ergebnisse Regressionsanalyse des Outcomes gegenüber des pH-Wertes bei Aufnahme

3.6.2 Receiver-Operatings-Characteristics-Analysen

Für die folgenden drei Parameter wurde eine ROC-Analyse zur Cut-off-Wert-Bestimmung durchgeführt, um eine potenzielle Aussage über die Überlebenschance treffen zu können:

1. Zeit Kollaps bis Aufnahme
2. pH-Wert bei Aufnahme
3. Laktatwert bei Aufnahme

Das Diagramm 6 zeigt die ROC-Kurve für die Zeit vom Kollaps bis zur Aufnahme.



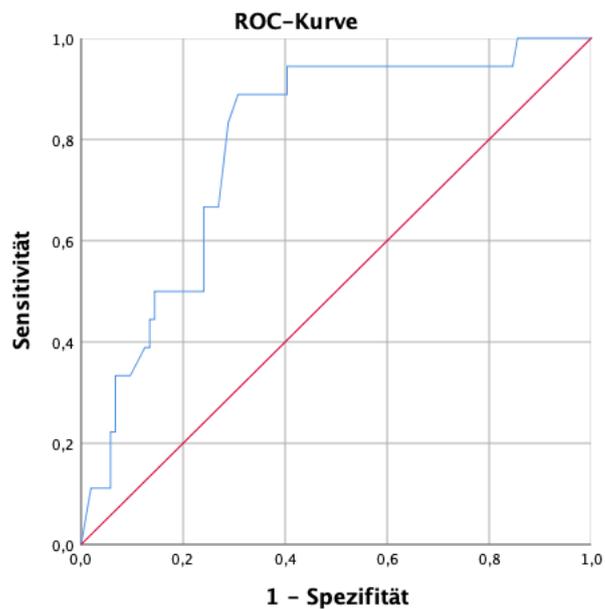
Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Diagramm 6: ROC-Kurve für die Zeit von Kollaps bis Aufnahme

Die Area under the Curve (AUC) für das Diagramm 4 beträgt 0,819 mit einer asymptotischen Signifikanz von $p = 0,018$.

Nach Youdon-Index ergibt sich ein Cut-off-Wert für das Überleben von 55,5 min bei einer Sensitivität von 1 und einer Spezifität von 0,55.

Für den pH-Wert bei der Aufnahme stellt das Diagramm 7 die ROC-Kurve dar.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Diagramm 7: ROC-Kurve für den pH-Wert bei Aufnahme

Eine AUC von 0,791 bei einer Signifikanz von $p = < 0,001$ konnte für das Diagramm 7 ermittelt werden.

Der Cut-off-Wert mit einer Sensitivität von 0,889 und Spezifität von 0,692 wurde via Youdon-Index bei 7,135 berechnet.

Das Laktat bei der Aufnahme wurde in der ROC-Analyse mit einer AUC von 0,745 und einer Signifikanz von $p = 0,001$ ermittelt. Die Kurve ist dem Diagramm 8 zu entnehmen. Der Cut-off-Wert für die Überlebensvorhersage liegt bei 130,5 mg/dl bei einer Sensitivität von 0,833 und einer Spezifität von 0,631.

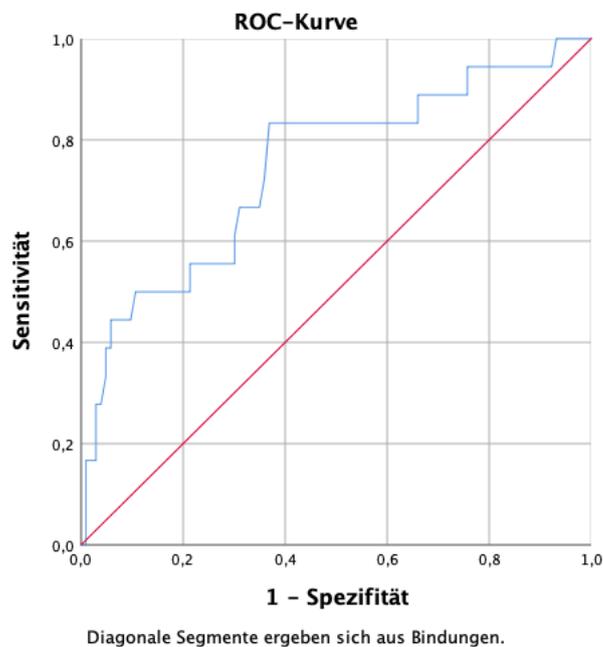


Diagramm 8: ROC-Kurve für das Laktat bei Aufnahme

3.7 Ergebnisse des 12-Monats-Follow-ups

Wie in Abbildung 7 zu erkennen ist, konnten nach einem Jahr 14 Patient*innen als lebend ermittelt werden. Zwei waren im Intervall verstorben, zwei weitere wurden in der Nachverfolgung verloren.

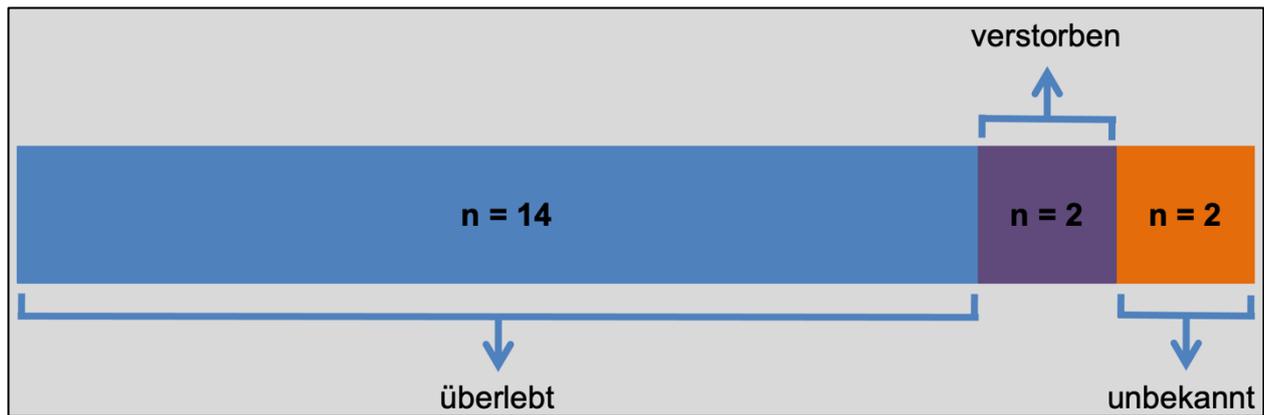


Abb. 7: Übersicht 12-Monats-Follow-up

4. Diskussion

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse von Patient*innen mit Kreislaufstillstand und dem Einsatz von eCPR. In dieser Beobachtungsstudie wurden Prädiktoren des Überlebens und des guten neurologischen Outcomes untersucht. Hierfür wurden sowohl laborchemische Parameter als auch primäre Basischarakteristika und therapeutische Strategien ausgewertet. Des Weiteren sollte die Frage, ob sich hieraus Entscheidungshilfen für den klinischen Anwender ableiten lassen, beantwortet werden.

4.1 Diskussion der Ergebnisse

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Parameter detektiert, die signifikant mit dem Überleben zusammenhängen. Hierzu zählen die Dauer vom Kreislaufstillstand bis zum Beginn der eCPR-Therapie, der initiale pH-Wert, das Laktat, der INR und das Kalium bei Aufnahme. Es überlebten prozentual mehr Patient*innen mit IHCA bei gutem neurologischem Outcome, auch wenn dies in der Arbeit nicht signifikant zu den OHCA-Patient*innen aufgezeigt werden konnte. Über den Untersuchungszeitraum zeigte sich eine signifikante Reduktion der Kanülierungszeiten nach der Aufnahme, während die Transportzeiten unverändert blieben. Bei den Verstorbenen konnte eine höhere Volumensubstitution innerhalb der ersten 24 h festgestellt werden. Lediglich die Menge der transfundierten Erythrozytenkonzentrate erwies sich als signifikant.

Zu Beginn der Entscheidung für eine eCPR-Behandlung stehen die am Zentrum festgelegten Einschlusskriterien. Diese sind in der aktuellen Literatur konstanter Diskussionspunkt. In den europäischen Reanimationsleitlinien von 2021 wird die eCPR-Therapie unter besonderem Hinweis der schwachen Evidenz als mögliche Versorgungsstrategie bei therapierefraktärem Kreislaufstillstand empfohlen. Hinsichtlich möglicher Indikatoren wird auf die existierende Datenlage verwiesen, angesichts derer Patient*innen für eine VA-ECMO-Anlage in Frage kommen könnten. Hierzu zählen ein beobachteter Kreislaufstillstand mit durchgeführter Laienreanimation, wenig Komorbiditäten, die Möglichkeit binnen 60 min von Eintritt des Kreislaufstillstandes bis eCPR-Start zu realisieren, eine unscharfe Altersangabe für ‚jüngere Patient*innen‘ (z. B. unter 65 bis 70 Jahren) und das Vorhandensein von potenziell reversiblen Ursachen (55). Bereits 2015 wurden ähnliche Empfehlungen über den europäischen Reanimationsrat gegeben. Zum damaligen Zeitpunkt wurde die zeitliche Empfehlung jedoch deutlich unschärfer formuliert (60). 2018 veröffentlichten verschiedene deutsche akut-, notfall- und intensivmedizinische Fachgesellschaften ein Konsensuspapier zur Anwendung von eCPR-Verfahren (61). Auch in diesem konstatierten Michels et al., dass keine singulären Indikationskriterien existieren. Abweichend von den in Kapitel 2.1.2 beschriebenen Kriterien des Zentrums wird eine No-Flow-Time von weniger als 5 min eingeräumt. Besonders kardiale Genesen mit einem defibrillationsfähigen Rhythmus seien mit gutem Outcome vergesellschaftet (61, 62). Des Weiteren sei eine Low-Flow-Time (die Zeit der konventionellen oder mechanischen CPR) von unter 60 min anzustreben. Damit geht ein Beginn der eCPR innerhalb dieses Zeitintervalls einher. Diese kurze Zeitspanne wurde 2017 von Kuroki et al. aufgestellt. In ihrer Veröffentlichung lag das Überleben mit gutem neurologischem Outcome in der Gruppe von Patient*innen, die binnen 40 min von Kollaps bis eCPR versorgt wurden, bei 74 % (63). Erweiternd sprechen prolongierte, länger als 20 Minuten andauernde Reanimationsversuche bei Asystolie (abgesehen von Hypothermie, Intoxikation, Lungenembolie und Beinahe-Ertrinken) oder therapierefraktärem Kammerflimmern von mehr als 120 min gegen eine eCPR-Therapie (61).

Auch in dieser Arbeit konnte, wie in Kapitel 3.3 beschrieben, festgestellt werden, dass ein geringes Zeitintervall von Kollaps bis eCPR zu einem signifikant höheren Überleben führt. Der Median in der Überlebendengruppe lag bei 58 min im Vergleich zu 90 min bei den Verstorbenen.

Die Regressionsanalysen für die Zeiten von Kollaps bis Aufnahme oder eCPR zeigen ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer und der Überlebenswahrscheinlichkeit. Aus kürzeren Zeitintervallen lassen sich geringere Sterblichkeitswahrscheinlichkeiten ableiten. Der über eine ROC-Analyse ermittelte Cut-off-Wert für die Zeit von Kollaps bis Aufnahme liegt bei 55,5 Minuten und ist damit nahe den Empfehlungen des oben erläuterten Konsensuspapiers. Bei einer AUC von 0,819 und einer Sensitivität von 1 für den Wert stellt diese Cut-off-Berechnung eine annehmbare Testung dar.

Auch Wang et al. zeigten in einer Metaanalyse eine höhere Überlebensrate bei geringem Zeitintervall bis zur eCPR. Diese lag im Mittel bei 53 Minuten (64). In einem Review von Shanmugasundaram et al. über den therapierefraktären Kreislaufstillstand konnte erarbeitet werden, dass das Überleben bis zur Krankenhausentlassung mittels eCPR bei 30 % liegt, insofern die eCPR binnen 30–60 min begonnen wurden. Die Überlebensrate sank auf 20 %, wenn das Zeitintervall mehr als 60 min betrug (65). 2014 führten Fangoul et al. noch optimistischere Daten in einem Review an. Hier wurde die Überlebensrate mit gutem neurologischem Outcome im 30- bis 60-min-Intervall bei 30 % und über 60 min auf 18 % konstatiert (66). Diese Ergebnisse wurden bei Patient*innen mit innerklinischem Kreislaufstillstand festgestellt. Im prähospitalen Setting seien Überlebensraten von 15 bis 20 % zu erzielen, sofern das Zeitintervall von 60 min nicht überschritten werde. Beide Reviews beinhalteten hauptsächlich Patient*innen mit kardialer Genese des Kreislaufstillstandes oder implementierten nur Patient*innen mit VF/pVT. Das Outcome wurde heterogen hinsichtlich der Zeitintervalle angegeben. Die extracorporeal life support organisation (ELSO) veröffentlichte nach Fertigstellung dieser Arbeit im März 2021 Interimsleitlinien für die Anwendung von eCPR-Verfahren. In dieser Empfehlung wurde neben der schwierigen Konstatierung von klaren Indikationsempfehlungen unter Desmaskierung der richtigen Patient*innenklientel auch auf die Low-Flow-Time eingegangen. Die ELSO empfiehlt hier ebenso das Zeitintervall von 60 Minuten von Kreislaufkollaps bis eCPR-Beginn (67).

In der Zusammenschau der Literaturergebnisse lässt sich ein Zeitintervall von 60 Minuten von Kollaps bis Beginn der eCPR als eine mögliche relevante Variable für gutes Outcome einsehen. Dieser Trend konnte auch innerhalb dieser Arbeit dargestellt werden.

Patient*innen mit einem OHCA überleben seltener und ebenfalls mit schlechterem neurologischem Outcome (64, 65, 68). 71 % der verstorbenen Patient*innen aus dem Kollektiv dieser Arbeit erlitten ihren Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses. Dies stellt eine signifikant geringere Überlebensrate für OHCA dar. Dieser Umstand kann multifaktorieller Genese sein, beispielsweise durch insuffiziente Thoraxkompression während des Transportes vom Auffindeort bis in die Klinik. Deutlich relevanter erscheint jedoch der Zeitverzug durch den notwendigen Transport in das ECLS-Zentrum. OHCA-Patient*innen aus dieser Arbeit wurden mit im Median von 60 Minuten vom Kollaps in das Zentrum eingeliefert, intrahospitale lediglich im Median 30 Minuten. Unter den 41 intrahospitalen Patient*innen überlebten 8 (20 %) mit einem guten neurologischen Outcome (CPC 1–2). Zum Vergleich waren es in der OHCA-Gruppe lediglich 8 %. Auch wenn in dieser Arbeit unter den IHCA- und OHCA-Patient*innen hinsichtlich des neurologischen Outcomes keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte, unterstreicht das Outcome die Bedeutung der zeitlichen Abläufe insbesondere bei Patient*innen ohne initialen ROSC.

Die Messung des endtidalen CO₂ ist in der Atemwegssicherung und Versorgung von Patient*innen mit Kreislaufstillstand mittlerweile eine Standardmaßnahme. Neben der Detektion der erfolgreichen Atemwegssicherung wird diese auch unter Reanimationsbemühungen empfohlen, um die Qualität der Thoraxkompression, das Eintreten eines potenziellen ROSC zu detektieren oder ein prognostisches Tool zu erhalten (69). Sheak et al. zeigten 2015 ein steigendes etCO₂ unter zunehmender Thoraxkompressionstiefe auf (70). Hierunter lässt sich das etCO₂ als Surrogatparameter für die Güte der Thoraxkompression heranziehen. Ebenso kann es von der Beatmungsfrequenz unter Reanimationsbemühungen beeinflusst werden. In zwei Veröffentlichungen aus dem Jahr 2015 wurde das endtidale CO₂ als zusätzliches Kriterium für die Therapieentscheidung herangezogen. Rouse et al. entschieden sich für ein etCO₂ von größer als 10 mmHg nach 20 min Low-Flow-Time als Entscheidungshilfe (49). Pozzi et al. orientierten sich an demselben Wert, jedoch ohne anzugeben, zu welchem Zeitpunkt das etCO₂ erhoben wurde (50). In beiden Arbeiten konnte kein Korrelat von Überleben oder neurologischem Outcome zur Höhe des etCO₂ angegeben werden. 2017 wurde bei 62 Patient*innen mit refraktärem Kammerflimmern bzw. ventrikulärer Tachykardie eine signifikant höhere Überlebensrate

bei höheren etCO_2 -Werten (Median 42 vs. 31 mmHg) nach Ankunft im Katheterlabor festgestellt (71).

Innerhalb der klinischen Routine wurde das endtidale Kohlendioxid nicht berücksichtigt und daher nicht ausgewertet.

Die bis hierhin diskutierten Ergebnisse zur Entscheidungsfindung der eCPR-Therapie fanden ohne jegliche Intervention des ECLS-Teams statt. Wie in den Kapiteln 2.2 und 2.3 beschrieben, lief die Entscheidungsfindung in zwei Phasen ab. Die grundsätzlichen Kriterien wurden anhand der Übergabe bzw. der Anamnese zum Ereignis eruiert, wobei die finale Entscheidung zur Intervention unter Fortführung der Reanimationsbemühungen und nach Punktion der Leistengefäße getroffen wurde. In Kapitel 3.2 konnte festgestellt werden, dass der pH-Wert (Median 7,2 vs. 7,0) in der Gruppe der Überlebenden signifikant höher ist. Auch dieser schnell evaluierbare Parameter kann zur Entscheidungsfindung herangezogen werden. In einer Multicenterstudie wurde der initiale pH-Wert von Patient*innen mit OHCA, die unter Reanimation in eine Notaufnahme transportiert wurden, gegenüber dem Überleben und dem neurologischen Outcome evaluiert. Shin et al. stellten fest, dass der pH-Wert ein unabhängiger Parameter für beide Endpunkte darstellt. Unter einem pH-Wert von 6,8 überlebten keine Patient*innen mit gutem neurologischem Outcome (CPC 1–2) (72). In kleinerem Rahmen kamen Momiyama et al. mit einer Kohorte von 372 Patient*innen mit OHCA zu gleichem Ergebnis. Je höher der initiale pH ausfiel, desto besser war das neurologische Outcome. Mit einem Cut-off-Wert von 7,05 detektierten sie in ihrem Kollektiv den pH-Wert als unabhängige Variable für das neurologische Outcome (73). In zwei Metaanalysen zu eCPR-Kollektiven wurde der pH-Wert ebenfalls als Prädiktor für das Überleben und einen guten neurologischen Outcome festgestellt (62, 64). Auch in dieser Arbeit konnte über die Regressionsanalyse ein signifikanter Zusammenhang zwischen pH-Wert und Überleben ermittelt werden. Je näher dieser an der physiologischen Norm liegt, desto größer ist die Überlebenschance. Der ermittelte Cut-off-Wert von 7,13 bei einer Sensitivität von 0,889 und einer Spezifität von 0,69 macht den pH-Wert für die klinische Entscheidungsfindung nutzbar.

Neben dem pH-Wert stellte sich auch das initiale Laktat unter den Überlebenden signifikant niedriger dar (Median 95 vs. 143 mg/dl). Werden erneut die beiden Metaanalysen von Debaty et al. und Wang et al. herangezogen, kommen diese zum

Schluss, dass niedrigere Laktatwerte eine bessere Überlebensprognose und besseres neurologisches Outcome vorhersagen (62, 64). Momiyama et al. berechneten mit niedriger Sensitivität und Spezifität einen Cut-off-Wert von 80 mg/dl als prognostischen Faktor für das Outcome (73).

Über die Regressionsanalyse dieser Arbeit ließ sich ebenfalls der signifikante Zusammenhang von Laktat und Überleben ermitteln. Je niedriger das Laktat bei der Aufnahme ausfällt, desto höher ist die Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Cut-off-Wert aus der ROC-Analyse liegt bei 130,5 mg/dl und ist damit signifikant. Dennoch zeigen sowohl die AUC als auch die Sensitivität und Spezifität die niedrigste Vorhersagekraft unter den drei Parametern ‚Zeit Kollaps bis Aufnahme‘, pH und Laktat.

Die Autoren des Konsensuspapiers zur eCPR-Behandlung in Deutschland sind deutlich zurückhaltender, was den Laktatwert als prognostischen Faktor angeht. Es wird konstatiert, dass nicht der einmalig erhobene Laktatwert eine Aussagekraft angibt, sondern vielmehr der Verlauf und damit die Fähigkeit der Laktateliminierung (61). Sie beziehen sich hier auf die Multicenterstudie SOS-Kanto 2012, welche die Laktatclearance von erfolgreich reanimierten Patient*innen mit OHCA untersucht hat. Dabei wurde das initiale Laktat mit dem Laktatwert sechs Stunden nach Aufnahme vermessen. Es wurde festgestellt, dass die Laktatclearance einen unabhängigen Prädiktor für das 30-Tage-Überleben und ein gutes neurologisches Outcome bedeutet (74). Unter dieser Konstellation ist der Laktatwert ggf. besser als Verlaufsparemeter unter Therapie. Slottosch et al. beschrieben die Laktatclearance als wesentliche Größe für das Überleben bei Patient*innen im kardiogenen Schock unter Anwendung von ECLS. Hierbei stellte die Clearance nach 24 h ECMO-Therapie den relevantesten prädiktiven Marker für das Überleben dar (75). Diese beiden wissenschaftlichen Veröffentlichungen lassen den Laktatwert und die Laktatclearance eher als Validierung der Therapie und Entscheidungshilfe in der Fortführung selbiger in das Interessensfeld rücken.

Das Kalium erwies sich als dritter schnell zu bestimmender Blutparameter im Rahmen der Erhebungen ebenfalls als ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen der überlebenden und verstorbenen Patient*innen (Median 4 vs. 4,4 mmol/l). Diesbezüglich ist in der Literatur kein valider Empfehlungsgrad zu finden. Shin et al. zeigen, dass ein initialer Kaliumwert von 2,5 bis 3,5 mmol/l mit einer erhöhten Rate des Überlebens auch unter gutem neurologischem Outcome nach OHCA (72) einhergeht.

Unter den Reviews und Metaanalysen von eCPR-Patient*innen der letzten Jahre wird das Kalium als Vorhersagewert nicht erwähnt (61, 62, 64, 65, 76). Auch in dieser Arbeit muss der erhobene Median als Prädiktor des Outcomes und somit als Entscheidungshilfe der eCPR-Therapie kritisch betrachtet werden. In beiden Gruppen bewegen sich die Parameter im physiologischen Konzentrationsintervall. Auch unter den Verstorbenen wurden keine Patient*innen mit schwerer Hyperkaliämie ($> 6,5$ mmol/l) detektiert. Es lässt sich daher in Frage stellen, ob sich klinische Teams bei normalen bis hochnormalen Kaliumwerten gegen eine eCPR-Therapie aussprechen würden. Trotz einer Signifikanz innerhalb der hier erhobenen Ergebnisse und der Literaturübersicht scheint der Kaliumwert kein relevanter Prädiktor für das Outcome zu sein.

Unter allen weiteren laborchemisch erhobenen und ausgewerteten Parametern stellte der INR einen relevanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar. Unter den Überlebenden war dieser mit 1,5 signifikant niedriger als mit 2 in der Kohorte der Verstorbenen. Auch der INR findet keine Nennung als Prädiktor für das Outcome in den größeren Veröffentlichungen der letzten Jahre (61, 62, 64, 65, 76). Mit der Hypothese einer Koagulopathie nach Kreislaufstillstand beschäftigten sich Kim et al. 2013. Sie erhoben nach Einlieferung von OHCA-Patient*innen den laborchemischen DIC-Score, der zur Detektion einer disseminierten intravasalen Koagulopathie herangezogen wird. Hierzu zählten Thrombozytenzahl, Fibrinogen und D-Dimer-Konzentration sowie die Prothrombinzeit. Es wurde festgestellt, dass ein höherer DIC-Score ein unabhängiger Prädiktor für schlechtes Outcome und frühe innerklinische Mortalität ist (77). Auf diesen Ansatz aufbauend veröffentlichten 2018 Buchtele et al. ein Paper, in dem erhöhte D-Dimere und ein erhöhter DIC-Score als Prädiktoren für ein schlechteres Outcome und ein früheres Mortalitätsrisiko galten (78). Patient*innen mit gerinnungsbeeinflussenden Vorerkrankungen, Dauermedikation oder Akuttherapie (Fibrinolyse) wurden ausgeschlossen.

In dieser Arbeit wurden weder D-Dimere noch die Fibrinogenkonzentration erhoben oder ausgewertet. Auf der Suche nach Entscheidungshilfen für eine eCPR-Behandlung stellt der INR auf Grund seiner Bestimmungsmethode in der versorgenden Klinik keinen handhabbaren Parameter dar. Zum einen beträgt die Bestimmungszeit 30–45 min, zum anderen sind zum Zeitpunkt der Einlieferung nicht zwangsläufig alle Vorerkrankungen und Dauermedikationen bekannt. Des Weiteren wurden im Beobachtungszeitraum

zahlreiche Patient*innen unter Lysetherapie vorgestellt. Die Verwendung des INR als möglichen Parameter zur Entscheidungshilfe für oder gegen eine eCPR-Behandlung erscheint daher ungeeignet.

Im Rahmen dieser Arbeit überlebten 14 % der Patient*innen (n = 18) den Kreislaufstillstand und Einsatz einer eCPR-Therapie, 15 von ihnen (12 %) mit gutem neurologischem Outcome (CPC 1–2).

Äußerst heterogen sind die Angaben zum Outcome in der Literatur. In einer Metaanalyse des ELSO-Registers wurde das Überleben bis zur Krankenhausentlassung aus den Jahren 2003–2014 bei 29 % angegeben (79). Hierbei handelte es sich ausschließlich um innerklinische Patient*innen im intensivmedizinischen Setting. Eine weitere Veröffentlichung explorierte OHCA-Patient*innen aus den Jahren 2010–2016. Hier konnte das Überleben bis zur Krankenhausentlassung bei 27,6 % detektiert werden (80). Beide Metaanalysen beziehen sich auf erwachsene Patient*innen. In keiner wurden Auskünfte über das neurologische Outcome oder das Langzeitüberleben erteilt. Morimura et al. zeigten in einem Review japanischer Literatur aus 2011, dass das Überleben bis zur Entlassung von OHCA-Patient*innen unter dem Einsatz von eCPR bei 26,7 % lag (81). Vereinzelt gab Fallberichte hierunter ein gutes neurologisches Outcome (GOS 5) von 48,2 % an. Wie bereits oben beschrieben, stellten Fagnoul et al. 2014 die Abhängigkeit des Überlebens von IHCA-Patient*innen zum Therapiebeginn fest. Etablierungen 60 min nach Kreislaufstillstand gingen mit einem Überleben bei guter Neurologie (CPC 1–2) von 18 % einher. OHCA-Patient*innen seien bei 15–20 %, insofern die eCPR-Therapie innerhalb von 60 min beginne (66). Das Review von Beyea et al. zeigt ein Überleben von OHCA-Patient*innen ohne relevante neurologische Defizite (ohne nähere Angaben) bei 8,3–41,6 % (82). Ein weiteres Review präsentiert bei 833 OHCA-Patient*innen eine allgemeine Überlebensrate von 22 % und unter guten neurologischen Fähigkeiten (CPC 1–2 oder GOS 4–5) von 13 % (83). Wang et al. stellten ebenfalls IHCA- und OHCA-Patient*innen gegenüber. Das Überleben lag bei 34–41% (IHCA) und 4–36% (OHCA). Mit geringen oder keinen neurologischen Defiziten (CPC 1–2 oder GOS 4–5) überlebten 28–38% (IHCA) und 4–36% (OHCA) (84). Die Multicenterstudie von Dennis et al. zeigte ein Überleben mit CPC 1–2 von 35 % bei einer Kohorte von 37 Patient*innen (85).

In der Zusammenschau scheint sich das Outcome dieser Arbeit im unteren Anteil der internationalen Vergleichsdaten zu verorten. Diese sind jedoch kritisch auf ihre Vergleichbarkeit zu untersuchen. Die Veröffentlichungen beruhen auf zum Teil stark divergierenden Notfallversorgungssystemen. Sowohl im japanischen als auch australischen Bereich werden OHCA-Patient*innen zumeist unter Basisreanimationsbemühungen schnellstmöglich in eine Notaufnahme oder Intensivstation verbracht. Hierbei können deutlich kürzere Versorgungszeiten erzielt werden, die in den meisten aufgeführten Vergleichsdaten nicht angegeben werden. Innerhalb des beobachteten Patient*innenkollektivs lag die Ankunftszeit der OHCA-Patient*innen bei 60 Minuten. Mehr als zwei Drittel aller betrachteter Patient*innen erlitten ihren Kreislaufstillstand außerhalb des Krankenhauses. Besonders im Vergleich beider Gruppen fiel eine signifikant größere Anzahl von OHCA-Patient*innen bei den Verstorbenen auf (71 vs. 44 %). In Anbetracht der signifikant verlängerten Versorgungszeiten bei den Fällen, in denen Patient*innen verstarben, (90 min bis Therapiebeginn) lässt sich schließen, dass im aktuellen rettungsdienstlichen System rund um das Versorgungszentrum diverse Hürden (z. B. Logistik und Verkehr in der Großstadt) diesbezüglich existieren, Patient*innen innerhalb der aktuellen Empfehlungszeit von 60 min (61) der eCPR-Versorgung zuzuführen oder bei diesen das eCPR-Verfahren zu beginnen (55, 67).

Hinsichtlich der Versorgungszeiten innerhalb des in der Arbeit betrachteten Zeitintervalls wurde eine Regressionsanalyse der Kanülierungszeiten durchgeführt. Wie im Streudiagramm 1 und der zugehörigen Tabelle 6 zu sehen, war ein signifikanter Zusammenhang zwischen Aufnahmedatum und Kanülierungsdauer zu verzeichnen. Konkret lässt sich hieraus entnehmen, dass mit voranschreitender Beobachtungszeit die Dauer der eCPR-Etablierung abnimmt. Dies kann als möglicher Trainingseffekt der versorgenden Teams gewertet werden. Da, wie bereits mannigfaltig in den vorherigen Abschnitten beschrieben, die Zeit von Kreislaufkollaps bis Beginn der eCPR einen der relevantesten Aspekte für das Überleben mit gutem neurologischem Outcome darstellt, ist aus dem Trainingseffekt zu entnehmen, dass die eCPR-Therapie von mehrjährig erfahrenen Zentren durchgeführt werden sollte. Im Konsensuspapier von Michels et al. und den Interimsleitlinien der ELSO wird Gleiches gefordert (61, 67). Eine an 365 Tagen im Jahr existierende 24-h-Bereitstellung wird hier als Voraussetzung angesehen. Eindrücklich ist die Darstellung der Ankunftszeiten nach Kreislaufstillstand über den Beobachtungszeitraum. Diagramm 2 sowie Tabelle 7 der zugehörigen

Regressionsanalyse zeigen, dass sich dieses Zeitintervall über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant veränderte. Dies lässt mehrere Interpretationsmöglichkeiten zu. Zum einen könnten durch regional-infrastrukturelle Gegebenheiten keine reduzierten Transportzeiten (speziell der OHCA-Patient*innen) erreicht werden. Zum anderen ist es möglich, dass die Identifikation der Patient*innenklientel als mögliche eCPR-Kandidaten oder die präklinische Entscheidung zum Transport durch die versorgenden Teams zeitverzögert stattfindet. Auch in der Literatur stellt sich die Frage, wann der richtige Zeitpunkt für eine eCPR-Therapie ist. Eine Multicenterstudie von Reynolds et al. zeigt, dass mehr als 75 % aller Patient*innen mit gutem neurologischem Outcome binnen 15 min einen ROSC erlangten (86). Es wird empfohlen, bereits in einer frühen Phase der Reanimation an erweiterte Versorgungsmöglichkeiten zu denken. In einer späteren Arbeit führen Reynolds et al. an, dass Patient*innen mit 30–40 min konservativen Reanimationsbemühungen zum Großteil mit gutem neurologischem Outcome aus dem Krankenhaus entlassen werden können. Voraussetzungen hierfür seien ein beobachteter Kreislaufstillstand, Laienreanimation und schockbare Rhythmen in der ersten Analyse (87). In beiden Arbeiten wurden ausschließlich Patient*innen mit außerklinischem Kreislaufstillstand betrachtet. 2016 zeigten Goto et al., dass über 99 % der Patient*innen mit OHCA und präklinischem ROSC ein gutes neurologisches Outcome aufweisen, insofern diese maximal 35 min Reanimationszeit und einen initial schockbaren Rhythmus oder eine pulslose elektrische Aktivität erlitten (88). Abschließend lassen sich die Gründe für das lange Intervall von Kreislaufstillstand bis Ankunft auf der Intensivstation innerhalb dieser Arbeit nicht beantworten und können Forschungsinhalt für weitere Erhebungen sein. In Anbetracht der weiten Spanne von Überleben und neurologischem Outcome entsteht die Frage, ob das eCPR-Verfahren einen Vorteil gegenüber der konventionellen Reanimation (cCPR) birgt. Unter cCPR werden die Versorgungsmaßnahmen, die in Kapitel 1.3 beschrieben wurden, verstanden. In sechs Metaanalysen des Veröffentlichungszeitraums 2016–2019, welche die beiden Verfahren zu diesen Endpunkten verglichen, lässt sich eine Tendenz feststellen. Vier von ihnen konnten eine verbesserte Überlebensrate und ein besseres neurologisches Outcome bei der Entlassung oder nach mehr als drei Monaten nach dem Ereignis unter eCPR-Therapie darstellen (89-92). Eine weitere kam zum gleichen Ergebnis ohne Angabe der Messzeitpunkte, jedoch mit der zusätzlichen Aussage, dass eine kurze Anschlusszeit das Outcome in beiden Bereichen verbessert (93). In der sechsten Analyse wurden

ausschließlich Patient*innen mit kardialer Genese des Kreislaufstillstandes untersucht und gemeinsam mit den Ergebnissen von Chen et al. konnte ein Vorteil für Patient*innen mit IHCA ermittelt werden (90, 94). Im Gegensatz hierzu kamen Kim et al. sowie Wang et al. zu dem Schluss, dass besonders Patient*innen mit OHCA von der eCPR-Strategie profitierten (90, 91). Innerhalb des beobachteten Patient*innenkollektivs wurde bei 67 (53 %) eine interventionsbedürftige Koronarstenose diagnostiziert. Es lässt sich jedoch bei oftmals unbekannter Anamnese und dem Fehlen eines EKGs bei abwesendem Spontankreislauf kein unmittelbares Korrelat von KHK und Kreislaufstillstand herstellen.

Unter den bis dato lediglich kollektivvergleichenden Veröffentlichungen konnten Yannopoulos et al. 2020 die erste randomisierte Studie präsentieren, die cCPR mit eCPR verglich. In einer kleinen Gruppe von 30 Patient*innen, die zu beiden Versorgungsstrategien in gleichen Teilen eingruppiert wurden, überlebten unter eCPR Anwendung 43 % vs. 7 % der Patient*innen unter cCPR bis zur Krankenhausentlassung (58). Es wurden ausschließlich Patient*innen mit OHCA und initial schockbarem Rhythmus eingeschlossen, die binnen drei Schockabgaben keinen ROSC etablieren konnten. Die Ergebnisse dieser Arbeit sind unter der geringen Patient*innenzahl hinsichtlich ihrer Generalisierbarkeit kritisch zu betrachten.

Innerhalb des beobachteten Patient*innenkollektivs fällt das mediane Alter von 52 Jahren trotz Abwesenheit einer Altersobergrenze als Einschlusskriterium auf. Hierunter lässt sich die Vermutung eines Selektion-Bias auf Seiten der präklinisch als auch innerklinisch versorgenden Teams stellen. Die über den Beobachtungszeitraum veröffentlichte Literatur diskutiert das Alter als Ein- bzw. Ausschlusskriterium. Goto et al. stellten in einer Singlecenterstudie mit 144 OHCA-Patient*innen fest, dass ein Alter von über 70 Jahren signifikant mit einer geringeren Überlebensrate und einem schlechterem neurologischem Outcome einherginge (95). Eine häufig gewählte Altersgrenze bestünde laut Hutin et al. in einer ‚Best Practice‘-Veröffentlichung bei 75 Jahren (96). Die ELSO gibt in einer eCPR-Leitlinie eine Altersempfehlung von unter 70 Jahren an (67). In dem Konsensuspapier von Michels et al. wird eine Altersgrenze von 75 Jahren konstatiert, allerdings mit dem Zusatz der Gebrechlichkeit als Indikator in der Entscheidungsfindung (61). Dieser Zusatz der ‚Frailty‘ wird der gängigen klinischen Praxis in der Evaluation der Alltagsbewältigung und der damit einhergehenden Einschätzung in die Rückkehr eines selbstbestimmten Lebens gerecht. Das Alter als

alleinigen Marker für die Fähigkeit der Alltagsbewältigung zu nutzen, scheint ethisch schwer vertretbar. Ein Selektion-Bias durch die versorgenden Teams lässt sich im Rahmen dieser klinischen Evaluation der individuellen Patient*innen nicht ausschließen. Eine ELSO-Register-Studie aus den Jahren 2010–2016 beschreibt ein Altersmedian von 52 Jahren für Patient*innen mit OHCA, die mittels eCPR-Therapie versorgt wurden (97).

Hinsichtlich der Frage nach Prognoseeinschätzungen vor einer ECLS-Therapie existieren mehrere Scores, die klinischen Teams eine Hilfestellung in der Entscheidungsfindung geben können. Hierzu zählt der SAVE-Score (survival-after-veno-arterial-ECMO), der 2015 von Schmidt et al. im Rahmen einer Registerdatenanalyse der ELSO für Patient*innen im refraktären kardiogenen Schock entwickelt wurde (98). Er impliziert Evaluationsaspekte wie Alter, Gewicht, Diagnose (kardial oder sonstige), Pulsdruck, diastolischer Blutdruck, Pre-ECMO-Kreislaufstillstand, Beatmungstunden, Beatmungsspitzen drücke, akutes oder chronisches Nierenversagen, Serumbikarbonat und andere Organversagen. Nach Evaluation von zwölf Items können Patient*innen in fünf Risikogruppen eingeteilt werden und hierüber kann eine Prognose über die Überlebenschancen bis zur Klinikentlassung getroffen werden. In der Erarbeitung des SAVE-Scores wurden alle Patient*innen, welche die Initiation der VA-ECMO-Therapie unter kardiopulmonaler Reanimation erfahren hatten, ausgeschlossen. Aus diesem Grund ist der SAVE-Score für eCPR-Patient*innen, explizit auch für das Kollektiv dieser Arbeit, nicht anwendbar. Des Weiteren existiert der HOPE-Score (hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support). Pasquier et al. veröffentlichten 2018 unter Einschluss von 286 Patient*innen, die einen Kreislaufstillstand unter Hypothermiebedingungen erlitten hatten, ein Prognosetool zur Vorhersage der Überlebenschancen (99). Dieser Score impliziert Alter, Geschlecht, Körperkerntemperatur bei Ankunft, Kaliumkonzentration im Serum, Mechanismus der Kühlung sowie die Dauer der Reanimation. 2021 wurde dieser Score über externe Daten validiert und dessen Nutzbarkeit besonders in extremer Hypothermie bestätigt (100). Ebenso validiert für Hypothermiepatient*innen mit Kreislaufstillstand existiert der ICE-Score (International accidental hypothermia extracorporeal life support Collaboration). Über diesen wurden vier Aspekte für die Überlebensprognose mit gutem neurologischem Outcome detektiert: Geschlecht, Kaliumkonzentration im Serum, stattgehabte Asphyxie und die

Erwärmungsrate (101). Beide Scores stellen für diese spezielle Patient*innenklientel eine praktikable Möglichkeit zur Entscheidungsfindung und Perspektivenprognose dar. Für das in dieser Arbeit betrachtete Kollektiv waren sie allerdings noch nicht nutzbar, da die Publikationen nach der Datenaufnahme stattfanden.

Wie bereits in Kapitel 1.4. beschrieben, verstirbt ein Großteil der Patient*innen mit ROSC nach Kreislaufstillstand an sekundären Folgen, etwa an dem Postreanimationssyndrom. Einer Übersichtsarbeit von Jozwiak et al. zufolge besteht der Post-Reanimations-Schock pathophysiologisch aus fünf Komponenten (102):

1. Myokardiale Dysfunktion
2. Vasoplegie
3. Hypovolämie
4. Splanchnikusdysfunktion und Endotoxämie
5. Hormonelle Dysfunktion

Die inflammatorische Antwort auf eine den gesamten Körper betreffende Ischämie mit anschließender Reperfusion ist bereits seit Langem bekannt. Die Neutrophilen-Endothelium-Interaktion trägt besonders zur Vasoplegie bei (37). Diese wird durch die massive Cytokinausschüttung unterhalten (36, 103). Die Hypovolämie bestünde nach Jozwiak et al. zum einen relativ durch Vasoplegie als auch absolut durch das Capillary-Leak-Syndrom. Besonders ausgeprägt sei dies bei langen Reanimationszeiten und unter einer ECLS-Therapie. Therapieansätze für dieses Krankheitsbild sind die Gabe von Vasopressoren, Inotropika, Bluttransfusionen und Volumensubstitution.

In dieser Arbeit wurde das Volumenmanagement innerhalb der ersten 24 h betrachtet, um dieses als potenziellen Surrogatparameter für die Schwere des Postreanimationssyndrom zu verorten. Innerhalb der Outcomevergleichsgruppen fällt auf, dass den Verstorbenen mehr Erythrozytenkonzentrate, Fresh frozen Plasma und kristalloide Infusionslösungen verabreicht werden mussten. Signifikant hierbei waren lediglich die EK-Gaben. Eine Kausalkette von erhöhter Volumenbedürftigkeit bei ausgeprägtem Postreanimationssyndrom und daraus folgendem Schluss der verschlechterten Überlebenschancen lässt sich auf Grund dieser Daten jedoch nicht valide schließen. Das schwere Capillary-Leak-Syndrom, das sich auch in anderen Arbeiten bei ECLS-Patient*innen nach Reanimation zeigte (104), ist mutmaßlich ursächlich für die (primär abdominalen) Kompartmentsyndrome und

inadäquaten Blutflüsse, die bei zahlreichen Patient*innen zum frühen Versterben führte (siehe Abbildung 5).

Im Gruppenvergleich nach Ort des Kreislaufstillstandes zeigt sich, dass OHCA-Patient*innen bei deutlich längeren konservativen Reanimationszeiten auch signifikant mehr Volumen und Fresh frozen Plasma in den ersten 24 h erhielten. Trotz diesem Korrelat trat keine höhere Sterblichkeit in den ersten 24 h auf (OHCA 41 % vs. IHCA 54 % n. s.). In der Gesamtbetrachtung lässt sich aus diesen Daten keine klare Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Einbeziehen des Volumen- bzw. Transfusionsbedarfs innerhalb der ersten 24 h formulieren.

Werden die Ergebnisse dieser Arbeit und der literarische Überblick zusammengefasst, lassen sich gemäß der in Kapitel 1.6 formulierten Fragestellungen wesentliche Parameter zu Entscheidungshilfen und Voraussagen über das Outcome festhalten. In Anbetracht der kritischen Auseinandersetzung mit den erzeugten Daten und der existenten Literatur stellt das zeitliche Intervall von Kreislaufstillstand bis eCPR den wohl fundamentalsten Parameter in der Prognose des Outcomes dar. Insofern es möglich ist, dass Patient*innen binnen 60 min einer solchen Therapie zugeführt werden können, ist mit einem deutlich besseren Outcome zu rechnen. Da die OHCA-Patient*innen in dieser Arbeit mit einer signifikant längeren Versorgungszeit bis eCPR auffallen, sollte einer der zukünftigen Ansätze darin bestehen, dieses Intervall zu reduzieren. Der Nachweis dessen, dass die Kanülierungsdauer über den Beobachtungszeitraum im Rahmen eines möglichen Trainingseffektes reduziert werden konnte, jedoch die präklinische Versorgungszeit gleich blieb, ist Grund dafür, diese in den Interessensfokus zu rücken. Es sollte zudem evaluiert werden, weshalb OHCA-Patient*innen nicht früher in das eCPR-Zentrum transportiert werden können. Schulungen der präklinischen Teams, flächendeckendere eCPR-Zentren oder sogar die präklinische eCPR-Versorgung könnten Maßnahmen zur Zeitreduktion sein. Lamhaut et al. konnten eine hochsignifikante Reduktion der Low-Flow-Time durch die Implementierung eines Systems zur prähospitalen Anlage eines eCPR-Verfahrens aufzeigen (105). Dieser Versorgungsstruktur ging eine Sicherheitsvalidierung für Team und Patient*innen voraus, in der festgestellt wurde, dass die prähospitalen Anwendung einer vaECMO durch Intensivmediziner*innen und Rettungsfachpersonal umsetzbar ist (59). Dies könnte auch in Zukunft für die regionale Versorgungsstruktur rund um das eCPR-Zentrum eine Option sein.

Es lässt sich konstatieren, dass sich die gewählten Einschlusskriterien in der diskutierten Literatur vergleichbar widerspiegeln und nach aktuellen Veröffentlichungen von Leitlinien und Konsensuspapieren um das Alter von beispielsweise 70 Jahren und bestehender Gebrechlichkeit (Frailty) erweitert werden dürfen (55, 61, 67). Zusätzlich stützen die Ergebnisse dieser Arbeit die wissenschaftlichen Veröffentlichungen, die nach dem Beobachtungsintervall entstanden sind, deutlich in dem Aspekt, das Low-Flow-Intervall unter 60 min zu halten. Hieraus kann die Indikation gestellt werden, dass Patient*innen, die binnen dieses Intervalls nicht einer eCPR-Therapie unterzogen werden können, hiervon ausgeschlossen werden sollten.

Des Weiteren gilt es zu evaluieren, weshalb die Versorgungszeiten vor Ankunft im eCPR-Zentrum gleichbleibend hoch sind. Hier könnte beispielsweise eine Nachschulung der präklinischen Teams in der Erkennung von eCPR-Kandidaten notwendig sein. Bei langen Transportzeiten ist möglicherweise eine strategische Standortverteilung von eCPR-Zentren mit 24/7-Bereitschaft eine denkbare Empfehlung. Es existiert eine eingeschränkte Datenlage zur Voraussagefähigkeit des Outcomes durch das $etCO_2$ bei innerklinischer Ankunft. Da es ein leicht und sofort zu bestimmender Parameter ist, kann in Betracht gezogen werden, diesen künftig routinemäßig mitzubestimmen.

Kalium und Laktat bei der Aufnahme stellen keine validen, in der klinischen Praxis nutzbaren Parameter für die Outcomevorhersage dar. Nach Implementierung der eCPR-Therapie könnten jedoch die Laktatclearance und der DIC-Score mögliche Verlaufparameter über einen erfolgreichen Ausgang der Therapie sein. Beide könnten in zukünftigen Forschungsprojekten bearbeitet werden. Der initiale pH-Wert ließe sich in den Gesamtkontext als Entscheidungshilfe einschließen, könnte jedoch alleinstehend keine Indikation oder Kontraindikation bieten.

Der Volumenbedarf in den ersten 24 h als Surrogatparameter für die Schwere des Postreanimationssyndroms gilt auf Grund der Ergebnisse dieser Arbeit nicht als valider Parameter für die Vorhersage des Outcomes.

Es existieren keine prognostischen Scores für die betrachtete Patient*innenklientel.

4.2 Diskussion der Methodik

Alle in dieser Arbeit untersuchten Patient*innen waren Teil des konzeptionierten eCPR-Programms der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und internistischer Intensivmedizin der Charité. Diese wurden entlang der Einschlusskriterien aus Kapitel 2.1.2 der Jahre 2014–2017 extrahiert. Es handelt sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie. In Hinblick auf den Vergleich der Daten und Patient*innenanzahl mit nationalen und internationalen Publikationen konnten wesentliche Erkenntnisse gewonnen werden. Es wurde gezeigt, dass durch trainiertes Personal und einen standardisierten Handlungsablauf die Versorgung von Patient*innen mit refraktärem Kreislaufstillstand mittels einer extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation sicher und erfolgreich durchgeführt werden kann. Innerhalb des Zentrums wurde bereits vor Einführung des eCPR-Programms ein Standard für die Postreanimationsversorgung etabliert, der für alle Patient*innen in dieser Arbeit ebenso angewandt wurde. Es ist nicht auszuschließen, dass nach Etablierung des eCPR-Programms die zunehmende Erfahrung über die Zeit zumindest zu einem Teil das Outcome der Patient*innen beeinflussen konnte.

Für die Erhebung von Basischarakteristika stellten sich die Übergabeprotokolle der präklinischen Teams als äußerst heterogen in der Ausführlichkeit dar. So existieren möglicherweise neben den in dieser Arbeit diskutierten relevanten Parametern weitere, die nicht evaluiert werden konnten.

Im Vergleich zu einigen anderen Veröffentlichungen wurde in dieser Arbeit ein heterogenes Feld von Patient*innen betrachtet. Neben dem Ort des Kreislaufstillstandes (IHCA und OHCA) und dem ersten Herzrhythmus waren es auch heterogene Reanimationsursachen. Hierbei wird die Möglichkeit eingeschränkt Subgruppen mit einem hypothetisch besseren Outcome zu detektieren.

Über die Einschlusskriterien hinausgehende Parameter der präklinischen Versorgungsqualität, beispielsweise eine leitliniengerechte Therapie, wurden innerhalb dieser Arbeit nicht berücksichtigt, hatten jedoch möglicherweise einen relevanten Einfluss auf das Outcome der Patient*innen.

4.3 Fazit und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden auf der Grundlage eines heterogenen Patient*innenkollektivs zusammengetragen. In dieser Größenordnung stellen sie die erste Erhebung von inner- und außerklinischen Patient*innen mit Kreislaufstillstand und die daran beteiligten Versorgungssysteme in Deutschland dar. Die Einschlusskriterien wurden unter Verwendung der bisherigen, geringen Evidenzlage ausgewählt. Wie in Kapitel 4.1 ausführlich diskutiert, konnten Variablen detektiert werden, die eine Vorhersage über das Outcome zulassen und daher als Entscheidungshilfen herangezogen werden können. Hier sei nochmals kritisch auf die kleine Zahl der überlebenden Patient*innen hingewiesen. Um diese Variablen in Zukunft mit mehr Evidenz zu belegen, bedarf es großer Register, die über die ELSO geführt werden könnten und mehr Parameter beinhalten als die aktuell existenten. Da sich die Zeit als relevantester Aspekt hinsichtlich des Outcomes der Patient*innen erweist, sollten besonders für die präklinisch versorgenden Teams Weiterbildungen etabliert werden. Diese sollten die Identifikation von Patient*innen, die von einer eCPR-Behandlung profitieren würden, beinhalten. Alternativ sollte außerdem die Möglichkeit der prähospitalen eCPR-Therapie überdacht werden, um Versorgungszeiten zu reduzieren. Aus Ermangelung an Evidenz sind randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) nötig, die einen Überlebens- und neurologischen Outcomevorteil gegenüber konventioneller Reanimationsbemühungen untersuchen. Die angekündigten Trials „The Hyperinvasive Approach in Cardiac Arrest“ (NCT01511666) und „The Early Initiation of Extracorporeal Life Support in Refractory OHCA“ (NCT03101787) lassen auf fundierte Ergebnisse hoffen.

5. Literaturverzeichnis

1. Berdowski J, Berg RA, Tijssen JG, Koster RW. Global incidences of out-of-hospital cardiac arrest and survival rates: Systematic review of 67 prospective studies. *Resuscitation*. 2010;81(11):1479-87.
2. Spaite DW, Bobrow BJ, Stolz U, Berg RA, Sanders AB, Kern KB, Chikani V, Humble W, Mullins T, Stapczynski JS, Ewy GA, Arizona Cardiac Receiving Center C.

- Statewide regionalization of postarrest care for out-of-hospital cardiac arrest: association with survival and neurologic outcome. *Ann Emerg Med.* 2014;64(5):496-506 e1.
3. Grasner JT, Lefering R, Koster RW, Masterson S, Bottiger BW, Herlitz J, Wnent J, Tjelmeland IB, Ortiz FR, Maurer H, Baubin M, Mols P, Hadzibegovic I, Ioannides M, Skulec R, Wissenberg M, Salo A, Hubert H, Nikolaou NI, Loczi G, Svavarsdottir H, Semeraro F, Wright PJ, Clarens C, Pijls R, Cebula G, Correia VG, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Stromsoe A, Burkart R, Perkins GD, Bossaert LL, EuReCa ONEC. EuReCa ONE-27 Nations, ONE Europe, ONE Registry: A prospective one month analysis of out-of-hospital cardiac arrest outcomes in 27 countries in Europe. *Resuscitation.* 2016;105:188-95.
 4. Grasner JT, Bossaert L. Epidemiology and management of cardiac arrest: what registries are revealing. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2013;27(3):293-306.
 5. Pell JP, Sirel JM, Marsden AK, Ford I, Walker NL, Cobbe SM. Presentation, management, and outcome of out of hospital cardiopulmonary arrest: comparison by underlying aetiology. *Heart.* 2003;89(8):839-42.
 6. Herold. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2013. 298 p.
 7. Herold. *Innere Medizin.* Köln: Gerd Herold; 2013. 239 p.
 8. Nikolaou NI, Arntz HR, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, Initial management of acute coronary syndromes section C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015 Section 8. Initial management of acute coronary syndromes. *Resuscitation.* 2015;95:264-77.
 9. G.D. Perkins AJH, R.W. Koster, M. Castrén, M.A. Smyth,, T. Olasveengen KGM, V. Raffay, J.-T. Gräsner, V. Wenzel,, G. Ristagno JS. Basismaßnahmen zur Wiederbelebung Erwachsener und Verwendung automatisierter externer Defibrillatoren. *Notfall- und Rettungsmedizin.* 2015;1047:750-1.
 10. Moule P. Checking the carotid pulse: diagnostic accuracy in students of the healthcare professions. *Resuscitation.* 2000;44(3):195-201.
 11. Bahr J, Klingler H, Panzer W, Rode H, Kettler D. Skills of lay people in checking the carotid pulse. *Resuscitation.* 1997;35(1):23-6.
 12. Olasveengen TM, Semeraro F, Ristagno G, Castren M, Handley A, Kuzovlev A, Monsieurs KG, Raffay V, Smyth M, Soar J, Svavarsdottir H, Perkins GD. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Basic Life Support. *Resuscitation.* 2021;161:98-114.

13. Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Swedish Cardiac Arrest R. Factors modifying the effect of bystander cardiopulmonary resuscitation on survival in out-of-hospital cardiac arrest patients in Sweden. *Eur Heart J*. 2001;22(6):511-9.
14. Weisfeldt ML, Sitlani CM, Ornato JP, Rea T, Aufderheide TP, Davis D, Dreyer J, Hess EP, Jui J, Maloney J, Sopko G, Powell J, Nichol G, Morrison LJ, Investigators ROC. Survival after application of automatic external defibrillators before arrival of the emergency medical system: evaluation in the resuscitation outcomes consortium population of 21 million. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(16):1713-20.
15. Berdowski J, Blom MT, Bardai A, Tan HL, Tijssen JG, Koster RW. Impact of onsite or dispatched automated external defibrillator use on survival after out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation*. 2011;124(20):2225-32.
16. Morrison LJ, Henry RM, Ku V, Nolan JP, Morley P, Deakin CD. Single-shock defibrillation success in adult cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation*. 2013;84(11):1480-6.
17. Koster RW, Walker RG, Chapman FW. Recurrent ventricular fibrillation during advanced life support care of patients with prehospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2008;78(3):252-7.
18. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. [Adult advanced life support]. *Notf Rett Med*. 2021:419.
19. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. [Adult advanced life support]. *Notf Rett Med*. 2021:429.
20. Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, Hallstrom AP, Murray WA, Olsufka M, Walsh T. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1999;341(12):871-8.
21. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. [Adult advanced life support]. *Notf Rett Med*. 2021:429-30.
22. Kudenchuk PJ, Brown SP, Daya M, Rea T, Nichol G, Morrison LJ, Leroux B, Vaillancourt C, Wittwer L, Callaway CW, Christenson J, Egan D, Ornato JP, Weisfeldt ML, Stiell IG, Idris AH, Aufderheide TP, Dunford JV, Colella MR, Vilke GM, Brienza AM, Desvigne-Nickens P, Gray PC, Gray R, Seals N, Straight R, Dorian P, Resuscitation

Outcomes Consortium I. Amiodarone, Lidocaine, or Placebo in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2016;374(18):1711-22.

23. Soar J, Perkins GD, Maconochie I, Bottiger BW, Deakin CD, Sandroni C, Olasveengen TM, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Bossaert L, Monsieurs KG, Nolan JP, European Resuscitation C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2018 Update - Antiarrhythmic drugs for cardiac arrest. *Resuscitation*. 2019;134:99-103.
24. Lott C, Truhlar A, Alfonzo A, Barelli A, Gonzalez-Salvado V, Hinkelbein J, Nolan JP, Paal P, Perkins GD, Thies KC, Yeung J, Zideman DA, Soar J, Collaborators ERCSCWG. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2021;161:152-219.
25. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:126.
26. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:125.
27. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:131.
28. Sell RE, Sarno R, Lawrence B, Castillo EM, Fisher R, Brainard C, Dunford JV, Davis DP. Minimizing pre- and post-defibrillation pauses increases the likelihood of return of spontaneous circulation (ROSC). *Resuscitation*. 2010;81(7):822-5.
29. Vaillancourt C, Everson-Stewart S, Christenson J, Andrusiek D, Powell J, Nichol G, Cheskes S, Aufderheide TP, Berg R, Stiell IG, Resuscitation Outcomes Consortium I. The impact of increased chest compression fraction on return of spontaneous circulation for out-of-hospital cardiac arrest patients not in ventricular fibrillation. *Resuscitation*. 2011;82(12):1501-7.
30. Schneider A, Albertsmeier M, Bottiger BW, Teschendorf P. [Post-resuscitation syndrome. Role of inflammation after cardiac arrest]. *Anaesthesist*. 2012;61(5):424-36.
31. Negovsky VA. The second step in resuscitation--the treatment of the 'post-resuscitation disease'. *Resuscitation*. 1972;1(1):1-7.
32. Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, Aibiki M, Berg RA, Bottiger BW, Callaway C, Clark RS, Geocadin RG, Jauch EC, Kern KB, Laurent I, Longstreth WT, Merchant RM,

- Morley P, Morrison LJ, Nadkarni V, Peberdy MA, Rivers EP, Rodriguez-Nunez A, Sellke FW, Spaulding C, Sunde K, Hoek TV. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication. A Scientific Statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke. *Resuscitation*. 2008;79(3):350-79.
33. Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation: biology and clinical implications. *Intensive Care Med*. 2001;27(1):19-31.
34. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and nonlethal postoperative organ failure. *Crit Care Med*. 1988;16(11):1117-20.
35. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Role of oxygen debt in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. *Chest*. 1992;102(1):208-15.
36. Adrie C, Laurent I, Monchi M, Cariou A, Dhainaou JF, Spaulding C. Postresuscitation disease after cardiac arrest: a sepsis-like syndrome? *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(3):208-12.
37. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Out-of-hospital cardiac arrest increases soluble vascular endothelial adhesion molecules and neutrophil elastase associated with endothelial injury. *Intensive Care Med*. 2000;26(1):38-44.
38. Bottiger BW, Motsch J, Braun V, Martin E, Kirschfink M. Marked activation of complement and leukocytes and an increase in the concentrations of soluble endothelial adhesion molecules during cardiopulmonary resuscitation and early reperfusion after cardiac arrest in humans. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2473-80.
39. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med*. 2003;348(8):727-34.
40. Kim JJ, Lim YS, Shin JH, Yang HJ, Kim JK, Hyun SY, Rhoo I, Hwang SY, Lee G. Relative adrenal insufficiency after cardiac arrest: impact on postresuscitation disease outcome. *Am J Emerg Med*. 2006;24(6):684-8.
41. Kim JJ, Hyun SY, Hwang SY, Jung YB, Shin JH, Lim YS, Cho JS, Yang HJ, Lee G. Hormonal responses upon return of spontaneous circulation after cardiac arrest: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2011;15(1):R53.

42. Hekimian G, Baugnon T, Thuong M, Monchi M, Dabbane H, Jaby D, Rhaoui A, Laurent I, Moret G, Fraisse F, Adrie C. Cortisol levels and adrenal reserve after successful cardiac arrest resuscitation. *Shock*. 2004;22(2):116-9.
43. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology*. 1991;128(1):623-9.
44. Xie A, Phan K, Tsai YC, Yan TD, Forrest P. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):637-45.
45. Jung C, Franz M, Figulla HR, Sonntag S, Hug M, Mudra H, Bauerschmitt R, Kleber FX, Feindt P, Mehlhorn U, Vahl C, Bruns HJ, Ferrari M. Percutaneous extracorporeal life support in patients with circulatory failure: results of the German Lifebridge Registry. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(2):93-7.
46. Dunne B, Christou E, Duff O, Merry C. Extracorporeal-assisted rewarming in the management of accidental deep hypothermic cardiac arrest: a systematic review of the literature. *Heart Lung Circ*. 2014;23(11):1029-35.
47. Masson R, Colas V, Parienti JJ, Lehoux P, Massetti M, Charbonneau P, Saulnier F, Daubin C. A comparison of survival with and without extracorporeal life support treatment for severe poisoning due to drug intoxication. *Resuscitation*. 2012;83(11):1413-7.
48. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engstrom AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, de Mol B, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1922-34.
49. Rouse N, Robin E, Juthier F, Hysi I, Banfi C, Al Ibrahim M, Coadou H, Goldstein P, Wiel E, Vincentelli A. Extracorporeal Life Support in Out-of-Hospital Refractory Cardiac Arrest. *Artif Organs*. 2016;40(9):904-9.
50. Pozzi M, Koffel C, Armoiry X, Pavlakovic I, Neidecker J, Prieur C, Bonnefoy E, Robin J, Obadia JF. Extracorporeal life support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: Should we still fight for? A single-centre, 5-year experience. *Int J Cardiol*. 2016;204:70-6.
51. Choi DS, Kim T, Ro YS, Ahn KO, Lee EJ, Hwang SS, Song SW, Song KJ, Shin SD. Extracorporeal life support and survival after out-of-hospital cardiac arrest in a

nationwide registry: A propensity score-matched analysis. *Resuscitation*. 2016;99:26-32.

52. Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Nara S, Hase M, Tahara Y, Atsumi T, Group S-JS. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation*. 2014;85(6):762-8.

53. Jouffroy R, Lamhaut L, Guyard A, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagrón C, Bourgoïn W, Orsini JP, An K, Jouven X, Spaulding C, Carli P. 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.

54. Leick J, Liebetrau C, Szardien S, Fischer-Rasokat U, Willmer M, van Linden A, Blumenstein J, Nef H, Rolf A, Arlt M, Walther T, Hamm C, Mollmann H. Door-to-implantation time of extracorporeal life support systems predicts mortality in patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Res Cardiol*. 2013;102(9):661-9.

55. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:135.

56. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, Olasveengen TM, Singletary EM, Greif R, Aickin R, Bhanji F, Donnino MW, Mancini ME, Wyllie JP, Zideman D, Andersen LW, Atkins DL, Aziz K, Bendall J, Berg KM, Berry DC, Bigham BL, Bingham R, Couto TB, Bottiger BW, Borra V, Bray JE, Breckwoldt J, Brooks SC, Buick J, Callaway CW, Carlson JN, Cassan P, Castren M, Chang WT, Charlton NP, Cheng A, Chung SP, Considine J, Couper K, Dainty KN, Dawson JA, de Almeida MF, de Caen AR, Deakin CD, Drennan IR, Duff JP, Epstein JL, Escalante R, Gazmuri RJ, Gilfoyle E, Granfeldt A, Guerguerian AM, Guinsburg R, Hatanaka T, Holmberg MJ, Hood N, Hosono S, Hsieh MJ, Isayama T, Iwami T, Jensen JL, Kapadia V, Kim HS, Kleinman ME, Kudenchuk PJ, Lang E, Lavonas E, Liley H, Lim SH, Lockey A, Lofgren B, Ma MH, Markenson D, Meaney PA, Meyran D, Mildenhall L, Monsieurs KG, Montgomery W, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, Nation K, Neumar RW, Ng KC, Nicholson T, Nikolaou N, Nishiyama C, Nuthall G, Ohshimo S, Okamoto D, O'Neil B, Yong-Kwang Ong G, Paiva EF, Parr M, Pellegrino JL, Perkins GD, Perlman J, Rabi Y, Reis A, Reynolds JC, Ristagno G, Roehr CC, Sakamoto T, Sandroni C, Schexnayder SM, Scholefield BR, Shimizu N, Skrifvars MB, Smyth MA, Stanton D, Swain J, Szyld E, Tijssen J, Travers A,

Trevisanuto D, Vaillancourt C, Van de Voorde P, Velaphi S, Wang TL, Weiner G, Welsford M, Woodin JA, Yeung J, Nolan JP, Hazinski MF. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations: Summary From the Basic Life Support; Advanced Life Support; Pediatric Life Support; Neonatal Life Support; Education, Implementation, and Teams; and First Aid Task Forces. *Circulation*. 2019;140(24):e826-e80.

57. Soar J, Maconochie I, Wyckoff MH, Olasveengen TM, Singletary EM, Greif R, Aickin R, Bhanji F, Donnino MW, Mancini ME, Wyllie JP, Zideman D, Andersen LW, Atkins DL, Aziz K, Bendall J, Berg KM, Berry DC, Bigham BL, Bingham R, Couto TB, Bottiger BW, Borra V, Bray JE, Breckwoldt J, Brooks SC, Buick J, Callaway CW, Carlson JN, Cassan P, Castren M, Chang WT, Charlton NP, Cheng A, Chung SP, Considine J, Couper K, Dainty KN, Dawson JA, de Almeida MF, de Caen AR, Deakin CD, Drennan IR, Duff JP, Epstein JL, Escalante R, Gazmuri RJ, Gilfoyle E, Granfeldt A, Guerguerian AM, Guinsburg R, Hatanaka T, Holmberg MJ, Hood N, Hosono S, Hsieh MJ, Isayama T, Iwami T, Jensen JL, Kapadia V, Kim HS, Kleinman ME, Kudenchuk PJ, Lang E, Lavonas E, Liley H, Lim SH, Lockey A, Lofgren B, Ma MH, Markenson D, Meaney PA, Meyran D, Mildenhall L, Monsieurs KG, Montgomery W, Morley PT, Morrison LJ, Nadkarni VM, Nation K, Neumar RW, Ng KC, Nicholson T, Nikolaou N, Nishiyama C, Nuthall G, Ohshimo S, Okamoto D, O'Neil B, Ong GY, Paiva EF, Parr M, Pellegrino JL, Perkins GD, Perlman J, Rabi Y, Reis A, Reynolds JC, Ristagno G, Roehr CC, Sakamoto T, Sandroni C, Schexnayder SM, Scholefield BR, Shimizu N, Skrifvars MB, Smyth MA, Stanton D, Swain J, Szyld E, Tijssen J, Travers A, Trevisanuto D, Vaillancourt C, Van de Voorde P, Velaphi S, Wang TL, Weiner G, Welsford M, Woodin JA, Yeung J, Nolan JP, Hazinski MF. 2019 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Resuscitation*. 2019;145:95-150.

58. Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, Walser E, Connett J, Murray TA, Collins G, Zhang L, Kalra R, Kosmopoulos M, John R, Shaffer A, Frascone RJ, Wesley K, Conterato M, Biroš M, Tolar J, Aufderheide TP. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10265):1807-16.

59. Lamhaut L, Jouffroy R, Soldan M, Phillippe P, Deluze T, Jaffry M, Dagrón C, Vivien B, Spaulding C, An K, Carli P. Safety and feasibility of prehospital extra corporeal life support implementation by non-surgeons for out-of-hospital refractory cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(11):1525-9.
60. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD, Adult advanced life support section C. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015;95:100-47.
61. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, Dohmen C, Bottiger BW, Bauersachs J, Markewitz A, Bauer A, Grasner JT, Pfister R, Ghanem A, Busch HJ, Kreimeier U, Beckmann A, Fischer M, Kill C, Janssens U, Kluge S, Born F, Hoffmeister HM, Preusch M, Boeken U, Riessen R, Thiele H. [Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) : Consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC]. *Anaesthesist*. 2018;67(8):607-16.
62. Debaty G, Babaz V, Durand M, Gaide-Chevronnay L, Fournel E, Blancher M, Bouvaist H, Chavanon O, Maignan M, Bouzat P, Albaladejo P, Labarere J. Prognostic factors for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation recipients following out-of-hospital refractory cardiac arrest. A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;112:1-10.
63. Kuroki N, Abe D, Iwama T, Suzuki K, Sugiyama K, Akashi A, Hamabe Y, Aonuma K, Sato A. Association between delay to coronary reperfusion and outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Resuscitation*. 2017;114:1-6.
64. Wang J, Ma Q, Zhang H, Liu S, Zheng Y. Predictors of survival and neurologic outcome for adults with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(48):e13257.
65. Shanmugasundaram M, Lotun K. Refractory Out of Hospital Cardiac Arrest. *Curr Cardiol Rev*. 2018;14(2):109-14.
66. Fagnoul D, Combes A, De Backer D. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(3):259-65.
67. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjajya V, Nixon P, Abrams DC, Raman L, Bernard S, Finney SJ, Grunau B, Youngquist ST, McKellar SH, Shinar Z, Bartos JA, Becker LB, Yannopoulos D, J Be, Lamhaut L, Pellegrino V. Extracorporeal

Cardiopulmonary Resuscitation in Adults. Interim Guideline Consensus Statement From the Extracorporeal Life Support Organization. *ASAIO J.* 2021;67(3):221-8.

68. Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, Biever P, Bode C, Duerschmied D, Staudacher DL. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care.* 2017;21(1):157.
69. Soar J, Bottiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djarv T, Lott C, Olasveengen T, Paal P, Pellis T, Perkins GD, Sandroni C, Nolan JP. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2021;161:133-4.
70. Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, Babaeizadeh S, Yuen TC, Zive D, Owens PC, Edelson DP, Daya MR, Idris AH, Abella BS. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation.* 2015;89:149-54.
71. Yannopoulos D, Bartos JA, Raveendran G, Conterato M, Frascone RJ, Trembley A, John R, Connett J, Benditt DG, Lurie KG, Wilson RF, Aufderheide TP. Coronary Artery Disease in Patients With Out-of-Hospital Refractory Ventricular Fibrillation Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(9):1109-17.
72. Shin J, Lim YS, Kim K, Lee HJ, Lee SJ, Jung E, You KM, Yang HJ, Kim JJ, Kim J, Jo YH, Lee JH, Hwang SY. Initial blood pH during cardiopulmonary resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest patients: a multicenter observational registry-based study. *Crit Care.* 2017;21(1):322.
73. Momiyama Y, Yamada W, Miyata K, Miura K, Fukuda T, Fuse J, Kikuno T. Prognostic values of blood pH and lactate levels in patients resuscitated from out-of-hospital cardiac arrest. *Acute Med Surg.* 2017;4(1):25-30.
74. Hayashida K, Suzuki M, Yonemoto N, Hori S, Tamura T, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N, Group S-KS. Early Lactate Clearance Is Associated With Improved Outcomes in Patients With Postcardiac Arrest Syndrome: A Prospective, Multicenter Observational Study (SOS-KANTO 2012 Study). *Crit Care Med.* 2017;45(6):e559-e66.
75. Slottosch I, Liakopoulos O, Kuhn E, Scherner M, Deppe AC, Sabashnikov A, Mader N, Choi YH, Wippermann J, Wahlers T. Lactate and lactate clearance as valuable tool to evaluate ECMO therapy in cardiogenic shock. *J Crit Care.* 2017;42:35-41.
76. D'Arrigo S, Cacciola S, Dennis M, Jung C, Kagawa E, Antonelli M, Sandroni C. Predictors of favourable outcome after in-hospital cardiac arrest treated with

- extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation*. 2017;121:62-70.
77. Kim J, Kim K, Lee JH, Jo YH, Kim T, Rhee JE, Kang KW. Prognostic implication of initial coagulopathy in out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation*. 2013;84(1):48-53.
78. Buchtele N, Schober A, Schoergenhofer C, Spiel AO, Mauracher L, Weiser C, Sterz F, Jilma B, Schwameis M. Added value of the DIC score and of D-dimer to predict outcome after successfully resuscitated out-of-hospital cardiac arrest. *Eur J Intern Med*. 2018;57:44-8.
79. Richardson AS, Schmidt M, Bailey M, Pellegrino VA, Rycus PT, Pilcher DV. ECMO Cardio-Pulmonary Resuscitation (ECPR), trends in survival from an international multicentre cohort study over 12-years. *Resuscitation*. 2017;112:34-40.
80. Haas NL, Coute RA, Hsu CH, Cranford JA, Neumar RW. Descriptive analysis of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation following out-of-hospital cardiac arrest-An ELSO registry study. *Resuscitation*. 2017;119:56-62.
81. Morimura N, Sakamoto T, Nagao K, Asai Y, Yokota H, Tahara Y, Atsumi T, Nara S, Hase M. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for out-of-hospital cardiac arrest: A review of the Japanese literature. *Resuscitation*. 2011;82(1):10-4.
82. Beyea MM, Tillmann BW, Iansavichene AE, Randhawa VK, Van Aarsen K, Nagpal AD. Neurologic outcomes after extracorporeal membrane oxygenation assisted CPR for resuscitation of out-of-hospital cardiac arrest patients: A systematic review. *Resuscitation*. 2018;130:146-58.
83. Ortega-Deballon I, Hornby L, Shemie SD, Bhanji F, Guadagno E. Extracorporeal resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest in adults: A systematic review of international practices and outcomes. *Resuscitation*. 2016;101:12-20.
84. Wang CH, Chen YS, Ma MH. Extracorporeal life support. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(3):202-7.
85. Dennis M, McCanny P, D'Souza M, Forrest P, Burns B, Lowe DA, Gattas D, Scott S, Bannon P, Granger E, Pye R, Totaro R, Sydney ERIG. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest: A multicentre experience. *Int J Cardiol*. 2017;231:131-6.
86. Reynolds JC, Frisch A, Rittenberger JC, Callaway CW. Duration of resuscitation efforts and functional outcome after out-of-hospital cardiac arrest: when should we change to novel therapies? *Circulation*. 2013;128(23):2488-94.

87. Reynolds JC, Grunau BE, Rittenberger JC, Sawyer KN, Kurz MC, Callaway CW. Association Between Duration of Resuscitation and Favorable Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: Implications for Prolonging or Terminating Resuscitation. *Circulation*. 2016;134(25):2084-94.
88. Goto Y, Funada A, Goto Y. Relationship Between the Duration of Cardiopulmonary Resuscitation and Favorable Neurological Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Prospective, Nationwide, Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002819.
89. Zhuang Y, Dai L, Cheng L, Chen Q, Wang X. [Effects of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for adult patients with out-of-hospital cardiac arrest on survival rate and neurological outcome: a Meta-analysis]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2019;31(7):878-83.
90. Chen Z, Liu C, Huang J, Zeng P, Lin J, Zhu R, Lu J, Zhou Z, Zuo L, Liu G. Clinical Efficacy of Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation for Adults with Cardiac Arrest: Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:6414673.
91. Wang GN, Chen XF, Qiao L, Mei Y, Lv JR, Huang XH, Shen B, Zhang JS. Comparison of extracorporeal and conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis of 2 260 patients with cardiac arrest. *World J Emerg Med*. 2017;8(1):5-11.
92. Kim SJ, Kim HJ, Lee HY, Ahn HS, Lee SW. Comparing extracorporeal cardiopulmonary resuscitation with conventional cardiopulmonary resuscitation: A meta-analysis. *Resuscitation*. 2016;103:106-16.
93. Twohig CJ, Singer B, Grier G, Finney SJ. A systematic literature review and meta-analysis of the effectiveness of extracorporeal-CPR versus conventional-CPR for adult patients in cardiac arrest. *J Intensive Care Soc*. 2019;20(4):347-57.
94. Ahn C, Kim W, Cho Y, Choi KS, Jang BH, Lim TH. Efficacy of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation compared to conventional cardiopulmonary resuscitation for adult cardiac arrest patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:34208.
95. Goto T, Morita S, Kitamura T, Natsukawa T, Sawano H, Hayashi Y, Kai T. Impact of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation on outcomes of elderly patients who had out-of-hospital cardiac arrests: a single-centre retrospective analysis. *BMJ Open*. 2018;8(5):e019811.

96. Hutin A, Abu-Habsa M, Burns B, Bernard S, Bellezzo J, Shinar Z, Torres EC, Gueugniaud PY, Carli P, Lamhaut L. Early ECPR for out-of-hospital cardiac arrest: Best practice in 2018. *Resuscitation*. 2018;130:44-8.
97. Nasr VG, Raman L, Barbaro RP, Guner Y, Tonna J, Ramanathan K, Pappalardo F, Thiagarajan RR, Alexander PMA, Committee ERSO. Highlights from the Extracorporeal Life Support Organization Registry: 2006-2017. *ASAIO J*. 2019;65(6):537-44.
98. Schmidt M, Burrell A, Roberts L, Bailey M, Sheldrake J, Rycus PT, Hodgson C, Scheinkestel C, Cooper DJ, Thiagarajan RR, Brodie D, Pellegrino V, Pilcher D. Predicting survival after ECMO for refractory cardiogenic shock: the survival after veno-arterial-ECMO (SAVE)-score. *Eur Heart J*. 2015;36(33):2246-56.
99. Pasquier M, Hugli O, Paal P, Darocha T, Blancher M, Husby P, Silfvast T, Carron PN, Rousson V. Hypothermia outcome prediction after extracorporeal life support for hypothermic cardiac arrest patients: The HOPE score. *Resuscitation*. 2018;126:58-64.
100. Darocha T, Hugli O, Kosinski S, Podsiadlo P, Caillet-Bois D, Pasquier M. Clinician miscalibration of survival estimate in hypothermic cardiac arrest: HOPE-estimated survival probabilities in extreme cases. *Resusc Plus*. 2021;7:100139.
101. Saczkowski RS, Brown DJA, Abu-Laban RB, Fradet G, Schulze CJ, Kuzak ND. Prediction and risk stratification of survival in accidental hypothermia requiring extracorporeal life support: An individual patient data meta-analysis. *Resuscitation*. 2018;127:51-7.
102. Jozwiak M, Bougouin W, Geri G, Grimaldi D, Cariou A. Post-resuscitation shock: recent advances in pathophysiology and treatment. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):170.
103. Adrie C, Adib-Conquy M, Laurent I, Monchi M, Vinsonneau C, Fitting C, Fraise F, Dinh-Xuan AT, Carli P, Spaulding C, Dhainaut JF, Cavaillon JM. Successful cardiopulmonary resuscitation after cardiac arrest as a "sepsis-like" syndrome. *Circulation*. 2002;106(5):562-8.
104. Megarbane B, Leprince P, Deye N, Resiere D, Guerrier G, Rettab S, Theodore J, Karyo S, Gandjbakhch I, Baud FJ. Emergency feasibility in medical intensive care unit of extracorporeal life support for refractory cardiac arrest. *Intensive Care Med*. 2007;33(5):758-64.
105. Lamhaut L, Hutin A, Puymirat E, Jouan J, Raphalen JH, Jouffroy R, Jaffry M, Dagrón C, An K, Dumas F, Marijon E, Bougouin W, Tourtier JP, Baud F, Jouven X,

Danchin N, Spaulding C, Carli P. A Pre-Hospital Extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation (ECPR) strategy for treatment of refractory out hospital cardiac arrest: An observational study and propensity analysis. *Resuscitation*. 2017;117:109-17.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Robert Buder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Stillstand unter Berücksichtigung möglicher Prädiktoren des Überlebens“ „Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in patients with cardiac arrest with consideration of possible outcome predictors“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Anteilserklärung an erfolgten Publikationen

Robert Buder hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Jens Nee, MD; Roland Koerner, MD; Daniel Zickler, MD; Tim Schroeder, MD; Philipp Enghard, MD; Lutz Nibbe, MD; Dietrich Hasper, MD; Robert Buder, MD; Christoph Leithner, MD; Christoph J. Ploner, MD; Kai-Uwe Eckardt, MD; Christian Storm, MD; Jan M. Kruse, MD, Establishment of an extracorporeal cardio-pulmonary resuscitation program in Berlin – outcomes of 254 patients with refractory circulatory arrest, Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 09/2020

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand hatte Anteil an der Datenerhebung und Datenauswertung.

Robert Buder hatte folgenden Anteil an den folgenden Kongressbeiträgen (Poster):

Poster 1: R. Buder; C. Storm; J. Nee, Prädiktoren und Outcome von OHCA-Patienten unter ECLS-Therapie (eCPR), 17. Kongress der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, 12/2017

Beitrag im Einzelnen: Der Doktorand hatte Anteil an der Datenerhebung, Datenauswertung und Erstellung des Posters sowie Präsentation.

Unterschrift des Doktoranden

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Christian Storm und Herrn Dr. med. Jens Nee für die freundliche Überlassung des Themas sowie für ihre Unterstützung bei der Planung der Arbeit und deren Umsetzung.

Besonderen Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Storm und Herrn Dr. med. Nee für gute Betreuung über den gesamten Zeitraum sowie die Durchsicht der Arbeit und den konstruktiven Anregungen.

Ich danke der Firma Maquet (Getinge) sowie dem GRC für die freundliche Überlassung der Copyrightrechte ihrer Bildmaterialien für diese Arbeit.

Ich danke den ärztlichen und pflegerischen Kollegen der Station 43i für die Ermöglichung der Hospitation während der eCPR Versorgung.

Ich danke Saskia Gröhler und Jana Förster für die Unterstützung in der Umsetzung verschiedener Ideen in dieser Arbeit.