

DISSERTATION

Hämostaseologische Aspekte im Rahmen eines Herzkreislaufstillstandes
und deren Stellenwert für die klinische Prognose

Hemostaseological aspects in the context of cardiac arrest and their
impact on clinical outcome

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Abakar Magomedov

Erstbetreuung: Priv.-Doz. Dr. med. Jan Kruse

Datum der Promotion: 20.06.2025

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Tabellenverzeichnis..... | iii |
| Abbildungsverzeichnis..... | iv |
| Abkürzungsverzeichnis..... | v |
| Zusammenfassung | 1 |
| 1 Einleitung..... | 4 |
| 1.1 Evidenzlage für die extrakorporale Reanimation (ECPR)..... | 5 |
| 1.2 Faktor Low-Flow-Zeit | 7 |
| 1.3 Koagulopathie als Outcome relevanter Marker nach Kreislaufstillstand | 7 |
| 1.4 Viskoelastische Messverfahren zur Detektion der Hyperfibrinolyse | 8 |
| 1.5 Fragestellung | 9 |
| 2 Methodik..... | 11 |
| 2.1 Studiendesign und Patient*innenkollektiv | 11 |
| 2.2 Evaluation und Ablauf der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation ... | 11 |
| 2.3 Probengewinnung | 12 |
| 2.4 Messmethoden..... | 12 |
| 2.4.1 Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®)..... | 12 |
| 2.4.2 Routinelabor..... | 13 |
| 2.4.3 Demografische und reanimationsbezogene Daten | 14 |
| 2.4.4 Definition und Beurteilung des klinischen Outcomes | 14 |
| 2.5 Statistische Analyse | 15 |
| 3 Ergebnisse | 16 |
| 3.1 Vergleich nach Hyperfibrinolyse-Status | 16 |
| 3.2 Vergleich nach Reanimationsstatus..... | 18 |
| 3.3 Vergleich nach klinischem Outcome | 18 |
| 3.4 Parameter zur Diskriminierung zwischen ungünstigem und günstigem Outcome (ROC-Analyse)..... | 20 |

| | | |
|-----|--|----|
| 3.5 | Frühzeitige Vorhersage der Hyperfibrinolyse..... | 21 |
| 4 | Diskussion..... | 23 |
| 4.1 | Hyperfibrinolyse – Prävalenz und Assoziation mit einer Hypoperfusion beim OHCA23 | |
| 4.2 | Vorhersage und Charakterisierung der fibrinolytischen DIC..... | 25 |
| 4.3 | Implikationen für die klinische Praxis und zukünftige Forschung..... | 26 |
| 4.4 | Limitationen..... | 27 |
| 4.5 | Schlussfolgerungen..... | 28 |
| | Literaturverzeichnis | 29 |
| | Eidesstattliche Versicherung | 35 |
| | Anteilsklärung an der erfolgten Publikation | 36 |
| | Druckexemplar der Publikation..... | 37 |
| | Lebenslauf..... | 45 |
| | Komplette Publikationsliste..... | 46 |
| | Danksagung | 47 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Einteilung der erhobenen Parameter nach Fibrinolyse-Status..... | 17 |
| Tabelle 2: Einteilung der erhobenen Parameter nach klinischem Outcome..... | 19 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| <u>Abbildung 1:</u> Reanimationsparameter in den Reanimationsstatus-Gruppen..... | 18 |
| <u>Abbildung 2:</u> Eignung der Parameter Maximum Lysis (ML), Low-Flow-Zeit, pH und Laktat zur Vorhersage eines ungünstigen Outcomes..... | 21 |
| <u>Abbildung 3:</u> Eignung der Parameter EXTEM A5, EXTEM A10 und Laktat sowie des kombinierten Parameters EXTEM A5/Laktat Quotient zur Frühdiagnose einer Hyperfibrinolyse | 22 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| A5 / A10 | Gerinnselfestigkeit nach 5 / 10 Minuten, Amplitudenwerte |
| aPTT | aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| AUC | Fläche unter der Kurve (area under the curve) |
| CCPR | konventionelle Reanimation (conventional cardiopulmonary resuscitation) |
| CI | Konfidenzintervall (confidence interval) |
| CPC-Skala | Cerebral Performance Categories Scale |
| CT | Gerinnungszeit (clotting time) |
| DIC | disseminierte intravasale Koagulopathie (disseminated intravascular coagulation) |
| ECLS | extrakorporalen Kreislaufersatzverfahren (extracorporeal life support) |
| ECPR | extrakorporale Reanimation (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation) |
| ELSO | Extracorporeal Life Support Organization |
| EXTEM® | ROTEM® nach extrinsischer Gerinnungsaktivierung durch Faktor III |
| FDP | Fibrin-/Fibrinogen-Spaltprodukte (fibrin/fibrinogen degradation products) |
| MCF | maximale Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness) |
| ML | maximale Lyse (maximum lysis) |
| OHCA | außerklinischer Herz-Kreislauf-Stillstand (out-of-hospital cardiac arrest) |
| ROC | Receiver-Operating-Characteristics |
| ROSC | Rückkehr zum Spontankreislauf (return of spontaneous circulation) |
| ROTEM® | Rotationsthrombelastometrie |
| VA-ECMO | venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation) |

Zusammenfassung

Hintergrund: Ein refraktärer Herz-Kreislauf-Stillstand geht trotz Fortschritten in der klinischen Versorgung mit einer erhöhten Mortalität einher. Die extrakorporale Reanimation (ECPR) bietet eine vielversprechende Therapieoption für betroffene Patient*innen. Die Frage, welche Patient*innen von einer ECPR profitieren, wird aufgrund der heterogenen Datenlage von Expert*innen jedoch kontrovers diskutiert. Laut neueren Studien ist eine Hyperfibrinolyse nach erfolgter Wiederbelebung mit einer schweren Hypoxie und schlechten Prognose assoziiert.

Fragestellung: Die Hyperfibrinolyse als Surrogatmarker für eine Hypoxie wurde im Rahmen der ECPR-Evaluation bisher nicht untersucht. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Frage, inwieweit die rasche Analyse der Hämostase mittels Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) eine zusätzliche Entscheidungshilfe für den Einsatz einer ECPR bieten kann.

Methodik: Im Rahmen der retrospektiven, monozentrischen Studie wurden reanimationsbezogene und laborchemische Parameter sowie ROTEM®-Analyseparameter (z. B. maximum lysis, ML) von 57 Patient*innen mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand bezüglich ihrer prognostischen Wertigkeit untersucht. Zudem wurde analysiert, ob sich die frühen ROTEM®-Variablen der Gerinnselhaftigkeit (Amplitude 5 / 10 Minuten nach extrinsischer Gerinnungsaktivierung, EXTEM A5, A10) zur Frühdiagnose der Hyperfibrinolyse eignen. Als schlechtes Outcome wurde ein Cerebral Performance Category (CPC) Score von ≥ 3 oder der Tod an 30. Tag definiert. Eine $ML \geq 15\%$ wurde als Hyperfibrinolyse definiert.

Ergebnisse: Die bei 63,2 % Patient*innen beobachtete Hyperfibrinolyse ging mit höheren Laktat- und niedrigeren pH-Werten einher. Ein Kreislauf wurde bei 33 Patient*innen mit ECPR und bei neun Patient*innen mit konventioneller Reanimation etabliert. 28 der 42 Reanimierten zeigten am Tag 30 ein schlechtes Outcome. Eine Hyperfibrinolyse trat in der Gruppe mit schlechtem Outcome signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit guter Prognose (75 %; vs. 7,1 %; $p < 0,001$). In der Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Analyse zeigte die ML eine bessere prädiktive Wertigkeit (AUC 0,85; $p < 0,001$) für ein schlechtes Outcome als der initiale Laktat-, (AUC 0,71; $p = 0,04$) oder pH-Wert (AUC 0,78; $p = 0,003$). Das Verhältnis von EXTEM A5 zur Laktat-Konzentration sagte die Hyperfibrinolyse in der ROC-Analyse zu einem frühen Zeitpunkt vorher (AUC 0,89; $p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die bei einem refraktären Herz-Kreislauf-Stillstand häufig auftretende Hyperfibrinolyse geht mit erhöhten Hypoxiemarkern und einem schlechten Outcome einher. Die Kombination der EXTEM A5- und Laktat-Werte ist ein neuer Ansatz zur Frühdiagnose der Hyperfibrinolyse, was für die Implementierung von ROTEM® in den ECPR-Entscheidungsprozess spricht. Das Fehlen einer Hyperfibrinolyse könnte als Marker für eine qualitativ hochwertige Reanimation und als Argument für den Einsatz der ECPR trotz einer langen Reanimationszeit dienen.

Abstract

Background: Despite advances in clinical care, refractory cardiac arrest is associated with increased mortality. Extracorporeal resuscitation (ECPR) offers a promising treatment option for affected patients. The variability of the recent research has led to ongoing debate among experts regarding the question which patients benefit from ECPR. Recent studies showed that hyperfibrinolysis following successful resuscitation is associated with severe tissue hypoxia and a poor prognosis.

Research question: Hyperfibrinolysis as a potential marker of tissue hypoxia has not been investigated in the setting of ECPR. The present dissertation addresses the question whether rapid analysis of hemostasis using rotational thromboelastometry (ROTEM®) offers an additional decision-making support during ECPR-evaluation.

Methods: In this retrospective, monocentric study, resuscitation-related and laboratory data and ROTEM® analyses (f. e. maximum lysis, ML) of 57 patients with refractory cardiac arrest were examined to evaluate their prognostic value. In addition, the early available ROTEM® variables of clot strength (amplitude 5 / 10 minutes after extrinsic coagulation activation, EXTEM A5, A10) were assessed for their capacity to detect hyperfibrinolysis earlier. Poor outcome was defined as a Cerebral Performance Category (CPC) score of ≥ 3 or death at day 30. $ML \geq 15 \%$ was defined as hyperfibrinolysis.

Results: Hyperfibrinolysis was observed in 63.2 % of patients and was associated with higher lactate and lower pH levels. A circuit was established in 33 patients with ECPR and in nine with conventional cardiac reanimation. 28 of 42 resuscitated patients had a

poor outcome on day 30. Hyperfibrinolysis occurred significantly more frequently in the poor outcome group than in the good outcome group (75 %; versus 7.1 %; $p < 0.001$). In the receiver-operating-characteristics (ROC) analysis, ML showed a better predictive value (AUC 0.85; $p < 0.001$) for a poor outcome than the initial lactate (AUC 0.71; $p = 0.04$) or pH level (AUC 0.78; $p = 0.003$). The ratio of EXTEM A5 to lactate level showed a good predictive value (AUC of 0.89; $p < 0.001$) for the early diagnosis of hyperfibrinolysis.

Conclusion: Hyperfibrinolysis is common in refractory cardiac arrest and is associated with elevated hypoxia markers and poor outcome. The combination of EXTEM A5 and lactate represents a new approach for early diagnosis of hyperfibrinolysis and supports the implementation of ROTEM® in the ECPR decision-making process. The absence of hyperfibrinolysis could be interpreted as a marker of effective conventional reanimation and provide a rationale for initiating ECPR despite a prolonged low flow time.

1 Einleitung

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden in der Fachzeitschrift *British Journal of Anaesthesia* unter dem Titel „*Association of hyperfibrinolysis with poor prognosis in refractory circulatory arrest: implications for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*“ publiziert (1). Dieser Manteltext soll die veröffentlichte Studie in einen größeren Kontext einordnen. Dazu erfolgt in der Einleitung eine umfassende Darstellung des aktuellen Forschungsstands zu dieser Thematik sowie der daraus resultierenden Forschungsfragen der Promotion. Das Studiendesign, die Datenerfassung, die Messmethodik sowie die statistische Analyse der Daten werden im Methodenteil ausführlich beschrieben. In den Kapiteln Ergebnisse und Diskussion werden die Ergebnisse der Publikation dargestellt, anschließend in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet und die sich daraus ergebenden Implikationen für die klinische Praxis und zukünftige Forschung aufgeführt.

Die Mortalität und Morbidität von Patient*innen, die einen außerklinischen Herz-Kreislauf-Stillstand (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) erleiden, liegt weiterhin weltweit auf einem hohen Niveau (2-4). In einer kürzlich durchgeführten, europaweiten Observationsstudie lag die Überlebensrate nach OHCA mit guter neurologischer Prognose bei 8 % (2). Zur Prävention eines schlechten Outcomes ist neben der raschen Identifikation des Herz-Kreislauf-Stillstandes ein schnelles Handeln der Ersthelfer sowie die präklinische Erstversorgung durch medizinisches Fachpersonal essenziell.

Lässt sich trotz der ergriffenen Maßnahmen kein Spontankreislauf wiederherstellen (Rückkehr zum Spontankreislauf, return of spontaneous circulation, ROSC), stellt der Einsatz von extrakorporalen Kreislaufersatzverfahren (extracorporeal life support, ECLS) eine zunehmend häufiger genutzte zusätzliche Therapieoption dar. ECLS werden im Kontext einer Reanimation auch als extrakorporale Reanimation (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR) bezeichnet.

Eine ECLS-Therapie dient primär dazu, den Kreislauf über ein extrakorporales Pumpensystem zu unterstützen oder zeitweise komplett zu ersetzen. Hierfür werden unter laufender mechanischer Reanimation großlumige Kanülen mittels Seldinger-Technik in die Leistengefäße (Arteria und Vena femoralis) eingebracht. Über eine extrakorporale Pumpe wird das Blut aus dem venösen System entnommen und passiert einen Memb-

ranoxygenator, wo Kohlenstoffdioxid eliminiert und Sauerstoff zugeführt wird. Das oxygenierte Blut gelangt über die arterielle Rückgabekanüle retrograd in das arterielle System. Durch diese venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) wird sowohl der Gasaustausch in der Lunge als auch die Pumpfunktion des Herzens vorübergehend ersetzt und eine adäquate Perfusion lebenswichtiger Organe gewährleistet. Im Anschluss hat das behandelnde Team ausreichend Zeit, die zugrundeliegende Ätiologie des Herzstillstandes abzuklären, um eine entsprechende Kausaltherapie einzuleiten.

1.1 Evidenzlage für die extrakorporale Reanimation (ECPR)

Die rasante Zunahme des Einsatzes der ECPR spiegelt sich in den jährlich publizierten internationalen Registerdaten der „Extracorporeal Life Support Organization“ (ELSO) wider. Während 2014 knapp 400 ECPR-Fälle in das ELSO-Register eingetragen wurden, belief sich die Anzahl der registrierten Fälle im Jahr 2022 auf mehr als 2000 (5, 6). In den europäischen Reanimationsleitlinien aus dem Jahr 2021 wurde trotz der steigenden Zahlen nur eine schwache Empfehlung für den Einsatz der ECPR gegeben. Dennoch wird betont, dass eine ECPR bei Versagen der konventionellen Reanimation (conventional cardiopulmonary resuscitation, CCPR) in spezifischen Szenarien für selektierte Patient*innen in Betracht gezogen werden sollte (7). Der schwache Empfehlungsgrad für eine ECPR resultiert aus der geringen Evidenz aufgrund der heterogenen Studienlage (7). Seit der Veröffentlichung der Reanimationsleitlinien wurden drei prospektiv, randomisierte und kontrollierte Studien durchgeführt (Stand 2024), in denen die ECPR mit CCPR bei OHCA verglichen wurde (8-10).

Die erste randomisierte, monozentrische Studie (ARREST-Studie) mit 30 Patient*innen wurde aufgrund der klaren Überlegenheit der ECPR (Überleben bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus: 43 % versus 7 %) vorzeitig beendet (8).

In der zweiten und mit 256 Patient*innen bisher größten randomisierten, monozentrischen Studie aus Prag (Prague-OHCA-Studie) war kein signifikanter Unterschied zwischen ECPR und CCPR hinsichtlich des neurologischen Outcomes nach 180 Tagen feststellbar (9). Als möglicher Grund für den fehlenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen diskutierten die Autor*innen das Design der Studie, das ein „Cross-over“ aus der CCPR- in die ECPR-Gruppe erlaubte. Gelang es den behandelnden Notärzt*innen

nicht, mit CCPR einen ROSC zu erzielen, konnten sie die Patient*innen trotz der Randomisierung in die CCPR-Gruppe in einem ECLS-Zentrum vorstellen. In einer Sekundärstudie wurde mittels einer „As-treated“-Analyse ein deutlicher Überlebensvorteil in der ECPR-Gruppe nachgewiesen, da die Auswertung nach der tatsächlich erhaltenen Therapie (ECPR versus CCPR) erfolgte (11).

Eine weitere „As-treated“-Analyse aus den gepoolten Daten der ARREST- und Prager-OHCA-Kohorte zeigte bei 37,5 % mit ECPR behandelten Patient*innen ein gutes neurologisches Outcome nach 180 Tagen, wenn die Reanimationsdauer mehr als 45 Minuten betrug. In der CCPR-Gruppe war lediglich bei 7,2 % Patient*innen ein gutes Outcome nachweisbar (12). Die Ergebnisse dieser Subgruppenanalysen stehen in Einklang mit den Befunden bisheriger Studien und verdeutlichen, dass die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen CCPR und einer damit verbundenen günstigen neurologischen Prognose mit zunehmender Dauer des Kreislaufstillstandes sinkt (13-16). Es muss jedoch betont werden, dass die gepoolten Daten aus den beiden Studien eine hochselektive Gruppe widerspiegeln. Alle Patient*innen wiesen einen beobachteten Kreislaufstillstand auf, in über 97 % der Fälle wurde eine Laienreanimation durchgeführt und beim Eintreffen der Rettungskräfte zeigte sich ein defibrillierbarer Rhythmus. Diese Faktoren wurden bereits in mehreren ECPR- und CCPR-Studien als robuste Prädiktoren für eine gute neurologische Prognose validiert und gelten teilweise als Selektionskriterien für eine ECPR (17, 18). Die Autor*innen der beiden Studien sowie mehrerer retrospektiv durchgeführter Analysen kamen zu dem Schluss, dass der Nutzen einer ECPR-Therapie für Patient*innen am größten ist, wenn diese innerhalb einer Zeitspanne von 40–60 Minuten nach dem Kreislaufstillstand erfolgt (10, 12, 13, 19).

Die erste multizentrische Studie (INCEPTION) mit 160 randomisierten Patient*innen, die an zehn Standorten durchgeführt wurde, konnte keinen Überlebensvorteil der ECPR im Vergleich zur CCPR feststellen (10). Beim Vergleich der INCEPTION-Studie mit den beiden anderen prospektiven Studien waren deutliche Unterschiede in der Zeit vom Kreislaufstillstand bis zu Etablierung einer VA-ECMO nachweisbar. Dieses als Low-Flow-Zeit bezeichnete Intervall betrug im Median in der INCEPTION-Studie 74 Minuten und war damit im Vergleich zu der Prager-OHCA-, und ARREST-Studie mit 61 bzw. 59 Minuten deutlich länger (8-10).

1.2 Faktor Low-Flow-Zeit

Basierend auf der wachsenden Evidenz, dass die Low-Flow-Zeit einen prognostisch relevanten Faktor darstellt, wird im Konsensuspapier der ELSO sowie von mehreren deutscher Fachgesellschaften für Notfall- und Intensivmedizin die Etablierung einer ECPR unter 60 Minuten nach dem Herzstillstand empfohlen (20, 21). Jedoch zeigen die Befunde mehrerer Studien und Metaanalysen, dass der Anteil an Patient*innen mit gutem neurologischen Outcome bei einer Low-Flow-Zeit zwischen 60 und 90 Minuten zwar deutlich abnimmt, jedoch in einem Bereich von 10–20 % verbleibt (13, 16, 22, 23).

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch bei einer langen Low-Flow-Zeit eine qualitativ hochwertige CCPR eine ausreichende zerebrale Perfusion gewährleisten kann. Jedoch stellt die Beurteilung der Qualität der Herzdruckmassage und der damit erzeugten Perfusion während einer CCPR nach wie vor eine Herausforderung dar. Bislang dienen neben der endtidalen Kohlenstoffdioxid-Konzentration metabolische Parameter wie der initiale Laktat-, und pH-Wert als Surrogatmarker für die Perfusion im Rahmen der Reanimation (20, 21). Obwohl ein initial hoher Laktat- sowie niedriger pH-Wert mit einem schlechten neurologischen Outcome assoziiert ist, weisen die festgelegten Grenzwerte keine ausreichende Sensitivität und Spezifität auf, um das neurologische Outcome zuverlässig vorherzusagen (16, 24).

1.3 Koagulopathie als Outcome relevanter Marker nach Kreislaufstillstand

Ein weiterer potenzieller Parameter für ein schlechtes neurologisches Outcome im Rahmen einer Reanimation ist die Entwicklung einer disseminierten intravasalen Koagulopathie (disseminated intravascular coagulation, DIC) mit fibrinolytischem Phänotyp (25). Die Fibrinolyse beschreibt als essenzieller Bestandteil der Hämostase die endogene Auflösung eines Thrombus durch das Schlüsselenzym Plasmin (26). Unter physiologischen Bedingungen wird eine überschießende Aktivierung oder Inhibierung der Fibrinolyse durch komplexe Regulationsmechanismen verhindert (26). Klinisch kann eine pathologische Hyperfibrinolyse durch vorzeitigen Abbau des Gerinnsels und der damit verbundenen Verbrauchskoagulopathie zu lebensbedrohlichen Blutungen führen. Dieser Mechanismus spielt eine zentrale Rolle bei der Pathophysiologie der traumaassoziierten Koagulopathie (27).

Die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Hyperfibrinolyse nach Herz-Kreislauf-Stillstand sind bis dato nicht hinreichend geklärt. Vermutlich führt eine schwere Hypoperfusion und Hypoxie neben der Thrombin-Bildung zu einer übermäßigen Freisetzung des gewebespezifischen Plasminogenaktivators (tissue plasminogen activator, tPA) aus den Weibel-Palade-Körperchen der Endothelzellen (28-31). Hierdurch wird Plasminogen in seine aktive Form Plasmin überführt und das Gleichgewicht zwischen Gerinnungsbildung und -auflösung zugunsten der Fibrinolyse verschoben (25, 26). Gestützt wird diese Hypothese durch mehrere Beobachtungsstudien, die einen Zusammenhang zwischen langen Reanimationszeiten, erhöhten Laktat-Werten und dem Auftreten einer Hyperfibrinolyse nachwiesen (32-35). Besonders deutlich wird die Assoziation zwischen Hypoxie / Hypoperfusion und Hyperfibrinolyse bei Patient*innen, die ein Kreislaufstillstand durch Ertrinken erleiden. Diese Patient*innen, die durch die Bergungsbedingungen eine lange No-Flow-Zeit (Zeit vom Kreislaufstillstand bis zu Reanimation) aufweisen, zeigen im Vergleich zu Patient*innen mit Kreislaufstillstand anderer Genese häufiger einen schwereren Verlauf der fibrinolytischen DIC (34).

Weitere Studien ergaben, dass eine fibrinolytische DIC nach OHCA mit einem Multiorganversagen und einer ungünstigen neurologischen Prognose einhergeht (32, 33).

Wada et al und Buchtele et al. folgerten aus den Ergebnissen ihrer Studien, dass der Nachweis einer Hyperfibrinolyse Rückschlüsse auf eine unzureichende Perfusion während der Reanimation erlaubt. Sie postulieren, dass dieser Parameter eine frühe Vorhersage zum neurologischen Outcome ermöglicht (32, 33).

1.4 Viskoelastische Messverfahren zur Detektion der Hyperfibrinolyse

Im Gegensatz zu Wada et al., die zur Detektion der fibrinolytischen DIC ausschließlich konventionelle Fibrinolyse-Parameter wie D-Dimere, Fibrinogen und Fibrin- / Fibrinogen-Spaltprodukte (fibrin / fibrinogen degradation products, FDP) verwendeten, setzten Buchtele et al. zusätzlich viskoelastische Testverfahren ein (32, 33). Viskoelastische Methoden wie die Rotationsthrombelastometrie (ROTEM®) erfassen anders als konventionelle Messmethoden die gesamte Kinetik der Hämostase – von der Gerinnungsaktivierung

über die Gerinnelbildung bis zur Gerinnelauflösung (36). Ebenso ermöglicht das ROTEM® als Point-of-Care-Testverfahren eine schnelle und patientennahe Diagnostik, woraus unmittelbare therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden können (37).

Eine Hyperfibrinolyse wird im ROTEM® durch den Parameter „maximum lysis“ (ML) erfasst und liegt vor, wenn sich die maximale Gerinnselfestigkeit (maximum clot firmness, MCF) um mehr als 15 % innerhalb einer Stunde verringert (37). Laut den Befunden von Buchtele et al. ist ein schlechtes Outcome zu erwarten, wenn eine Hyperfibrinolyse mit einem ML-Wert ≥ 20 % nach erfolgreicher Wiederbelebung vorliegt (33).

1.5 Fragestellung

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen der Hypoperfusion und der Hyperfibrinolyse könnte die Integration viskoelastischer Testverfahren in das Reanimationssetting als zusätzliche Methoden zur Abschätzung der Perfusion von entscheidender Bedeutung sein. Bisher wurde ausschließlich die Assoziation zwischen der fibrinolytischen DIC und dem klinischen Outcome nach einer erfolgreichen CCPR untersucht (32, 33). Im Rahmen einer ECPR wurde in der aktuellen Literatur die Hyperfibrinolyse als Marker für eine Hypoperfusion und damit als zusätzlicher Entscheidungsparameter bisher nicht thematisiert. Der Nachweis einer Hyperfibrinolyse mittels ROTEM® erfolgt innerhalb von 60 Minuten und damit relativ schnell. Jedoch müssen im Rahmen der ECPR-Evaluation Entscheidungen innerhalb weniger Minuten getroffen werden (37) (38). Die früh verfügbaren Parameter für die Gerinnselfestigkeit im ROTEM® konnten das Auftreten einer schweren Hyperfibrinolyse innerhalb dieser kurzen Zeitspanne vorhersagen (39, 40). Allerdings wurden die Vorhersagemodelle in chirurgischen Kohorten (z. B. bei Patient*innen mit Lebertransplantationen oder Polytrauma) durchgeführt und bei reanimierten Patient*innen bis dato nicht untersucht (39, 40).

Aus dem aktuellen Forschungsstand ergeben sich folgende Fragen, die in der vorliegenden Arbeit bearbeitet werden:

1. Lassen sich die bisherigen wissenschaftlichen Erkenntnisse hinsichtlich der Assoziation zwischen der Hyperfibrinolyse und der Hypoperfusion sowie bezüglich des klinischen Outcomes auf ECPR-Patient*innen übertragen?

2. Kann die ROTEM[®]-Analyse im Vergleich bzw. in Kombination mit anderen Perfusionsmarkern die Vorhersage für das klinische Outcome verbessern?
3. Welche Rolle spielen die ROTEM[®]-Parameter der Gerinnselfestigkeit für die Detektion der Hyperfibrinolyse und wie lassen sie sich pathophysiologisch einordnen?
4. Für welche Reanimationssituationen im Rahmen der ECPR-Evaluation könnte die Integration von ROTEM[®] vorteilhafte Auswirkungen haben?

2 Methodik

2.1 Studiendesign und Patient*innenkollektiv

Die vorliegende retrospektive Observationsstudie untersuchte reanimationsbezogene Daten, laborchemische Parameter und ROTEM®-Analyseparameter von Patient*innen, die mit anhaltendem Kreislaufstillstand zur ECPR-Evaluation auf der Intensivstation 43i der Universitätsklinik der Charité vorgestellt wurden. Die Studie wurde von der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin initiiert und von der Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin (EA2/066/23) am 28.06.2023 genehmigt. Für die Rekrutierung der Patient*innen wurde die interne Datenbank des ROTEM®-Systems für den Zeitraum von November 2019 bis November 2022 auf Patient*innen mit therapierefraktärem Kreislaufstillstand mutmaßlich kardialer Ätiologie gescreent.

2.2 Evaluation und Ablauf der extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation

Die ECPR wird seit 2014 rund um die Uhr an der Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin für Patientin*innen mit refraktärem Herz-Kreislauf-Stillstand angeboten und erfolgt nach den folgenden Einschlusskriterien:

- Alter > 18 Jahre
- beobachteter Herz-Kreislauf-Stillstand
- unmittelbar erfolgte Laienreanimation bzw. No-Flow-Zeit < 5 Minuten
- voraussichtliche Zeit bis zum Beginn der ECPR < 90 Minuten
- keine offensichtlich vorhandene Gebrechlichkeit der Patientin*innen
- Fehlen von Komorbiditäten mit deutlich reduzierter Lebenserwartung

Nach Ankunft der Patient*innen wird die CCPR fortgeführt und der ROSC-Status überprüft. Im Falle eines stabilen ROSC wurde auf eine ECPR verzichtet. Bei weiterhin anhaltendem Kreislaufstillstand entscheidet das behandelnde Team im Rahmen einer kurzen Team-Timeout-Phase auf der Grundlage des Kriterienkatalogs und der fachlichen Einschätzung der Reanimationssituation, ob eine ECPR durchgeführt werden soll oder nicht.

Bei Patient*innen, die nach Einschätzung des Teams für die ECPR nicht in Frage kamen, wird die CCPR fortgeführt und spätestens nach fünf Reanimationszyklen bei ausbleibendem ROSC beendet. Bei einer Entscheidung zugunsten der ECPR erfolgt die Kanülierung der Vena und Arteria femoralis unter transösophagealer echokardiografischer Kontrolle, um eine korrekte Positionierung der Kanülen zu gewährleisten. Nach erfolgreichem Anschluss und Erreichen eines Blutflusses von mehr als 3,5 L/min wird die Herzdruckmassage des automatischen Kompressionssystems beendet.

Alle Patient*innen wurden gemäß dem Targeted Temperature Management (TTM) auf eine Zielkörpertemperatur von 33 °C für 24 Stunden heruntergekühlt. Die anschließende Wiedererwärmung erfolgte in Schritten mit 0,25 °C pro Stunde.

2.3 Probengewinnung

Die Blutentnahme für die Blutgasanalyse (BGA), laborchemischen Parameter und ROTEM[®]-Analyse erfolgte nach der Etablierung eines vaskulären Zugang. Während die ROTEM[®]- und die Blutgasanalysen im Eingriffsraum durchgeführt wurden, wurden die routinemäßig abgenommenen Blutproben zur laborchemischen Auswertung ins Labor Berlin verschickt.

2.4 Messmethoden

2.4.1 Rotationsthrombelastometrie (ROTEM[®])

Im Gegensatz zur konventionellen plasmatischen Gerinnungstests erfolgt die Gerinnungsanalyse in der Thrombelastometrie im Vollblut und berücksichtigt daher die Interaktion zwischen Blutzellen und Gerinnungsproteinen. Die gewonnenen Informationen geben Aufschluss über die Dynamik der Gerinnungsbildung, -stabilisierung und -auflösung (41).

In einem ROTEM[®]-System wird eine Blutprobe in eine Küvette gegeben, in der sich ein zylindrischer Stift befindet. Nach Initiierung der Gerinnung durch Aktivatorreagenzien werden die oszillierenden Drehbewegungen des Stiftes mittels des integrierten Lichtsensors optisch erfasst. Mit zunehmender Gerinnungsbildung nimmt die oszillierende

Drehbewegung des Stiftes ab; die Bewegung verhält sich somit umgekehrt proportional zur Gerinnselfestigkeit. Die kinetischen Daten werden anschließend durch den integrierten Computer visualisiert und als numerische Parameter angezeigt (41).

Die viskoelastischen Messungen erfolgten mit dem ROTEM®-Sigma-System (TEM International GmbH, Deutschland). Im Gegensatz zum ROTEM®-Delta-System erlaubt das ROTEM®-Sigma-System durch die Testkassetten eine vollautomatisierte Gerinnungsanalyse, bei der die manuelle Präparation der Blutprobe mit Reagenzien entfällt. Neben der enormen Zeitersparnis werden durch die konstanten Konzentrationen der Reagenzien und Probenvolumina in den Testkassetten Anwenderfehler minimiert (42).

Zur Bewertung der Gerinnseigenschaften wurden die folgenden Parameter des EX-TEM®-Tests (ROTEM® nach extrinsischer Gerinnungsaktivierung durch Faktor III) aus der internen Datenbank des ROTEM®-Systems ausgewertet:

- Gerinnungszeit (clotting time, CT): Zeit bis zum Beginn der Gerinnselformung in Sekunden
- Amplitudenwerte A5, A10: Gerinnselfestigkeit nach 5 und 10 Minuten in Millimeter
- Maximum clot firmness (MCF): maximal erreichte Gerinnselfestigkeit in Millimeter
- Maximum lysis (ML): relative Reduktion der MCF während der Messung aufgrund der fibrinolytischen Aktivität in Prozent.

Ein ML-Wert ≥ 15 % wurde als Hyperfibrinolyse definiert (43).

2.4.2 Routinelabor

Weitere Routinelaboruntersuchungen, die durch das Labor Berlin durchgeführten wurden, umfassten:

- Hämoglobin-Konzentration
- Thrombozytenzahl
- Prothrombinzeit
- International Normalized Ratio (INR) Wert
- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)
- Fibrinogen-Konzentration
- D-Dimer-Konzentration

Aus der initialen arteriellen Blutgasanalyse (BGA, ABL800-Flex-Blutgasanalysator, Radiometer GmbH, Deutschland) der Reanimierten wurde der arterielle pH- und Laktat-Wert erfasst.

2.4.3 Demografische und reanimationsbezogene Daten

Neben den demografischen Daten wie Alter, Geschlecht und Vordiagnosen wurden folgende reanimationsbezogene Parameter aus den elektronischen Krankenakten sowie Notarztprotokollen der Patient*innen erhoben:

- beobachteter Kreislaufstillstand
- Laienreanimation
- schockbarer Rhythmus
- No-Flow-Zeit (Zeit vom Kollaps bis zum Beginn der Reanimation)
- Low-Flow-Zeit (Zeit von Beginn der Reanimation bis zur Etablierung einer ECPR-Therapie oder bis ROSC)
- kumulative Dosis des verabreichten Epinephrins

2.4.4 Definition und Beurteilung des klinischen Outcomes

Als schlechtes Outcome wurde der Tod während des Aufenthalts auf der Intensivstation oder ein ungünstiges neurologisches Outcome am Tag 30 nach dem Herz-Kreislauf-Stillstand definiert.

Zur Beurteilung des neurologischen Outcomes wurde die Cerebral Performance Categories Scale (CPC-Skala) verwendet. Mithilfe des Scoring-Systems werden die neurologischen Einschränkungen der Reanimierten in fünf Kategorien eingestuft, die Rückschlüsse auf die Langzeitprognose erlauben (44). Dabei werden die Kategorien CPC-1 (keine Einschränkungen) und CPC-2 (leichte neurologische Einschränkungen ohne Pflegebedürftigkeit) als gute neurologische Erholung nach der Reanimation bewertet. Ein Hirntod (CPC-5), ein Koma oder vegetativer Status (CPC-4) sowie schwere neurologische Einschränkungen mit permanenter Pflegebedürftigkeit (CPC-3) werden als schlechtes neurologisches Outcome eingestuft (45).

Die Erhebung des neurologischen Status von Patient*innen, die sich vor dem 30. Tag bereits in einer Rehabilitation befanden, erfolgte anhand medizinischer Berichte aus den jeweiligen Rehabilitationskliniken.

2.5 Statistische Analyse

Als Software für die statistische Auswertung und Visualisierung der Daten wurden die Programme IBM SPSS Statistics (Version 28, New York, USA) und GraphPad Prism Version 9 (San Diego, USA) verwendet.

Die Einteilung der Patient*innen erfolgte zunächst nach ihrem Fibrinolyse-Status (Hyperfibrinolyse vs. keine Hyperfibrinolyse) und ihrem endgültigen Reanimationsstatus (Kein-ROSC, ECPR, ROSC). Anschließend wurden alle Patient*innen, bei denen ein Kreislauf mit VA-ECMO- oder CCPR-Maßnahmen etabliert wurde, in Gruppen mit „gutem klinischen Outcome“ und „schlechtem klinischen Outcome“ eingeteilt.

Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) von 25–75 % angegeben. Kategoriale Variablen wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt.

Die Analyse von Unterschieden zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche und mit dem Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen. Die vergleichende Analyse der Reanimationsparameter zwischen den Gruppen Kein-ROSC, ECPR, ROSC erfolgte mit dem Kruskal-Wallis-Test. Die Fähigkeit der ROTEM[®]-Variable ML zwischen gutem und schlechtem Outcome zu differenzieren, wurde über eine Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analyse untersucht. Die Ergebnisse der ROC-Analyse wurden als Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) und der Sensitivität und Spezifität für den ermittelten Cut-off-Wert mit einem Konfidenzintervall (Confidence interval, CI) von 95 % angegeben.

Nach Feststellung eines Zusammenhangs zwischen den laborchemischen Markern für eine Gewebhypoxie und Hyperfibrinolyse wurden mittels ROC-Analyse die früh verfügbaren ROTEM[®]-Variablen (A5, A10 im EXTEM-Assay) und Laktat-Werte hinsichtlich ihrer Diskriminierungsfähigkeit der Hyperfibrinolyse getestet.

Ein zweiseitiger p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

Beim Screening der internen ROTEM®-Datenbank wurden 57 Patient*innen mit therapie-refraktärem OHCA im Untersuchungszeitraum identifiziert. Nach Evaluation der Einschlusskriterien wurde bei 33 (57,9 %) Patient*innen eine ECPR durchgeführt. Bei 15 (26,3 %) Patient*innen wurden die ECPR-Kriterien nicht erfüllt und ein ROSC konnte trotz fortgesetzter CCPR nicht erreicht werden. Bei neun Patient*innen entfiel eine ECPR-Therapie, da nach Ankunft auf der Intensivstation im Rahmen der Evaluation ein ROSC etabliert wurde. Das mediane Lebensalter lag bei 54 Jahren. 81,7 % der Patient*innen waren männlich.

3.1 Vergleich nach Hyperfibrinolyse-Status

Eine Hyperfibrinolyse mit einer ML \geq 15 % im ROTEM® wurde bei 36 Patient*innen (63,2 %) festgestellt. Von den 33 Patient*innen mit ECPR-Therapie zeigten 21 eine Hyperfibrinolyse. Nahezu alle Patient*innen (14 von 15), bei denen keine ECPR durchgeführt wurde oder ein ROSC sich nicht etablieren ließ, wiesen eine Hyperfibrinolyse auf. Mit nur einem Betroffenen (1 von 9) war die Prävalenz der Hyperfibrinolyse bei den Patient*innen mit einem ROSC nach der CCPR am geringsten.

Wie in Tabelle 1 dargestellt, zeigten Patient*innen mit Hyperfibrinolyse im Vergleich zu Patient*innen ohne Hyperfibrinolyse signifikant höhere Laktat-Werte (14,5 vs. 11,1 mmol/L; $p < 0,001$) und niedrigere pH-Werte (6,82 vs. 7,09 mmol/L; $p < 0,001$). Zudem lag die kumulative Epinephrin-Dosis bei Patient*innen mit Hyperfibrinolyse signifikant höher (8 mg vs. 6 mg; $p = 0,022$). Obwohl bei Patient*innen ohne Hyperfibrinolyse häufiger ein schockbarer Rhythmus (71,4 % vs. 55,6 %) nachgewiesen wurde, war der Unterschied für diesen Parameter zu den Patient*innen mit Hyperfibrinolyse statistisch nicht signifikant. Bei den Routinelaborwerten lag die Thrombozytenzahl in der Hyperfibrinolyse-Gruppe signifikant niedriger (153/nL vs. 216/nL; $p = 0,002$). Ebenso wurde eine niedrigere Fibrinogen-Konzentration in der Hyperfibrinolyse-Gruppe festgestellt, wobei das Signifikanzniveau ($p = 0,07$) knapp verfehlt wurde. In der ROTEM®-Analyse zeigten sowohl die frühen Variablen EXTEM A5 und A10 für die Gerinnselfestigkeit als auch die MCF in der Hyperfibrinolyse-Gruppe signifikant niedrigere Werte. Die EXTEM CT, die die

Zeit bis zur Initiierung des Gerinnsels widerspiegelt, war in der Hyperfibrinolyse-Gruppe signifikant verlängert.

Tabelle 1: Einteilung der erhobenen Parameter nach Fibrinolyse-Status.

Nach Tabelle 1 aus (1)

| Variablen | Kohorte (n = 57) | | Hyper- fibrinolyse (n = 36) | | Keine Hyperfibrinolyse (n = 21) | | p-Wert |
|---|---------------------|-------------|-----------------------------------|-------------|---------------------------------------|-------------|--------|
| Alter* (Jahre) | 54 | [42–61] | 56 | [45–63] | 54 | [37–59] | 0,18 |
| Männliches Geschlecht (n, %) | 46 | 80,7 % | 29 | 80,6 % | 17 | 81 % | 0,97 |
| Status der Reanimation^a | | | | | | | |
| Kein ROSC ^a (n, %) | 15 | 26,3 % | 14 | 38,9 % | 1 | 4,8 % | <0,001 |
| ECPR ^a (n, %) | 33 | 57,9 % | 21 | 58,3 % | 12 | 57,1 % | |
| ROSC ^a (n, %) | 9 | 15,8 % | 1 | 2,8 % | 8 | 38,1 % | |
| Reanimationsbezogene Parameter | | | | | | | |
| Beobachteter Kreislaufstillstand (n, %) | 47 | 82,5 % | 31 | 86,1 % | 16 | 76,2 % | 0,34 |
| Laienreanimation (n, %) | 49 | 86,0 % | 31 | 86,1 % | 18 | 85,7 % | 0,97 |
| Schockbarer Rhythmus (n, %) | 35 | 61,4 % | 20 | 55,6 % | 15 | 71,4 % | 0,24 |
| Now-Flow-Zeit* (min) | 0 | [0–5] | 0 | [0–5] | 0 | [0–5] | 0,98 |
| Low-Flow-Zeit* (min) | 70 | [60–85] | 72,5 | [60–82,5] | 70 | [60–90] | 0,73 |
| Kumulative Epinephrin-Dosis* (mg) | 7 | [6–9] | 8 | [6–10] | 6 | [4–8] | 0,022 |
| Laktat* (< 1,8 mmol/L) ^b | 13,31 | [11–16,5] | 14,5 | [13,2–18,4] | 11,1 | [9,5–13,6] | <0,001 |
| pH* (7,35–7,45) ^b | 6,91 | [6,8–7,09] | 6,84 | [6,76–6,96] | 7,1 | [6,92–7,2] | <0,001 |
| Gerinnungsparameter | | | | | | | |
| Thrombozytenzahl* (150–370/nL) ^b | 190 | [140–228] | 153 | [125,5–198] | 216 | [192–282] | 0,002 |
| Hämoglobin* (12,5–17,2 g/dL) ^b | 13,2 | [11,6–14,2] | 13,3 | [11,2–14,4] | 13,0 | [11,6–13,9] | 0,92 |
| Prothrombinzeit* (70–130 %) ^b | 55 | [44–68] | 55 | [39–68] | 64 | [46–68] | 0,39 |
| INR* (0,9–1,25) ^b | 1,35 | [1,18–1,57] | 1,37 | [1,2–1,7] | 1,35 | [1,18–1,51] | 0,48 |
| aPTT* Sekunden (26–40 Sekunden) ^b | 120,4 | [65–170] | 126,8 | [80,9–170] | 120,4 | [61,95–170] | 0,87 |
| D-Dimer ^{cc} (< 0,5–5 mg/l) ^b | 35 | [22,03–35] | 35 | [35–35] | 34,72 | [16,1–35] | |
| Fibrinogen* (1,6–4 g/l) ^b | 1,98 | [1,26–2,49] | 1,805 | [1,15–2,44] | 2,08 | [1,68–2,94] | 0,07 |
| ROTEM[®]-Parameter | | | | | | | |
| EXTEM CT* (Sekunden) | 92 | [78–132] | 107 | [87–149] | 83 | [73–97] | 0,02 |
| EXTEM A5* (Millimeter) | 38 | [28–45] | 36 | [21–42] | 45 | [38–48] | 0,001 |
| EXTEM A10* (Millimeter) | 49 | [34–55] | 44 | [21–51] | 55 | [49–59] | <0,001 |
| EXTEM MCF* (Millimeter) | 58 | [42–64] | 48 | [30–59] | 64 | [62–67] | <0,001 |
| Maximale Lyse* (< 15 %) ^b | 89 | [2,5–99,5] | 99 | [92,5–100] | 0 | [0–3] | <0,001 |

Studienpopulation: n (%) = Anzahl (Anteil) der Patient*innen, * Median [Interquartilabstand, IQR],

A5 / A10 = Amplitude nach 5 / 10 Minuten, aPTT = aktivierte Partielle Thromboplastinzeit, CT = Clotting Time, ECPR = extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, EXTEM = Rotationsthrombelastometrie nach extrinsischer Gerinnungsaktivierung durch Faktor III, INR = International Normalized Ratio, MCF = Maximum Clot Firmness, ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs, ROTEM = Rotationsthrombelastometrie

^a ROSC, ECPR und kein ROSC sind unterschiedliche, sich nicht überschneidende Kategorien und beschreiben den endgültigen Reanimationsstatus nach der Aufnahme, ^b Oberer Grenzwert des Normal- oder Referenzbereichs

^c Eine statistische Analyse der D-Dimer-Werte wurde nicht durchgeführt, da mehrere Messwerte die obere Referenzgrenze des örtlichen Labors von 35 mg/L überschritten hatten

3.2 Vergleich nach Reanimationsstatus

Abbildung 1 zeigt die Variablen Low-Flow-Zeit, Laktat und pH-Wert in den Gruppen ROSC, ECPR und Ohne ROSC. Patient*innen, bei denen die CCPR zu einem ROSC nach der Ankunft führte, zeigten signifikant kürzere Low-Flow-Zeiten (35 vs. 77 vs. 70 Minuten) sowie höhere pH- (7,2 vs. 6,91 vs. 6,8) und niedrige Laktat-Werte (5,6 vs. 14 vs. 13,3 mmol/L) als Patient*innen mit ECPR und ohne ROSC. Zwischen den Gruppen ECPR- und Ohne ROSC bestanden keine signifikanten Unterschiede.

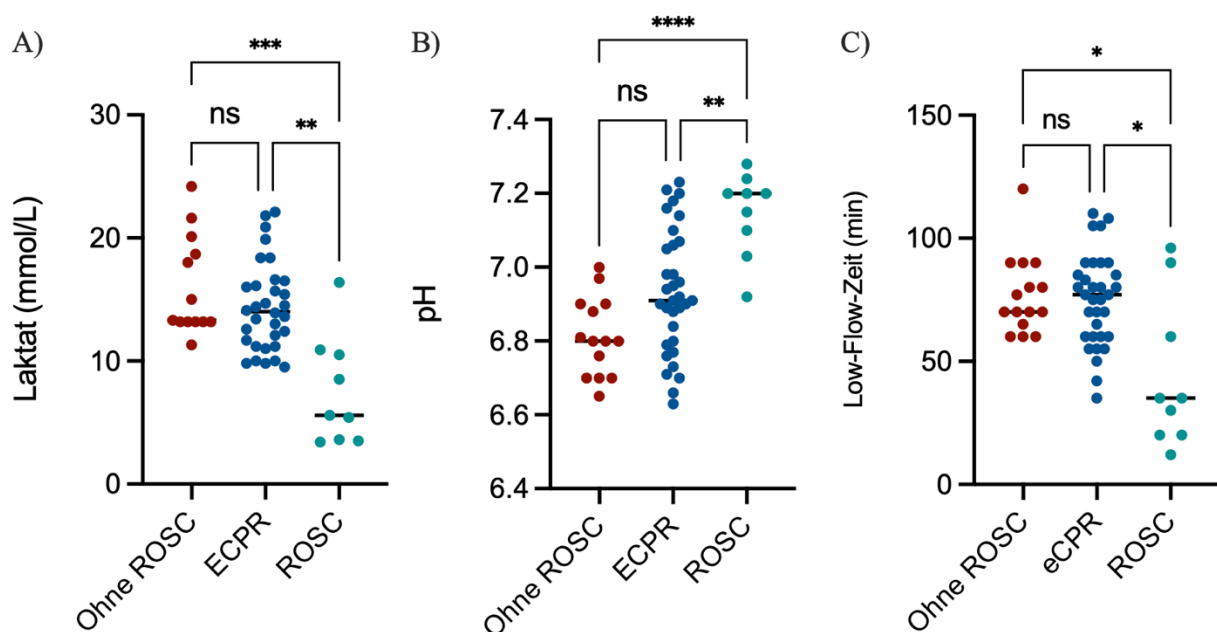


Abbildung 1: Reanimationsparameter in den Reanimationsstatus-Gruppen
 ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs, ECPR = extrakorporale kardiopulmonale Reanimation
 Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant gewertet: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001, **** p < 0,0001, ns = nicht signifikant; *nach ergänzende Abbildung 2 aus (1)*.

3.3 Vergleich nach klinischem Outcome

Unter den 42 Patient*innen, bei denen ein Kreislauf mit einer ECPR oder CCPR etabliert wurde, wiesen 28 ein schlechtes klinisches Outcome auf. Bei 16 Patient*innen wurden nach Feststellung einer infausten neurologischen Prognose (CPC \geq 4) die lebenserhaltenden Maßnahmen beendet. Weitere zehn Patient*innen verstarben an den Folgen eines schweren Postreanimationssyndroms.

Tabelle 2: Einteilung der erhobenen Parameter nach klinischem Outcome
Nach Tabelle 2 aus (1).

| Variablen | Kohorte | | Schlechtes Outcome | | Gutes Outcome | | p-Wert |
|--|----------|-------------|--------------------|-------------|---------------|-------------|--------|
| | (n = 42) | | (n = 28) | | (n = 14) | | |
| Alter* (Jahre) | 54 | [41,3-61,5] | 50 | [42-62] | 55 | [32,5-61,5] | 0,89 |
| Männliches Geschlecht (n, %) | 32 | 76,2 % | 19 | 67,6 % | 13 | 92,2 % | 0,07 |
| Reanimationsmethode | | | | | | | 0,017 |
| ECPR (n, %) | 33 | 78,6 % | 25 | 89,3 % | 8 | 57,1 % | |
| CCPR (n, %) | 9 | 21,4 % | 3 | 10,7 % | 6 | 42,9 % | |
| Relevante Vorerkrankungen | | | | | | | |
| Koronare Herzkrankheit (n, %) | 28 | 66,7 % | 18 | 64,3 % | 10 | 71,4 % | 0,64 |
| Diabetes mellitus, (n, %) | 5 | 11,9 % | 2 | 7,1 % | 3 | 21,4 % | 0,31 |
| Raucher (n, %) | 9 | 21,4 % | 5 | 17,9 % | 4 | 28,6 % | 0,45 |
| Arterielle Hypertonie (n, %) | 12 | 28,6 % | 6 | 21,4 % | 6 | 42,9 % | 0,17 |
| Chronische Herzinsuffizienz (n, %) | 9 | 21,4 % | 4 | 14,1 % | 5 | 35,7 % | 0,13 |
| Chronische Nierenerkrankung ^a (n, %) | 2 | 4,8 % | 1 | 3,6 % | 1 | 7,1 % | |
| Ursache des Herzstillstands | | | | | | | 0,71 |
| Kardial (n, %) | 38 | 90,5 % | 25 | 89,3 % | 13 | 92,3 % | |
| Unbekannt (n, %) | 4 | 9,5 % | 3 | 10,7 % | 1 | 7,1 % | |
| Reanimationsbezogene Parameter | | | | | | | |
| Beobachteter Kreislaufstillstand (n, %) | 36 | 85,7 % | 22 | 78,6 % | 14 | 100,0 % | 0,61 |
| Laienreanimation (n, %) | 39 | 92,9 % | 26 | 92,9 % | 13 | 92,9 % | 1,0 |
| Schockbarer Rhythmus (n, %) | 27 | 64,3 % | 16 | 57,61 % | 11 | 78,6 % | 0,17 |
| Now-Flow-Zeit* (min) | 0 | [0-3] | 0 | [0-3] | 0 | [0-1,25] | 0,39 |
| Low-Flow-Zeit* (min) | 72,5 | [55-86,6] | 80 | [56-90] | 60 | [31-72] | 0,054 |
| Kumulative Epinephrin-Dosis* (mg) | 7 | [5-8] | 7 | [6-9] | 6 | [4-7] | 0,026 |
| Laktat* (< 1,8 mmol/L) ^b | 12,9 | [10-16] | 13,9 | [10,9-16,4] | 11 | [5,5-13,7] | 0,036 |
| pH* (7,35–7,45) ^b | 6,95 | [6,87-7,15] | 6,91 | [6,79-7,04] | 7,12 | [6,94-7,20] | 0,008 |
| Gerinnungsparameter | | | | | | | |
| Thrombozytenzahl* (150–370/nL) ^b | 194,5 | [147-238] | 191 | [142-240] | 211 | [161-247] | 0,27 |
| Hämoglobin* (12,5–17,2 g/dL) ^b | 12,9 | [11,3-13,9] | 11,8 | [11-13,7] | 13,5 | [11,5-14,2] | 0,19 |
| Prothrombinzeit* (70–130 %) ^b | 61 | [44-68] | 55 | [39-68] | 63 | [47-72] | 0,55 |
| INR* (0,9–1,25) ^b | 1,34 | [1,18-1,57] | 1,34 | [1,18-1,71] | 1,30 | [1,15-1,30] | 0,54 |
| aPTT, Sekunden (26–40) ^b | 138 | [82,8-170] | 165 | [83,2-170] | 120 | [50,2-159] | 0,23 |
| D-Dimer* ^c (< 0,5–35 mg/l) ^b | 35 | [20-35] | 35 | [22,8-35] | 34,72 | [20-35] | |
| Fibrinogen* (1,6–4 g/l) ^b | 1,9 | [1,26-2,6] | 1,9 | [1,2-2,5] | 2,0 | [1,6-2,7] | 0,40 |
| Maximale Lyse* (< 15 %) ^b | 21,5 | [0-99] | 93 | [9-99] | 1 | [1-3,5] | <0,001 |
| Maximale Lyse ≥ 15 % (n, %) | 22 | 52,4 % | 21 | 75 % | 1 | 7,1 % | <0,001 |

Studienpopulation: n (%) = Anzahl (Anteil) der Patient*innen, *Median [Interquartilabstand, IQR], aPTT = aktivierte Partielle Thromboplastinzeit, ECPR = extrakorporale kardiopulmonale Reanimation, INR = International Normalized Ratio, ROSC = Rückkehr des Spontankreislaufs,

^a Aufgrund der geringen Prävalenz der Krankheit erfolgte keine statistische Analyse, ^b Oberer Grenzwert des Normal- oder Referenzbereichs, ^c Eine statistische Analyse der D-Dimer-Werte wurde nicht durchgeführt, da mehrere Messwerte die obere Referenzgrenze des örtlichen Labors von 35 mg/L überschritten hatten

Zwei Patient*innen wurden in eine neurologische Rehabilitationsklinik verlegt und wiesen nach 30-tägiger Evaluation einen CPC-Score von 3 auf. Insgesamt zeigten 14 Patient*innen 30 Tage nach der Reanimation eine gute neurologische Erholung, wobei zehn von ihnen mit einem CPC-Score 1 und vier mit einem CPC-Score 2 bewertet wurden. Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, zeigten Patient*innen mit einem schlechten klinischen Outcome häufiger eine Hyperfibrinolyse (75 % vs. 7,1 %) und eine längere Low-Flow-Zeit (80 vs. 60 Minuten). Sie erhielten höhere kumulative Epinephrin-Dosen (7 mg vs. 6 mg); $p = 0,026$) und wiesen höhere Laktat- (13,9 vs. 11 mmol/L) und niedrigere pH-Werte (Median 6,91 vs. 7,12) auf. Die Fibrinolyse-Variable ML war bei Patient*innen mit schlechtem Outcome signifikant erhöht (93 % vs. 1 %, $p < 0,001$).

3.4 Parameter zur Diskriminierung zwischen ungünstigem und günstigem Outcome (ROC-Analyse)

Wie in der Abbildung 2 dargestellt, zeigte der Fibrinolyse-Parameter ML in der ROC-Analyse eine bessere Diskriminierungsfähigkeit zwischen ungünstigem und günstigem Outcome als die Variablen Low-Flow-Zeit, Laktat und pH. Die ML wies mit 0,85 eine höhere AUC ([95 % CI 0,7–1,0]; $p < 0,001$) als der Laktat- (AUC 0,71 [95 % CI 0,5–0,9; $p = 0,04$], und der pH-Wert (AUC 0,78 [95 % CI 0,6–0,9; $p = 0,003$] sowie die Low-Flow-Zeit (AUC 0,68 [95 % CI 0,5–0,9; $p = 0,05$] auf. Eine schlechte Prognose konnte bei einem ML-Cutoff-Wert ≥ 15 % mit einer Spezifität von 92,9 % [95 % CI 0,69–1,0] und Sensitivität von 75 % [95 % CI 0,57–0,87] vorhergesagt werden. Die Low-Flow-Zeit ergab bei einem Cutoff-Wert von $\geq 78,5$ Minuten eine Spezifität von 85,1 % [95 % CI 0,6–1] und eine Sensitivität von 53,6 % [95 % CI 0,4–0,7] für ein ungünstiges Outcome. Ein pH $< 6,91$ [95 % CI 0,7–1] konnte mit einer Spezifität von 93,3 % eine schlechte Prognose vorhersagen. Die korrespondierende Sensitivität lag bei 51,9 % [95 % CI 0,3–0,7]. Ein Laktat-Wert $> 14,45$ mmol/L war in 84,6 % [95 % CI 0,6–1] der Fälle spezifisch für ein schlechtes Outcome und zeigte eine Sensitivität von 46,4 % [95 % CI 0,3–0,6].

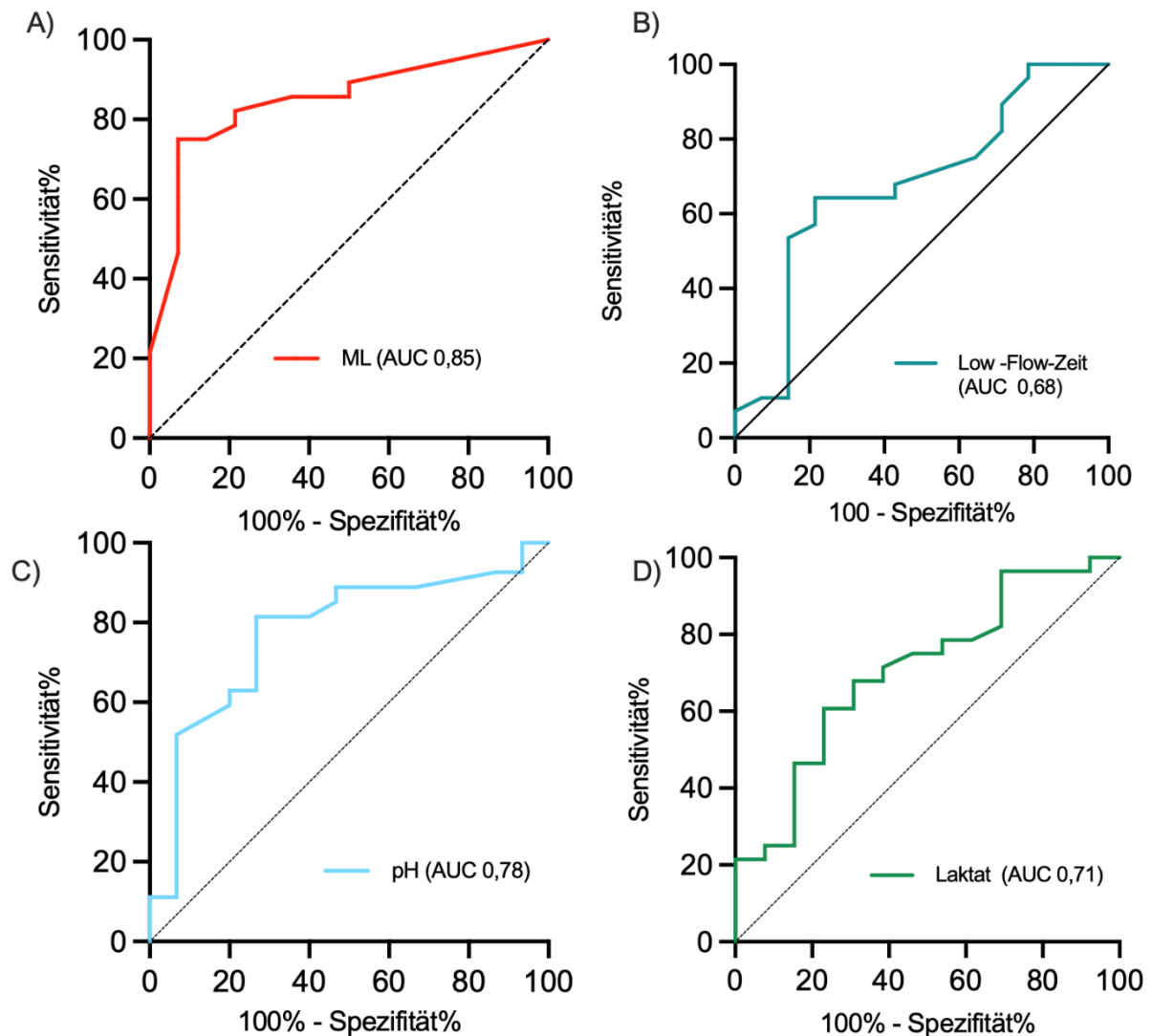


Abbildung 2: Eignung der Parameter Maximum Lysis (ML) (A), Low-Flow-Zeit (B), pH (C) und Laktat (D) zur Vorhersage eines ungünstigen Outcomes (Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Kurven)

Die Fläche unter der Kurve ist als AUC angegeben. *Modifiziert nach Abbildung 1 aus (1).*

3.5 Frühzeitige Vorhersage der Hyperfibrinolyse

Aufgrund der deutlich verringerten Gerinnselfestigkeit (EXTEM A5, A10, MCF) in der Hyperfibrinolyse-Gruppe sowie des Zusammenhangs zwischen Perfusionsmarkern und einer Hyperfibrinolyse wurde eine ROC-Analyse mit dem Ziel durchgeführt, eine Hyperfibrinolyse in der frühen Phase der Reanimation zu detektieren (Abbildung 3). Die Parameter für die Gerinnselfestigkeit nach 5 (EXTEM A5) und 10 Minuten (EXTEM A10) waren mit

einer AUC von 0,76 [95 % CI 0,63–0,89] und 0,79 [95 % CI 0,64–0,9] geeignet, eine Hyperfibrinolyse vorherzusagen. Die AUC für Laktat betrug 0,78 [95 % CI 0,63–0,89]. Die kombinierte ROC-Analyse mit dem Verhältnis von EXTEM A5 zu Laktat zeigte mit einer AUC von 0,89 [95 % CI 0,8–1] die höchste Prädiktionsfähigkeit für eine Hyperfibrinolyse. Der Cut-off-Wert von $\leq 3,1$ für das EXTEM A5-Laktat-Verhältnis konnte mit einer Sensitivität von 88,2 % [95 % CI 0,7–1,0] und Spezifität von 85 % [95 % CI 0,6–1,0] eine Hyperfibrinolyse identifizieren.

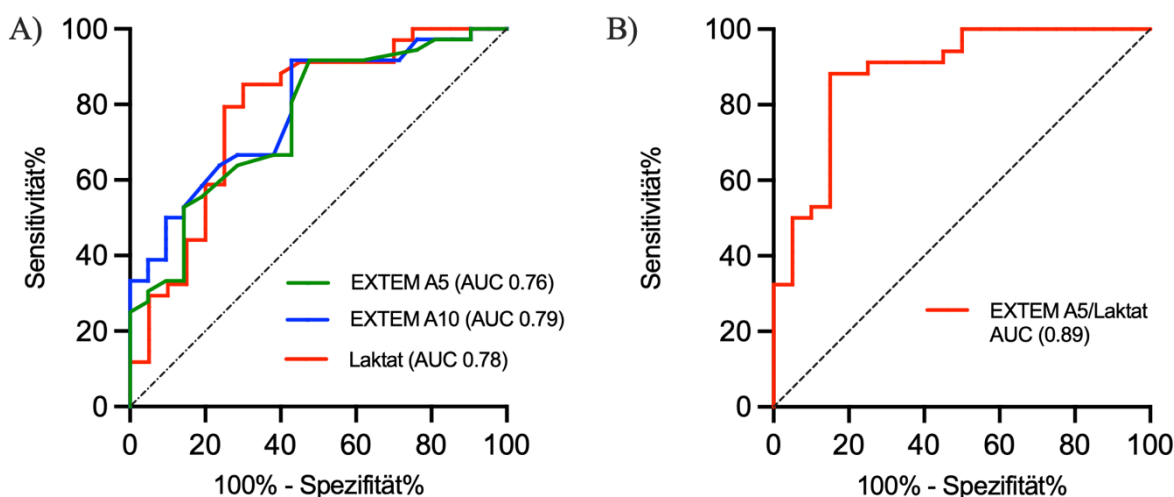


Abbildung 3: Eignung der Parameter EXTEM A5, EXTEM A10 und Laktat (A) sowie des kombinierten Parameters EXTEM A5/Laktat Quotient (B) zur Frühdiagnose einer Hyperfibrinolyse (Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Kurven)

Die Fläche unter der Kurve ist als AUC angegeben. *Nach Abbildung 2 aus (1).*

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden mittels ROTEM® die hämostatischen Veränderungen von Patient*innen mit therapierefraktärem OHCA hinsichtlich ihrer prognostischen Bedeutung und möglicher Implikationen für den Einsatz einer ECPR untersucht. Neben der Validierung der vorhandenen Datenlage zu der Assoziation zwischen einer Hyperfibrinolyse und einem schlechten klinischen Outcome konnte mit der Kombination der früh verfügbaren Parameter Laktat und EXTEM A5 ein Parameter zur frühen Detektion einer Hyperfibrinolyse identifiziert werden.

Zudem unterstützen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Hypothese, dass die Hyperfibrinolyse im Rahmen eines Herz-Kreislauf-Stillstands auf eine insuffiziente bzw. prolongierte Reanimation hindeutet. Im Umkehrschluss kann das Fehlen einer Hyperfibrinolyse als Zeichen für eine qualitativ hochwertige Herzdruckmassage betrachtet werden und als zusätzliche Entscheidungshilfe im Rahmen einer ECPR-Evaluation dienen.

4.1 Hyperfibrinolyse – Prävalenz und Assoziation mit einer Hypoperfusion beim OHCA

Die im Rahmen des persistierenden Herz-Kreislauf-Stillstands bei 63 % der Patient*innen auftretende Hyperfibrinolyse ging mit deutlich erhöhten Laktat- und pH-Werten einher. In vorangegangenen Studien lag die Prävalenz der Hyperfibrinolyse bei OHCA-Patient*innen zwischen 36 % und 50 % (33, 35, 46). Die erhöhte Prävalenz in der vorliegenden Kohorte ist wahrscheinlich auf einen anhaltenden Kreislaufstillstand und einer damit verbundenen protrahierten Hypoperfusion und Gewebehypoxie zurückzuführen.

Im Gegensatz zur vorliegenden Kohorte wurde in früheren Studien bei allen Patient*innen ein ROSC ohne den Einsatz der ECPR erreicht. Dabei waren die Low-Flow-Zeit im Durchschnitt kürzer und die mittleren Laktat-Werte lagen niedriger. Beispielsweise war die mittlere Low-Flow-Zeit in der Kohorte von Buchtele et al. um 43 Minuten kürzer als in der vorliegenden Kohorte (33). Diese Beobachtungen legen nahe, dass mit zunehmender Dauer der Reanimation das Risiko für die Entwicklung einer Gewebehypoxie und Hyperfibrinolyse steigt.

In der Subgruppenanalyse der vorliegenden Kohorte wird der Zusammenhang zwischen der Hypoperfusion und Hyperfibrinolyse besonders deutlich. 93 % der Patient*innen, bei denen nach Ankunft kein ROSC erreicht wurde und eine ECPR aufgrund Nichterfüllung der lokalen Einschlusskriterien nicht in Betracht kam, zeigten eine Hyperfibrinolyse. Bei Patient*innen, bei denen ein ROSC ohne ECPR nach der Ankunft gelang, war dieser Anteil mit 9 % am geringsten. Ein Vergleich der Reanimationsparameter der beiden Gruppen ergab, dass die Gruppe ohne ROSC signifikant längere Reanimationszeiten sowie höhere Laktat- und niedrigere pH-Werte aufwies. Auch Bartos et al. beobachteten in ihrer ECPR-Kohorte nach 40 Minuten Reanimation eine sprunghafte Verschlechterung der metabolischen Parameter und der Überlebenswahrscheinlichkeit (13). Die Autor*innen vermuteten, dass eine zunehmende metabolische Entgleisung die Effektivität der CCPR negativ beeinflusst (13).

Über das Herz-Zeit-Volumen beim Menschen während einer Reanimation ist wenig bekannt. In Tierstudien beträgt das Herz-Zeit-Volumen unter optimaler Reanimation 25–30 % des normalen Wertes (47-49). Die verminderte Durchblutung des Herzens und die zunehmende Azidose während der Reanimation könnte laut Bartos et al. die Kardiomyozyten schädigen und somit die diastolische Funktion verschlechtern (13, 50-52). Die reduzierte Füllung könnte das ohnehin kompromittierte Herz-Zeit-Volumen weiter verringern (13, 50-52). Gleichzeitig überlebten in der Studie von Bartos et al. 15 % der Patient*innen trotz schwerer metabolischer Entgleisung und einer Low-Flow-Zeit von bis zu 90 Minuten (13). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die derzeit verwendeten Parameter die Qualität der Reanimation unzureichend widerspiegeln. Damit könnte die Hyperfibrinolyse als zusätzlicher Marker für eine ineffektive Perfusion an Bedeutung gewinnen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte der Fibrinolyseparameter ML eine größere prognostische Aussagekraft für ein schlechtes Outcome als die Parameter Low-Flow-Zeit, pH-, und Laktat. Buchtele et al. und Schwameis et al. kamen zu vergleichbaren Ergebnissen (33, 34). Im Gegensatz zu den vorliegenden Ergebnissen wiesen Schöchel et al. keinen signifikanten Unterschied bei den Lyseparametern zwischen Patient*innen mit oder ohne ROSC nach (46). Hier muss jedoch erwähnt werden, dass die Blutentnahme in den Vergleichsstudien zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgte. In der vorliegenden Arbeit wurde die Blutentnahme nach Ankunft auf der Intensivstation durchgeführt, während in der Studie von Schöchel et al. diese noch am Reanimationsort erfolgte. Die Parameter

spiegeln somit unterschiedliche Phasen der Reanimation wider, was einen Vergleich zwischen den Studien erschwert.

4.2 Vorhersage und Charakterisierung der fibrinolytischen DIC

In Abhängigkeit von ihrem Schweregrad kann der Nachweis oder der Ausschluss einer Hyperfibrinolyse mittels ROTEM® bis zu 60 Minuten in Anspruch nehmen (38, 39). Solche Informationen bieten in der zeitkritischen Situation einer ECPR-Initiierung keinen Mehrwert.

In mehreren Studien wurden die schnell verfügbaren ROTEM®-Parameter der Gerinnselfestigkeit zur Frühdiagnose einer Hyperfibrinolyse untersucht, wobei diese insbesondere bei einer schweren Hyperfibrinolyse eine hohe prädiktive Wertigkeit zeigten (39, 40, 53). Auch in der vorliegenden Kohorte waren alle gemessenen Variablen der Gerinnselfestigkeit bei Patient*innen mit Hyperfibrinolyse signifikant reduziert. Dieser Befund bildete die Grundlage für die nachfolgende ROC-Analyse zur Frühdetektion der Hyperfibrinolyse. Dabei wies insbesondere das Verhältnis der Variablen EXTEM A5 und Laktat eine hohe Spezifität und Sensitivität für die Detektion der Hyperfibrinolyse auf.

Der Parameter EXTEM A5 beschreibt die Gerinnselfestigkeit 5 Minuten nach der Gerinnselformung. Der EXTEM A5 Wert korreliert stark mit der Thrombozytenzahl und der Fibrinogen-Konzentration (54-56). Die signifikant reduzierte Thrombozytenzahl sowie die Tendenz zu niedrigen Fibrinogen-Konzentrationen bei Patient*innen mit Hyperfibrinolyse bieten eine mögliche Erklärung für die verminderte Gerinnselfestigkeit gemessen als EXTEM A5.

Im Rahmen des Herz-Kreislauf-Stillstands kommt es durch die Hypoxie zur Endothelschädigung mit konsekutiver Freisetzung von tissue-type plasminogen activator (t-PA) und tissue factor, was eine gleichzeitige Thrombin- und Plasmin-Synthese zur Folge hat (25). Dies führt zu einer simultanen Aktivierung der Gerinnungskaskade und Fibrinolyse, was sich in erhöhten Aktivierungsmarkern wie Thrombin-Antithrombin-Komplexen, Plasmin-Antiplasmin-Komplexen und FDP widerspiegelt (25, 28, 57, 58). Eine schwere Hypoxie kann daher zu einer überschießenden Gerinnselformung mit einem gleichzeitigen Gerinnungsabbau führen, was sich im Verbrauch von Gerinnungsproteinen, Thrombozyten und Fibrinogen zeigt (32, 59). Neben dem Fibrinogen-Verbrauch durch die Fibrin-

Bildung, kann bei exzessiver Plasmin-Synthese Fibrinogen direkt zu FDP abgebaut werden (26). Da D-Dimere ein Abbauprodukt des gebildeten Fibrins darstellen, kann ein erhöhtes FDP/D-Dimer-Verhältnis auf einen zusätzlich bestehenden Fibrinogen-Abbau hindeuten und somit als Indikator für das Ausmaß der Hyperfibrinolyse herangezogen werden (26, 60, 61). Der Schweregrad einer DIC lässt sich beispielweise mit dem von der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) entwickelten ISTH-DIC Score erfassen (62). In die Bewertung fließen die Prothrombinzeit, die Thrombozytenzahl sowie die Fibrinogen- und D-Dimer-Konzentration ein.

Laut Kim et al. ist der Schweregrad der DIC bei Reanimierten ein unabhängiger Prädiktor für eine schlechte Prognose und ein frühes Versterben (59). Wada et al. identifizierten in ihrer Arbeit zur Analyse der DIC nach Kreislaufstillstand eine reduzierte Thrombozytenzahl und Fibrinogen-Konzentration, eine deutlich verlängerte Prothrombinzeit sowie ein erhöhtes FDP/D-Dimer-Verhältnis als charakteristische Merkmale einer fibrinolytischen DIC. Darüber hinaus zeigten sie, dass ein initial hoher Laktat-Wert einen unabhängigen Prädiktor für die Entwicklung einer fibrinolytischen DIC darstellt. Die Autor*innen schlussfolgerten, dass eine DIC nach OHCA häufig auftritt und der Schweregrad der Hypoxie während der Reanimation maßgeblich das Fortschreiten der DIC hin zu einem hyperfibrinolytischen Phänotyp vorantreibt.

In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen waren in der vorliegenden Arbeit bei Patient*innen mit und ohne Hyperfibrinolyse pathologische Veränderungen bei Parametern herkömmlicher Gerinnungstests nachweisbar. Zusammenfassend unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Hypothese der simultanen Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse mit Übergang zu einem fibrinolytischen Phänotyp bei schwerer Hypoxie.

4.3 Implikationen für die klinische Praxis und zukünftige Forschung

Aufgrund der hohen Vorhersagekraft der Hyperfibrinolyse für das Outcome könnte die Integration von über viskoelastische Tests ermittelten Perfusionsmarkern den Entscheidungsprozess zur Einleitung einer ECPR unterstützen. Das schnell verfügbare EXTEM A5 / Laktat-Verhältnis bietet in einer zeitkritischen Situation, wie sie bei der ECPR-Initiie-

rung vorliegt, die Möglichkeit eine Hyperfibrinolyse rasch zu detektieren bzw. auszuschließen. Dies könnte insbesondere in Fällen mit langen Low-Flow-Zeiten, welche die lokalen Einschlusskriterien überschreiten, eine zusätzliche Entscheidungshilfe bieten.

Wie erwähnt, wird eine ECPR bei einer Low-Flow Zeit unter 60 Minuten in mehreren Konsensuspapieren und in den europäischen Reanimationsleitlinien von 2021 aufgrund einer erhöhten Überlebenswahrscheinlichkeit empfohlen (20). Jedoch werden diese Empfehlungen aufgrund divergierender Studienergebnisse von Expert*innen kontrovers diskutiert. In mehreren Studien betragen die Überlebensraten trotz einer Low-Flow-Zeit von mehr als 60 Minuten bis zu 20 % (13, 16, 63-65). Laut Mork et al. wäre der Hälfte der Patient*innen mit gutem Outcome bei Befolgung der Einschlusskriterien die ECPR vorzuziehen worden (16).

Der Ausschluss einer Hyperfibrinolyse könnte als Surrogatmarker für eine effektive Reanimation Patient*innen identifizieren, die trotz langer Low-Flow-Zeit von einer ECPR profitieren könnten. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit legen nahe, dass die Integration von viskoelastischen Tests unter Berücksichtigung der etablierten Reanimationsparameter (z. B. pH-Wert, Laktat-Spiegel) den Entscheidungsprozess für den Einsatz der ECPR weiter optimieren könnte. Weitere prospektive Studien sind notwendig, um die Befunde der vorliegenden Arbeit zu validieren.

4.4 Limitationen

Zu den Limitationen der vorliegenden Arbeit zählen das Studiendesign und die verwendeten diagnostischen Methoden.

Bei der Interpretation der Befunde sind die relativ geringe Stichprobengröße sowie das retrospektive Design der Studie zu berücksichtigen. Diese Faktoren schränken potenziell die Aussagekraft und Zuverlässigkeit der entwickelten Vorhersagemodelle ein. Die monozentrische Akquirierung der Daten stellt eine weitere Einschränkung dar, da hierdurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Einrichtungen beispielweise mit unterschiedlichen Einschlusskriterien für eine ECPR limitiert wird. Eine weitere Limitation ist die hochselektive Kohorte mit therapierefraktärem Kreislaufstillstand mutmaßlich kardiopulmonaler Genese. Daher lassen sich die vorliegenden Befunde möglicherweise auf Patient*innen mit einem Herz-Kreislauf-Stillstand anderer Genese nicht übertragen.

Die Ergebnisse sind auch aufgrund der verwendeten Methoden nicht generalisierbar. Die mit dem ROTEM® erzielten Parameter sind gerätespezifisch und unterscheiden sich von viskoelastischen Systeme anderer Hersteller.

Zusätzlich ist zu erwähnen, dass aktuell keine standardisierte Methode für den Nachweis der Fibrinolyse existiert, was die Vergleichbarkeit der Befunde unterschiedlicher Studien limitiert. Aufgrund der zunehmenden Relevanz der Thematik ist eine international einheitlich Messmethode dringend erforderlich. Bei den konventionellen Gerinnungstests konnten in der vorliegenden Arbeit die D-Dimer-Werte nicht zur Beurteilung der Hyperfibrinolyse herangezogen werden, da eine erheblich Anzahl der Messwerte die obere Referenzgrenze von 35 mg/L des Labors überschritt.

Zusammenfassend haben die Befunde der vorliegenden Studie das Potenzial, den Entscheidungsprozess im Rahmen der ECPR-Evaluation zu verbessern. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine Observationsstudie mit relativ kleiner Fallzahl handelt, deren Ergebnisse durch prospektive multizentrische Studien mit einheitlichen Messmethoden bestätigt werden müssen.

4.5 Schlussfolgerungen

Die ECPR stellt eine vielversprechende Therapieoption für den therapierefraktären Herz-Kreislauf-Stillstand dar. Die Identifikation von Patient*innen, die von einer ECPR profitieren könnten, ist jedoch eine klinische und wissenschaftliche Herausforderung.

Die häufig bei einem therapierefraktären Herz-Kreislauf-Stillstand auftretende Hyperfibrinolyse ist mit anderen Hypoxiemarkern und einem schlechten Outcome assoziiert. Die Möglichkeit einer frühzeitigen Identifikation einer Hyperfibrinolyse, insbesondere in Kombination mit erhöhten Laktat-Werten, stellt einen vielversprechenden diagnostischen Ansatz dar und spricht für die Implementierung von viskoelastischen Tests in den Entscheidungsprozess für oder gegen eine ECPR. Das Fehlen einer Hyperfibrinolyse könnte als Marker für eine qualitativ hochwertige Reanimation gewertet werden und als Argument genutzt werden, eine ECPR trotz einer langen Low-Flow-Zeit zu initiieren. Weitere Studien sind notwendig, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu validieren.

Literaturverzeichnis

1. Magomedov A, Kruse JM, Zickler D, Kunz JV, Koerner R, Piper SK, Kamhieh-Milz J, Eckardt K-U, Nee J. Association of hyperfibrinolysis with poor prognosis in refractory circulatory arrest: implications for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *British Journal of Anaesthesia*.
2. Gräsner J-T, Wnent J, Herlitz J, Perkins GD, Lefering R, Tjelmeland I, Koster RW, Masterson S, Rossell-Ortiz F, Maurer H, Böttiger BW, Moertl M, Mols P, Alihodžić H, Hadžibegović I, Ioannides M, Truhlář A, Wissenberg M, Salo A, Escutnaire J, Nikolaou N, Nagy E, Jonsson BS, Wright P, Semeraro F, Clarens C, Beesems S, Cebula G, Correia VH, Cimpoesu D, Raffay V, Trenkler S, Markota A, Strömsöe A, Burkart R, Booth S, Bossaert L. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - Results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation*. 2020;148:218-26.
3. Amacher SA, Bohren C, Blatter R, Becker C, Beck K, Mueller J, Loretz N, Gross S, Tisljar K, Sutter R, Appenzeller-Herzog C, Marsch S, Hunziker S. Long-term Survival After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiology*. 2022;7(6):633-43.
4. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, VanWagner LB, Tsao CW. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
5. Richardson AC, 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.
6. Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, Paden M, Brodie D, Anders M, Hoskote A, Ramanathan K, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus P, Stead C, Barrett NA, Mueller T, Gómez RD, Malhotra Kapoor P, Fraser JF, Bartlett RH, Alexander PMA, Barbaro RP, Group obotELSOMC. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors. *ASAIO Journal*. 2024;70(2):131-43.
7. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv 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;161:115-51.
8. 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, Biros 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. *The Lancet*. 2020;396(10265):1807-16.
9. Belohlavek J, Smalcova J, Rob D, Franek O, Smid O, Pokorna M, Horák J, Mrazek V, Kovarnik T, Zemanek D, Kral A, Havranek S, Kavalkova P, Kompelentova L, Tomková H, Mejstrik A, Valasek J, Peran D, Pekara J, Rulisek J, Balik M, Huptych M, Jarkovsky J, Malik J, Valerianova A, Mlejnsky F, Kolouch P, Havrankova P, Romportl D, Komarek A, Linhart A. Effect of Intra-arrest Transport, Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation, and Immediate Invasive Assessment and Treatment on Functional Neurologic Outcome

in Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2022;327(8):737-47.

10. Suverein MM, Delnoij TSR, Lorusso R, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Otterspoor L, Elzo Kraemer CV, Vlaar APJ, van der Heijden JJ, Scholten E, den Uil C, Jansen T, van den Bogaard B, Kuijpers M, Lam KY, Montero Cabezas JM, Driessen AHG, Rittersma SZH, Heijnen BG, Dos Reis Miranda D, Bleeker G, de Metz J, Hermanides RS, Lopez Matta J, Eberl S, Donker DW, van Thiel RJ, Akin S, van Meer O, Henriques J, Bokhoven KC, Mandigers L, Bunge JJH, Bol ME, Winkens B, Essers B, Weerwind PW, Maessen JG, van de Poll MCG. Early Extracorporeal CPR for Refractory Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *N Engl J Med*. 2023;388(4):299-309.

11. Rob D, Smalcova J, Smid O, Kral A, Kovarnik T, Zemanek D, Kavalkova P, Huptych M, Komarek A, Franek O, Havranek S, Linhart A, Belohlavek J. Extracorporeal versus conventional cardiopulmonary resuscitation for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a secondary analysis of the Prague OHCA trial. *Crit Care*. 2022;26(1):330.

12. Belohlavek J, Yannopoulos D, Smalcova J, Rob D, Bartos J, Huptych M, Kavalkova P, Kalra R, Grunau B, Taccone FS, Aufderheide TP. Intraarrest transport, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, and early invasive management in refractory out-of-hospital cardiac arrest: an individual patient data pooled analysis of two randomised trials. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101988.

13. Bartos JA, Grunau B, Carlson C, Duval S, Ripeckyj A, Kalra R, Raveendran G, John R, Conterato M, Frascione RJ, Trembley A, Aufderheide TP, Yannopoulos D. Improved Survival With Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation Despite Progressive Metabolic Derangement Associated With Prolonged Resuscitation. *Circulation*. 2020;141(11):877-86.

14. Inoue A, Hifumi T, Sakamoto T, Okamoto H, Kunikata J, Yokoi H, Sawano H, Egawa Y, Kato S, Sugiyama K, Bunya N, Kasai T, Ijuin S, Nakayama S, Kanda J, Kanou S, Takiguchi T, Yokobori S, Takada H, Inoue K, Takeuchi I, Honzawa H, Kobayashi M, Hamagami T, Takayama W, Otomo Y, Maekawa K, Shimizu T, Nara S, Nasu M, Takahashi K, Hagiwara Y, Kushimoto S, Fukuda R, Ogura T, Shiraishi SI, Zushi R, Otani N, Kikuchi M, Watanabe K, Nakagami T, Shoko T, Kitamura N, Otani T, Matsuoka Y, Aoki M, Sakuraya M, Arimoto H, Homma K, Naito H, Nakao S, Okazaki T, Tahara Y, Kuroda Y. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adult patients with out-of-hospital cardiac arrest: a retrospective large cohort multicenter study in Japan. *Crit Care*. 2022;26(1):129.

15. 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.

16. Mørk SR, Stengaard C, Linde L, Møller JE, Jensen LO, Schmidt H, Riber LP, Andreasen JB, Thomassen SA, Laugesen H, Freeman PM, Christensen S, Greisen JR, Tang M, Møller-Sørensen PH, Holmvang L, Gregers E, Kjaergaard J, Hassager C, Eiskjær H, Terkelsen CJ. Mechanical circulatory support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a Danish nationwide multicenter study. *Crit Care*. 2021;25(1):174.

17. Debaty G, Babaz V, Durand M, Gaide-Chevronnay L, Fournel E, Blancher M, Bouvaist H, Chavanon O, Maignan M, Bouzat P, Albaladejo P, Labarère 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.

18. Yannopoulos D, Bartos JA, Aufderheide TP, Callaway CW, Deo R, Garcia S, Halperin HR, Kern KB, Kudenchuk PJ, Neumar RW, Raveendran G. The Evolving Role of the Cardiac Catheterization Laboratory in the Management of Patients With Out-of-

Hospital Cardiac Arrest: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(12):e530-e52.

19. Mørk SR, Bøtker MT, Christensen S, Tang M, Terkelsen CJ. Survival and neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest treated with and without mechanical circulatory support. *Resusc Plus*. 2022;10:100230.

20. Richardson ASC, Tonna JE, Nanjappa 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, Bělohávek J, 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.

21. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, Dohmen C, Böttiger BW, Bauersachs J, Markewitz A, Bauer A, Gräsner 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. Empfehlungen zur extrakorporalen kardiopulmonalen Reanimation (eCPR). *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*. 2018;113(6):478-86.

22. 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). *Critical Care*. 2017;21(1):157.

23. Mandigers L, Boersma E, den Uil CA, Gommers D, Bělohávek J, Belliato M, Lorusso R, dos Reis Miranda D. Systematic review and meta-analysis comparing low-flow duration of extracorporeal and conventional cardiopulmonary resuscitation. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2022;35(4).

24. Hayashida K, Suzuki M, Yonemoto N, Hori S, Tamura T, Sakurai A, Tahara Y, Nagao K, Yaguchi A, Morimura N. 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.

25. Wada T. Coagulofibrinolytic Changes in Patients with Post-cardiac Arrest Syndrome. *Frontiers in Medicine*. 2017;4.

26. Wada T, Gando S. Phenotypes of Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost*. 2024;124(3):181-91.

27. Kleinveld DJB, Hamada SR, Sandroni C. Trauma-induced coagulopathy. *Intensive Care Medicine*. 2022;48(11):1642-5.

28. Adrie C, Monchi M, Laurent I, Um S, Yan SB, Thuong M, Cariou A, Charpentier J, Dhainaut JF. Coagulopathy after successful cardiopulmonary resuscitation following cardiac arrest: implication of the protein C anticoagulant pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(1):21-8.

29. Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, Kobayashi S, Kemmotsu O. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels during and after cardiopulmonary resuscitation. *Thromb Res*. 1999;96(2):107-13.

30. Mangum M, Venable RH, Boatwright JD, Cocke TB. Hypoxia: a stimulus for tissue plasminogen activator release in humans? *Aviat Space Environ Med*. 1987;58(11):1093-6.

31. Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med*. 2005;15(8):302-8.

32. Wada T, Gando S, Ono Y, Maekawa K, Katabami K, Hayakawa M, Sawamura A. Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thrombosis Journal*. 2016;14(1):43.

33. Buchtele N, Schörgenhofer C, Spiel AO, Jilma B, Schwameis M. Increased Fibrinolysis as a Specific Marker of Poor Outcome After Cardiac Arrest. *Critical Care Medicine*. 2018;46(10):e995-e1001.
34. Schwameis M, Schober A, Schörgenhofer C, Sperr WR, Schöch H, Janata-Schwartzek K, Kürkciyan EI, Sterz F, Jilma B. Asphyxia by Drowning Induces Massive Bleeding Due To Hyperfibrinolytic Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Med*. 2015;43(11):2394-402.
35. Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, Van der Rijst C, Van Bochove V, Nanayakkara PW, Vandewalle E, Boer C. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation*. 2012;83(12):1451-5.
36. Veigas PV, Callum J, Rizoli S, Nascimento B, da Luz LT. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):114.
37. Selby R. "TEG talk": expanding clinical roles for thromboelastography and rotational thromboelastometry. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):67-75.
38. Schöch H, Frietsch T, Pavelka M, Jámbor C. Hyperfibrinolysis After Major Trauma: Differential Diagnosis of Lysis Patterns and Prognostic Value of Thrombelastometry. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2009;67(1):125-31.
39. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of Early Thromboelastometric Variables from Extrinsically Activated Assays With and Without Aprotinin for Rapid Detection of Fibrinolysis. *Anesthesia & Analgesia*. 2014;119(3):533-42.
40. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, David JS. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth*. 2008;100(6):792-7.
41. Drotarova M, Zolkova J, Belakova KM, Brunclikova M, Skornova I, Stasko J, Simurda T. Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM-Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(20).
42. Schenk B, Görlinger K, Tremel B, Tauber H, Fries D, Niederwanger C, Oswald E, Bachler M. A comparison of the new ROTEM® sigma with its predecessor, the ROTEMdelta. *Anaesthesia*. 2019;74(3):348-56.
43. Görlinger K, Bhardwaj V, Kapoor PM. Simulation in coagulation testing using rotational thromboelastometry: A fast emerging, reliable point of care technique. *Ann Card Anaesth*. 2016;19(3):516-20.
44. Jennett B, Bond M. ASSESSMENT OF OUTCOME AFTER SEVERE BRAIN DAMAGE: A Practical Scale. *The Lancet*. 1975;305(7905):480-4.
45. Edgren E, Hedstrand U, Kelsey S, Sutton-Tyrrell K, Safar P. Assessment of neurological prognosis in comatose survivors of cardiac arrest. BRCT I Study Group. *Lancet*. 1994;343(8905):1055-9.
46. Schöch H, Cadamuro J, Seidl S, Franz A, Solomon C, Schlimp CJ, Ziegler B. Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest: results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation*. 2013;84(4):454-9.
47. Duggal C, Weil MH, Gazmuri RJ, Tang W, Sun S, O'Connell F, Ali M. Regional blood flow during closed-chest cardiac resuscitation in rats. *J Appl Physiol (1985)*. 1993;74(1):147-52.
48. Lurie K, Voelckel W, Plaisance P, Zielinski T, McKnite S, Kor D, Sugiyama A, Sukhum P. Use of an inspiratory impedance threshold valve during cardiopulmonary resuscitation: a progress report. *Resuscitation*. 2000;44(3):219-30.

49. Lurie KG, Mulligan KA, McKnite S, Detloff B, Lindstrom P, Lindner KH. Optimizing standard cardiopulmonary resuscitation with an inspiratory impedance threshold valve. *Chest*. 1998;113(4):1084-90.
50. Neumar RW, Brown CG, Robitaille PM, Altschuld RA. Myocardial high energy phosphate metabolism during ventricular fibrillation with total circulatory arrest. *Resuscitation*. 1990;19(3):199-226.
51. Neumar RW, Brown CG, Van Ligten P, Hoekstra J, Altschuld RA, Baker P. Estimation of myocardial ischemic injury during ventricular fibrillation with total circulatory arrest using high-energy phosphates and lactate as metabolic markers. *Ann Emerg Med*. 1991;20(3):222-9.
52. Schotola H, Toischer K, Popov AF, Renner A, Schmitto JD, Gummert J, Quintel M, Bauer M, Maier LS, Sossalla S. Mild metabolic acidosis impairs the β -adrenergic response in isolated human failing myocardium. *Crit Care*. 2012;16(4):R153.
53. Wang I-J, Park S-W, Bae B-K, Lee S-H, Choi HJ, Park SJ, Ahn TY, Goh TS, Lee MJ, Yeom SR. FIBTEM Improves the Sensitivity of Hyperfibrinolysis Detection in Severe Trauma Patients: A Retrospective Study Using Thromboelastometry. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6980.
54. Song JG, Jeong SM, Jun IG, Lee HM, Hwang GS. Five-minute parameter of thromboelastometry is sufficient to detect thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia in patients undergoing liver transplantation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(2):290-7.
55. Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, Stanworth S, Brohi K. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(7):1342-51.
56. Meyer ASP, Meyer MAS, Sørensen AM, Rasmussen LS, Hansen MB, Holcomb JB, Cotton BA, Wade CE, Ostrowski SR, Johansson PI. Thrombelastography and rotational thromboelastometry early amplitudes in 182 trauma patients with clinical suspicion of severe injury. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014;76(3):682-90.
57. Wada T, Gando S, Mizugaki A, Yanagida Y, Jesmin S, Yokota H, Ieko M. Coagulofibrinolytic changes in patients with disseminated intravascular coagulation associated with post-cardiac arrest syndrome--fibrinolytic shutdown and insufficient activation of fibrinolysis lead to organ dysfunction. *Thromb Res*. 2013;132(1):e64-9.
58. Böttiger BW, Motsch J, Böhrer H, Böker T, Aulmann M, Nawroth PP, Martin E. Activation of blood coagulation after cardiac arrest is not balanced adequately by activation of endogenous fibrinolysis. *Circulation*. 1995;92(9):2572-8.
59. 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.
60. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014;2(1):20.
61. Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, Katabami K. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res*. 2009;124(5):608-13.
62. Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-30.
63. Mork SR, Stengaard C, Linde L, Moller JE, Jensen LO, Schmidt H, Riber LP, Andreasen JB, Thomassen SA, Laugesen H, Freeman PM, Christensen S, Greisen JR, Tang M, Moller-Sorensen PH, Holmvang L, Gregers E, Kjaergaard J, Hassager C,

Eiskjaer H, Terkelsen CJ. Mechanical circulatory support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a Danish nationwide multicenter study. *Crit Care*. 2021;25(1):174.

64. Daou O, Winiszewski H, Besch G, Pili-Floury S, Belon F, Guillon B, Marx T, Chocron S, Capellier G, Perrotti A, Piton G. Initial pH and shockable rhythm are associated with favorable neurological outcome in cardiac arrest patients resuscitated with extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Journal of Thoracic Disease*. 2020;12(3):849-57.

65. Reyher C, Karst SR, Muellenbach RM, Lotz C, Peivandi AA, Boersch V, Weber K, Gradaus R, Rolfes C. Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR) bei prähospitalem Herz-Kreislauf-Stillstand (OHCA). *Der Anaesthesist*. 2021;70(5):376-82.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Abakar Magomedov versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Hämostaseologische Aspekte im Rahmen eines Herzkreislaufstillstandes und deren Stellenwert für die klinische Prognose“ / „Hemostaseological aspects in the context of cardiac arrest and their impact on clinical outcome“ 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: 07.09.2024

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Abakar Magomedov hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation: Association of hyperfibrinolysis with poor prognosis in refractory circulatory arrest: implications for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation.

Magomedov A, Kruse JM, Zickler D, Kunz JV, Koerner R, Piper SK, Kamhieh-Milz J, Eckardt KU, Nee J.

British Journal of Anaesthesia; September 2024

Beitrag im Einzelnen:

Die Erstellung und das Design der Studie erfolgten in enger Zusammenarbeit mit PD Dr. Jan Matthias Kruse, PD Dr. Daniel Zickler und Dr. Jens Nee. Die Erhebung und Aufbereitung der Daten erfolgten eigenständig. Die statistische Analyse und Visualisierung der Daten wurden ebenfalls eigenständig durchgeführt. Anschließend erfolgte eine statistische Supervision durch Frau Dr. Sophie K. Piper. Die Interpretation und Diskussion der Daten erfolgten eigenständig und wurden durch den Betreuer PD Dr. Jan Matthias Kruse unterstützt. Das Verfassen des Manuskripts sowie die Literaturrecherche erfolgten größtenteils eigenständig und wurden durch PD Dr. Jan Matthias Kruse und Dr. Jens Nee supervidiert. Alle Autoren der Publikation haben vor der Einreichung des Manuskripts mit konstruktiven Kommentaren und Vorschlägen zum Inhalt beigetragen. Die Überarbeitung des Manuskripts und die Umsetzung der Kommentare der Reviewer nach der Revision erfolgten selbständig und wurden durch PD Dr. Jan Matthias Kruse und Prof. Kai-Uwe Eckardt mit konstruktiven Anmerkungen ergänzt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

BJA

British Journal of Anaesthesia, 133 (3): 500–507 (2024)

doi: 10.1016/j.bja.2024.05.034

Advance Access Publication Date: 17 July 2024

Clinical Investigation

CARDIOVASCULAR

Association of hyperfibrinolysis with poor prognosis in refractory circulatory arrest: implications for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation

Abakar Magomedov^{1,*}, Jan M. Kruse¹, Daniel Zickler¹, Julius V. Kunz¹, Roland Koerner¹, Sophie K. Piper^{2,3}, Julian Kamhieh-Milz⁴, Kai-Uwe Eckardt¹ and Jens Nee¹

¹Department of Nephrology and Medical Intensive Care, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany, ²Institute of Medical Informatics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt – Universität zu Berlin, Berlin, Germany, ³Institute of Biometry and Clinical Epidemiology, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Freie Universität Berlin and Humboldt – Universität zu Berlin, Berlin, Germany and ⁴Institute for Transfusion Medicine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

*Corresponding author. E-mail: abakar.magomedov@charite.de



This article is accompanied by an editorial: Hyperfibrinolysis: potential guidance for decision-making to avoid futile extracorporeal cardiopulmonary resuscitation by Schöchl & Zipperle, *Br J Anaesth* 2024;133: 473–475, doi: [10.1016/j.bja.2024.06.023](https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.06.023)

Abstract

Background: Identifying candidates for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) is challenging, and novel predictive markers are urgently needed. Hyperfibrinolysis is linked to tissue hypoxia and is associated with poor outcomes in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA). Rotational thromboelastometry (ROTEM) can detect or rule out hyperfibrinolysis, and could, therefore, provide decision support for initiation of eCPR. We explored early detection of hyperfibrinolysis in patients with refractory OHCA referred for eCPR.

Methods: We analysed ROTEM results and resuscitation parameters of 57 adult patients with ongoing OHCA who presented to our ICU for eCPR evaluation.

Results: Hyperfibrinolysis, defined as maximum lysis $\geq 15\%$, was present in 36 patients (63%) and was associated with higher serum lactate, lower arterial blood pH, and increased low-flow intervals. Of 42 patients who achieved return of circulation, 28 had a poor 30-day outcome. The incidence of hyperfibrinolysis was higher in the poor outcome group compared with patients with good outcomes (75% [21 of 28] vs 7.1% [1 of 14]; $P < 0.001$). The ratio of EXTEM A5 to lactate concentration showed good predictive value in detecting hyperfibrinolysis (AUC of 0.89 [95% confidence interval 0.8–1]).

Conclusions: Hyperfibrinolysis was common in patients with refractory cardiac arrest, and was associated with poor prognosis. The combination of high lactate with early clot firmness values, such as EXTEM A5, appears promising for early detection of hyperfibrinolysis. This finding could facilitate decisions to perform eCPR, particularly for patients with prolonged low-flow duration but lacking hyperfibrinolysis.

Keywords: extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; extracorporeal membrane oxygenation; hyperfibrinolysis; out-of-hospital cardiac arrest; refractory cardiac arrest; thromboelastometry

Editor's key points

- Triaging candidates for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) is clinically challenging.

- Hyperfibrinolysis is linked to tissue hypoxia and associated with poor outcomes in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA).

Received: 25 January 2024; Accepted: 12 May 2024

© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of British Journal of Anaesthesia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

For Permissions, please email: permissions@elsevier.com

- The potential use of early detection of hyperfibrinolysis as a predictor of outcome in eCPR was analysed using rotational thromboelastometry in 57 adult patients with ongoing OHCA admitted to ICU for eCPR evaluation.
- The incidence of hyperfibrinolysis was common after OHCA, and was higher in patients with poor outcome after eCPR.
- Early detection of hyperfibrinolysis in combination with elevated lactate concentration is promising as an approach to facilitate decisions regarding initiation of eCPR after OHCA.

Despite intensive research, campaigns to improve public engagement, and efforts to increase availability of external defibrillators, the prognosis after out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) remains poor.^{1–3} Over the past decade, mechanical circulatory support systems such as extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) have emerged as promising rescue therapy in patients with refractory cardiac arrest. However, identifying optimal candidates for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR) remains a major challenge.^{4–6} Most experts agree that a witnessed arrest and no or at least short periods of no flow are a prerequisite for considering eCPR.⁷ The duration of conventional CPR is also of prognostic value and might help in deciding which patients are suitable candidates for ECMO.⁸ The impact of the quality of cardiac compressions, oxygenation, and overall circulation during conventional CPR remains an area of uncertainty. Long periods of low flow might still be associated with a favourable prognosis if the circulation during conventional CPR is sufficient to maintain the integrity of vital tissues.

Blood lactate, potassium, and pH are important markers of hypoperfusion to identify patients who are unlikely to benefit from eCPR. However, none of these parameters has proven to have sufficient sensitivity and specificity to predict clinical outcomes reliably.⁹ The search for other quickly available parameters to predict good or poor prognosis during evaluation for eCPR remains the focus of ongoing research. Recent studies have shown that patients resuscitated from cardiac arrest who developed disseminated intravascular coagulation (DIC) with a hyperfibrinolytic pattern are at a higher risk of multiple organ dysfunction syndrome and poor neurological outcomes.^{10–12} Moreover, Viersen and colleagues¹⁰ reported that severe hyperfibrinolysis detected by rotational thromboelastometry (ROTEM) and conventional markers of hyperfibrinolysis were associated with prolonged cardiopulmonary resuscitation time and elevated lactate concentrations. The authors concluded that profound hypoperfusion and tissue hypoxia in patients with OHCA might induce hyperfibrinolysis without prior trauma.

While the exact mechanisms remain elusive, it is assumed that severe hypoperfusion and hypoxia trigger tissue-type plasminogen activator (t-PA) release from Weibel–Palade bodies in endothelial cells.^{13,14} Evidence supporting this hypothesis is derived from previously healthy drowning victims who experience prolonged no-flow intervals and develop severe hyperfibrinolysis after resuscitation.¹¹ Likewise, evidence of hyperfibrinolysis on admission to ICU could reflect insufficient CPR performance and might provide an additional marker of hypoperfusion to predict poor outcome, as reported by Buchtele and colleagues.¹⁵ Incorporating ROTEM as a point-of-care assay to screen for hyperfibrinolysis during evaluation

for eCPR might therefore aid in decision-making, particularly in patients with prolonged periods of low flow who have exceeded the therapeutic time window but show no signs of hyperfibrinolysis.

Therefore, the aim of this study was to investigate the feasibility of rapid detection or exclusion of hyperfibrinolysis using early ROTEM values during resuscitation and to evaluate their possible roles in decision-making for performing eCPR.

Methods

The study was approved by the ethics committees of Charité—Universitätsmedizin Berlin (EA2/066/23) on June 28, 2023 and was conducted according to the Declaration of Helsinki. Necessity for informed consent was waived because of the retrospective nature of the study.

Patient selection and data collection

The study included patients >18 yr old who failed to achieve return of spontaneous circulation (ROSC) after guideline-based resuscitation efforts and were admitted to the Charité – Universitätsmedizin Berlin ICU for eCPR evaluation between November 2019 and November 2022. Inclusion was limited to patients with presumed cardiovascular causes of circulatory arrest. Patients who did not receive viscoelastic testing during eCPR evaluation were excluded from the study.

Evaluation for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation

Upon arrival to ICU, the decision to perform an eCPR was made according to the inclusion and exclusion criteria of our centre. Patients were excluded from eCPR if they experienced an unwitnessed cardiac arrest, did not receive bystander CPR, had an estimated low-flow time to eCPR >90 min, or had a known malignancy.

All patients underwent targeted body temperature management with a target temperature of 33°C. Cooling was performed using a water-circulating gel pad cooling device (Arctic Sun 5000 Temperature Management System; Medivance, Louisville, KY, USA) or ECMO. Each patient received an oesophageal probe for continuous body temperature monitoring.

Resuscitation-related data were collected and analysed based on the international reporting guidelines for patients with OHCA.¹⁶ Poor clinical outcome was defined as death or unfavourable neurological outcome assessed by the cerebral performance category (CPC) score of 3–5 during the ICU stay or on day 30 after OHCA. The neurological condition of patients transferred for rehabilitation within 30 days after resuscitation was evaluated based on routinely received medical reports from the rehabilitation clinics.

Laboratory methods

Blood samples were collected for laboratory studies and ROTEM analysis as soon as vascular access was established. Viscoelastic tests were performed with citrated blood using a ROTEM Sigma device (Tem International, Munich, Germany).¹⁷

An extrinsically activated assay (tissue factor activation, EXTEM) was performed to assess clot dynamics using: clotting time (s), representing the time until initiation of clotting; clot formation time (s), the time until clot firmness reaches 20 mm; A5 and A10 (in mm) measuring early clot firmness,

corresponding to the amplitude at 5 and 10 min, respectively; maximum clot firmness, the maximum amplitude of clot firmness during the runtime; and maximum lysis (ML, %), expressed as a percentage of the clot lysed after 60 min of measurement, reflecting fibrinolytic activity (Supplementary Fig. S1). ML $\geq 15\%$ was defined as hyperfibrinolysis.¹⁸

Data analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Statistics Version 28 (IBM, Armonk, NY, USA) and GraphPad Prism version 9 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). For continuous variables, descriptive statistics are given as median with interquartile range (IQR), while categorical variables are presented as absolute and relative frequencies. To compare differences between two independent groups (hyperfibrinolysis vs no hyperfibrinolysis; good outcome vs poor outcome), the Mann–Whitney U-test was used for continuous variables, and χ^2 test was used for categorical variables. The Kruskal–Wallis test was used to perform a subgroup analysis of resuscitation parameters among the no-ROSC, eCPR, and ROSC groups. To explore the ability of ML to discriminate between patients with and without good outcomes, receiver operating characteristic (ROC) analysis was carried out, including area under the curve measures (AUC) with 95% confidence intervals (CI). The corresponding sensitivity and specificity for the respective cut-off values are given in percentage and CI. Upon discovering the association between markers of tissue hypoxia and hyperfibrinolysis, we conducted a *post hoc* analysis to assess the ability of early ROTEM values (A5 and A10 in the EXTEM assay) and lactate concentrations to detect or exclude hyperfibrinolysis at an earlier stage. ROC analyses were used to test the ability of A5

and A10 values, or the combination of A5 and lactate concentrations, to discriminate between patients with and without hyperfibrinolysis, as defined by ML $\geq 15\%$. Kaplan–Meier curves are used to describe overall survival between patients with hyperfibrinolysis (ML $\geq 15\%$) and those without (ML $< 15\%$). The log-rank test was used to test differences in overall survival between these groups. A two-sided significance level of 0.05 was applied without adjustment for multiple comparisons. All P-values constitute exploratory data analyses and do not allow for confirmatory generalisation of results.

Results

Fifty-seven patients (median age 54 yr, [IQR 42–61 yr]; 80.7% male) with ongoing OHCA who were admitted to our ICU were included in the study. On arrival, sustained ROSC was established in nine patients (15.8%) after conventional resuscitation efforts. Thirty-three patients (57.9%) received venoarterial-ECMO (VA-ECMO) therapy because of refractory cardiac arrest. Fifteen patients (26.3%) did not meet the inclusion criteria for eCPR (e.g. prolonged resuscitation, unobserved circulatory arrest, no basic life support), and no sufficient ROSC could be established, despite optimisation of resuscitation efforts.

Pathologic fibrinolysis with ML $\geq 15\%$ was detected in 36 (63.2%) patients [95% CI 0.46–0.82]. Nearly all patients without ROSC in whom eCPR was not initiated showed signs of hyperfibrinolysis (14 out of 15), whereas patients successfully resuscitated by conventional methods had the lowest incidence of hyperfibrinolysis (one out of nine). In the ECMO group, 21 out of 33 patients had hyperfibrinolysis. Baseline characteristics stratified by the presence or absence of hyperfibrinolysis are presented in Table 1 and Supplementary Figure S2.

Table 1 Baseline characteristics stratified by the presence or absence of hyperfibrinolysis. eCPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; PTT, partial thromboplastin time; ROSC, return of spontaneous circulation. *ROSC, eCPR, and no ROSC are distinct, non-overlapping categories and describe the final resuscitation status after admission. †Upper limit value of normal or reference range. ‡Statistical analyses for D-dimer levels were not performed as several measured values exceeded the local laboratory's upper reference limit of 35 mg L⁻¹.

| Variables | Cohort (n=57) | | Hyperfibrinolysis (n=36) | | No hyperfibrinolysis (n=21) | | P-value |
|--|---------------|-------------|--------------------------|-------------|-----------------------------|-------------|---------|
| Age (yr), median [IQR] | 54 | [42–61] | 56 | [45–63] | 54 | [37–59] | 0.18 |
| Gender, male (n, %) | 46 | 80.7 | 29 | 80.6 | 17 | 81 | 0.97 |
| Resuscitation status* | | | | | | | <0.001 |
| No ROSC* (n, %) | 15 | 26.3 | 14 | 38.9 | 1 | 4.8 | |
| eCPR* (n, %) | 33 | 57.9 | 21 | 58.3 | 12 | 57.1 | |
| ROSC* (n, %) | 9 | 15.8 | 1 | 2.8 | 8 | 38.1 | |
| Resuscitation values | | | | | | | |
| Witnessed (n, %) | 47 | 82.5 | 31 | 86.1 | 16 | 76.2 | 0.34 |
| Basic life support (n, %) | 49 | 86.0 | 31 | 86.1 | 18 | 85.7 | 0.97 |
| Shockable rhythm (n, %) | 35 | 61.4 | 20 | 55.6 | 15 | 71.4 | 0.24 |
| No-flow time (min), median [IQR] | 0 | [0–5] | 0 | [0–5] | 0 | [0–5] | 0.98 |
| Low-flow time (min) median [IQR] | 70 | [60–85] | 72.5 | [60–82.5] | 70 | [60–90] | 0.73 |
| Cumulative dose of epinephrine (mg) median [IQR] | 7 | [6–9] | 8 | [6–10] | 6 | [4–8] | 0.022 |
| Lactate (mmol L ⁻¹) (<1.8) [†] , median [IQR] | 13.31 | [11–16.5] | 14.5 | [13.2–18.4] | 11.1 | [9.5–13.6] | <0.001 |
| pH (7.35–7.45) [†] , median [IQR] | 6.91 | [6.8–7.09] | 6.84 | [6.76–6.96] | 7.1 | [6.92–7.2] | <0.001 |
| Coagulation values | | | | | | | |
| Platelet count (150–370 nl ⁻¹) [†] , median [IQR] | 190 | [140–228] | 153 | [125.5–198] | 216 | [192–282] | 0.002 |
| Haemoglobin (12.5–17.2 g dl ⁻¹) [†] , median [IQR] | 13.2 | [11.6–14.2] | 13.3 | [11.2–14.4] | 13.0 | [11.6–13.9] | 0.92 |
| Prothrombin time (70–130%) [†] , median [IQR] | 55 | [44–68] | 55 | [39–68] | 64 | [46–68] | 0.39 |
| INR (0.9–1.25) [†] , median [IQR] | 1.35 | [1.18–1.57] | 1.37 | [1.2–1.7] | 1.35 | [1.18–1.51] | 0.48 |
| PTT (s) (26–40) [†] , median [IQR] | 120.4 | [65–170] | 126.8 | [80.9–170] | 120.4 | [61.95–170] | 0.87 |
| D-dimer [‡] (<0.5–35 mg L ⁻¹) [†] , median [IQR] | 35 | [22.03–35] | 35 | [35–35] | 34.72 | [16.1–35] | |
| Fibrinogen (1.6–4 g L ⁻¹) [†] , median [IQR] | 1.98 | [1.26–2.49] | 1.805 | [1.15–2.44] | 2.08 | [1.68–2.94] | 0.07 |
| Maximum lysis (%), median [IQR] | 89 | [2.5–99.5] | 99 | [92.5–100] | 0 | [0–3] | <0.001 |

Overall, circulation was established in 42 patients (73.4%), of whom 28 (66.7%) had a poor 30-day outcome, including 26 non-survivors. While 10 patients died because of severe multiorgan dysfunction syndrome, in 16 patients the decision to discontinue life-sustaining therapy was made after the determination of an unfavourable neurological prognosis. Of these 16 patients, 10 had a CPC score of 5, while the remaining six had a CPC score of 4. Two patients were transferred to a neurological early rehabilitation program but had poor neurological performance at 30 days post-resuscitation, with a CPC score of 3. Among the patients with good neurological outcome, 10 patients were assessed with a CPC score of 1, while the remaining four had a CPC score of 2.

Patients with an unfavourable outcome had increased ML (median 93% [IQR 9–99%] 1% [IQR 0–3%], $P < 0.001$), and the prevalence of hyperfibrinolysis with ML $\geq 15\%$ was higher compared with the group with better outcomes (75%, or 21 out of 28 patients vs 7.1%, or one out of 14 patients; $P < 0.001$). Other outcome-related parameters are shown in Table 2.

Based on the above findings, we evaluated the potential of ML to distinguish between patients with favourable and unfavourable outcomes using ROC analysis (Fig. 1a). ML in EXTEM resulted in an AUC of 0.85 [95% CI 0.7–1.0] for poor

outcome. The ML cut-off of $\geq 15\%$ predicts poor outcomes with 92.9% [95% CI 0.69–1.0] specificity and 75% sensitivity [95% CI 0.57–0.87]. Kaplan–Meier analyses (Fig. 1b) showed a higher 30-day survival rate in the non-hyperfibrinolysis group compared with the hyperfibrinolysis group (log-rank $P < 0.001$). Considering the strong association between hyperfibrinolysis and hypoperfusion markers, including lactate, we evaluated the potential of early available ROTEM values, including EXTEM A5, A10, and lactate concentration to detect fibrinolysis earlier. As displayed in Figure 2a, EXTEM A5 resulted in an AUC of 0.76 [95% CI 0.63–0.89] to predict hyperfibrinolysis, while EXTEM A10 resulted in an AUC of 0.79 [95% CI 0.64–0.9]. Lactate had an AUC of 0.78 [95% CI 0.63–0.89]. Combined analysis revealed that EXTEM A5 to lactate ratio yielded the highest AUC of 0.89 [95% CI 0.8–1]. Using a cut-off value of ≤ 3.1 for EXTEM A5 to lactate ratio, the corresponding sensitivity and specificity for detecting hyperfibrinolysis were 88.2% [95% CI 0.7–1.0] and 85% [95% CI 0.6–1.0], respectively (Fig. 2b).

Discussion

We used ROTEM to examine coagulation profiles in patients with refractory OHCA who were being evaluated for

Table 2 Patient characteristics according to 30-day clinical outcome. cCPR, conventional cardiopulmonary resuscitation; eCPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; INR, international normalized ratio; IQR, interquartile range; PTT, partial thromboplastin time. *Because of the low prevalence of the disease, statistical analysis was not applicable. [†]Upper limit value of normal or reference range. [‡]Statistical analyses for D-dimer levels were not performed as several measured values exceeded the local laboratory's upper reference limit of 35 mg L⁻¹.

| Variables | Cohort (n=42) | | Poor outcome (n=28) | | Good outcome (n=14) | | P-value |
|--|---------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|-------------|---------|
| Age (yr), median [IQR] | 54 | [41.3–61.5] | 50 | [42–62] | 55 | [32.5–61.5] | 0.89 |
| Gender, male (n, %) | 32 | 76.2 | 19 | 67.6 | 13 | 92.2 | 0.07 |
| Resuscitation method | | | | | | | 0.017 |
| eCPR (n, %) | 33 | 78.6 | 25 | 89.3 | 8 | 57.1 | |
| cCPR (n, %) | 9 | 21.4 | 3 | 10.7 | 6 | 42.9 | |
| Comorbid diseases | | | | | | | |
| Coronary artery disease (n, %) | 28 | 66.7 | 18 | 64.3 | 10 | 71.4 | 0.64 |
| Diabetes mellitus (n, %) | 5 | 11.9 | 2 | 7.1 | 3 | 21.4 | 0.31 |
| Smoker (n, %) | 9 | 21.4 | 5 | 17.9 | 4 | 28.6 | 0.45 |
| Arterial hypertension (n, %) | 12 | 28.6 | 6 | 21.4 | 6 | 42.9 | 0.17 |
| Chronic heart failure (n, %) | 9 | 21.4 | 4 | 14.1 | 5 | 35.7 | 0.13 |
| Chronic kidney disease* (n, %) | 2 | 4.8 | 1 | 3.6 | 1 | 7.1 | n.a. |
| Cause of cardiac arrest | | | | | | | 0.71 |
| Cardiac (n, %) | 38 | 90.5 | 25 | 89.3 | 13 | 92.3 | |
| Unknown (n, %) | 4 | 9.5 | 3 | 10.7 | 1 | 7.1 | |
| Resuscitation values | | | | | | | |
| Witnessed (n, %) | 36 | 85.7 | 22 | 78.6 | 14 | 100.0 | 0.61 |
| Basic life support (n, %) | 39 | 92.9 | 26 | 92.9 | 13 | 92.9 | 1.0 |
| Shockable rhythm (n, %) | 27 | 64.3 | 16 | 57.61 | 11 | 78.6 | 0.17 |
| No-flow time (min), median [IQR] | 0 | [0–3] | 0 | [0–3] | 0 | [0–1.25] | 0.39 |
| Low-flow time (min), median [IQR] | 72.5 | [55–86.6] | 80 | [56–90] | 60 | [31–72] | 0.054 |
| Cumulative dose of epinephrine (mg), median [IQR] | 7 | [5–8] | 7 | [6–9] | 6 | [4–7] | 0.026 |
| Lactate (mmol L ⁻¹) (<1.8) [†] , median [IQR] | 12.9 | [10–16] | 13.9 | [10.9–16.4] | 11 | [5.5–13.7] | 0.036 |
| pH (7.35–7.45) [‡] , median [IQR] | 6.95 | [6.87–7.15] | 6.91 | [6.79–7.04] | 7.12 | [6.94–7.20] | 0.008 |
| Coagulation values | | | | | | | |
| Platelet count (150–370 nl ⁻¹) [†] , median [IQR] | 194.5 | [147–238] | 191 | [142–240] | 211 | [161–247] | 0.27 |
| Haemoglobin (12.5–17.2 g dl ⁻¹) [†] , median [IQR] | 12.9 | [11.3–13.9] | 11.8 | [11–13.7] | 13.5 | [11.5–14.2] | 0.19 |
| Prothrombin time (70–130%) [†] , median [IQR] | 61 | [44–68] | 55 | [39–68] | 63 | [47–72] | 0.55 |
| INR (0.9–1.25) [†] , median [IQR] | 1.34 | [1.18–1.57] | 1.34 | [1.18–1.71] | 1.30 | [1.15–1.30] | 0.54 |
| PTT (s), (26–40) [†] , median [IQR] | 138 | [82.8–170] | 165 | [83.2–170] | 120 | [50.2–159] | 0.23 |
| D-dimer [†] (<0.5–35 mg L ⁻¹) [†] , median [IQR] | 35 | [20–35] | 35 | [22.8–35] | 34.72 | [20–35] | — |
| Fibrinogen (1.6–4 g L ⁻¹) [†] , median [IQR] | 1.9 | [1.26–2.6] | 1.9 | [1.2–2.5] | 2.0 | [1.6–2.7] | 0.40 |
| Maximum lysis (%) (<15%) [†] , median [IQR] | 21.5 | [0–99] | 93 | [9–99] | 1 | [1–3.5] | <0.001 |
| Maximum lysis $\geq 15\%$ (n, %) | 22 | 52.4 | 21 | 75 | 1 | 7.1 | <0.001 |

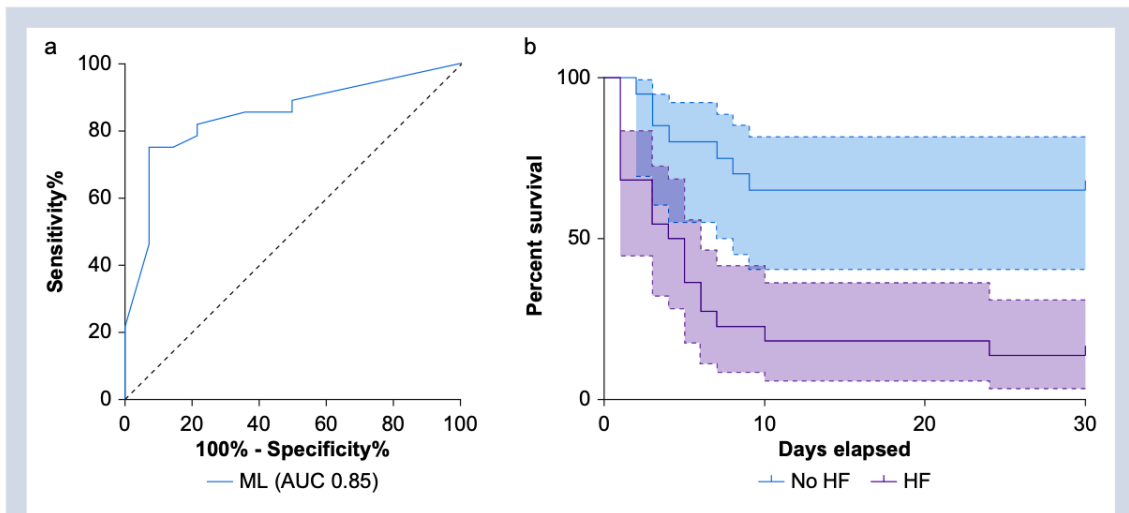


Fig 1. (a) Receiver operating characteristic curve of maximum lysis (ML) discriminates patients with and without poor outcome as defined by poor neurologic outcome or death at day 30. Maximum lysis in EXTEM resulted in an area under the curve (AUC) of 0.85 [95% CI 0.7–1.0] for poor outcome, an ML cut-off of $\geq 15\%$ predicted poor outcome with 93% [95% CI 0.69–1.0] specificity and 75% sensitivity [95% CI 0.57–0.87]. (b) Probability of survival to day 30 based on the occurrence of hyperfibrinolysis defined as ML $\geq 15\%$ ($P < 0.001$). Dashed lines represent the 95% CI at each time point, displayed as confidence bands. CI, confidence interval; HF, hyperfibrinolysis.

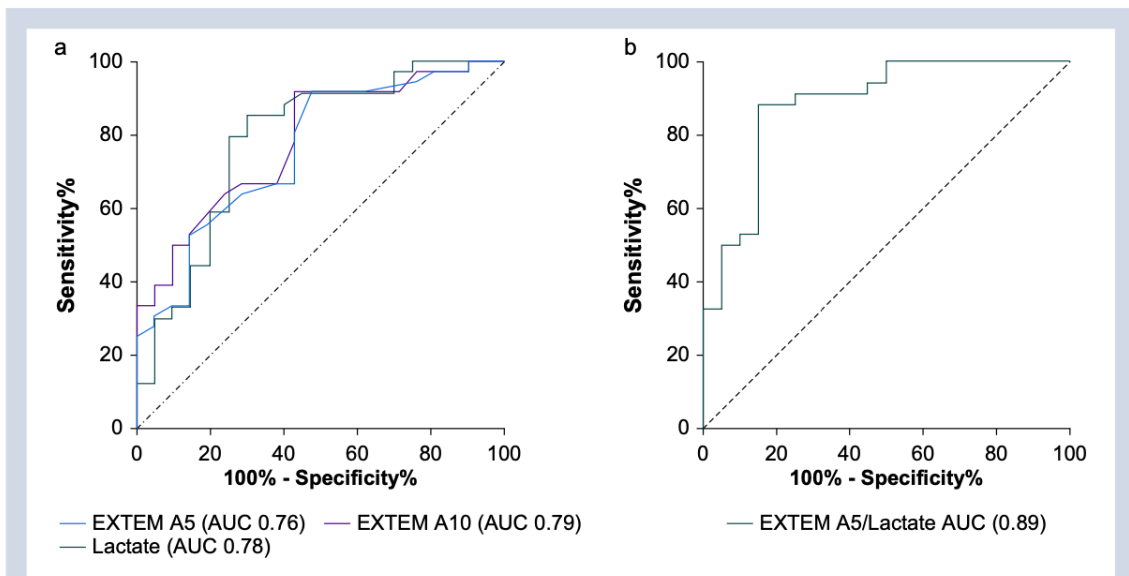


Fig 2. (a) Receiver operating characteristic curve of EXTEM A5 (AUC 0.76 [95% CI 0.63–0.89]), EXTEM A10 (AUC 0.79 [95% CI 0.64–0.9]), and lactate concentration (AUC 0.78 [95% CI 0.63–0.89; $P = 0.001$]) to predict hyperfibrinolysis. (b) Receiver operating characteristic curve of the EXTEM to lactate ratio (AUC 0.89 [95% CI 0.8–1]) to predict hyperfibrinolysis.

extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). We describe a rapid approach to identify hyperfibrinolysis by combining early clot firmness (EXTEM A5) with lactate (EXTEM A5 to lactate ratio). Our findings support the hypothesis that absence of hyperfibrinolysis measured by ROTEM strengthens

the rationale to initiate ECMO despite a long low-flow time as it supports sufficient tissue perfusion during the conventional resuscitation phase.

Compared with previous studies^{10,15,19}, which reported incidence of hyperfibrinolysis from 36% to 50% in patients

with OHCA, our study cohort showed an incidence of hyperfibrinolysis of 62%. This likely results from persistent circulatory arrest until admission, preceded by prolonged hypoperfusion and tissue hypoxia. Supporting this, we observed elevated lactate values and longer low-flow times in our cohort than in previous studies.^{10,15,19} Moreover, nearly all patients (93%) in whom ROSC was not achieved and who did not receive ECMO had evidence of hyperfibrinolysis. In contrast, patients in whom ROSC was established using conventional resuscitation efforts had the lowest rates of hyperfibrinolysis. Comparing resuscitation parameters between groups, we found that the non-ROSC group had longer periods of low flow and higher lactate values, and had received higher cumulative doses of epinephrine, which supports a link between hyperfibrinolysis and tissue hypoxia. Among patients treated with ECMO, a substantial proportion (63%) had evidence of hyperfibrinolysis.

Regarding patient outcomes, hyperfibrinolysis, defined as ML $\geq 15\%$, was associated with poor prognosis after restoring circulation, irrespective of the use of ECMO or conventional methods, which aligns with the results of previous studies.^{11,15} Buchtele and colleagues,¹⁵ evaluating the optimal cut-off value of ML for predicting poor outcomes in patients with hyperfibrinolysis, found that a cut-off value $\geq 20\%$ ML resulted in a specificity of 100% for predicting poor outcomes.

In contrast to our findings, Schöchl and colleagues¹⁹ also utilised ROTEM to investigate the incidence of hyperfibrinolysis in patients with OHCA, but reported no significant difference in lysis parameters between patients who achieved ROSC and those who did not. However, there are notable differences in study design and clinical context between this study and ours. Primarily, the timing of blood sampling differed; Schöchl and colleagues¹⁹ performed blood sampling immediately on-scene, capturing the early phase of cardiac arrest. In contrast, our samples were collected upon ICU admission. These differences could be crucial, as prolonged CPR is likely to increase the risk of developing tissue hypoxia and hyperfibrinolysis.

Detecting or excluding hyperfibrinolysis by ROTEM can take up to 60 min depending on the severity of fibrinolysis, making it unreliable as a decision-making tool under time-critical circumstances, such as initiation of eCPR.^{20,21} Several studies have demonstrated the predictive power of rapidly available clot firmness values such as EXTEM A5 and A10 in early diagnosis of hyperfibrinolysis. However, these values showed good sensitivity and specificity only in cases of severe hyperfibrinolysis, where clot was lysed after a short measuring time.^{21,22} The combination of EXTEM A5 and lactate (EXTEM A5 to lactate ratio) improved the AUC in ROC analysis to 0.89, resulting in high sensitivity and specificity for detecting hyperfibrinolysis. Low values of A5 and A10 could be the consequence of overt hyperfibrinolysis, which outweighs the procoagulant and antifibrinolytic potential of the clot, increasing consumption of procoagulant and antifibrinolytic factors.^{21,23}

The trend towards lower fibrinogen concentrations observed in the hyperfibrinolysis group also imply fibrinogenolysis, as excessive plasmin generation not only degrades fibrin but also breaks down fibrinogen, resulting in fibrin/fibrinogen degradation products (FDP).^{24,25} Alongside the decreased concentration of fibrinogen, the lower platelet counts in the hyperfibrinolysis group are likely to contribute to the observed low A5 and A10 measurements.

In an observational study, Wada and colleagues¹² revealed that $>50\%$ of patients with OHCA presented with DIC on

admission, and a subgroup of these patients had DIC with a fibrinolytic phenotype associated with poor outcomes. They further showed that high lactate concentrations as a marker of tissue hypoxia independently predicted occurrence of DIC with a fibrinolytic phenotype. The key features of this fibrinolytic DIC phenotype were prolonged prothrombin time, decreased platelet count, elevated D-dimer and FDP concentrations, low fibrinogen concentrations, and increased FDP/D-dimer ratio suggesting consumption coagulopathy with excessive fibrin and fibrinogenolysis as the result of severe hypoperfusion. Similar observations and conclusions were made by Schwameis and colleagues¹¹ in drowning-induced OHCA. We observed alterations in conventional coagulation tests in our cohort, regardless of their fibrinolytic status in ROTEM, indicating DIC was present in both scenarios. However, the intensity of tissue hypoxia seems to promote progression of DIC towards a hyperfibrinolytic phenotype.^{11,12} Another reason for altered coagulation values, particularly increased partial prothrombin time (PTT), might be the initial treatment with unfractionated heparin, commonly given by emergency physicians as a loading dose of 5000 IU i.v. alongside aspirin for suspected cardiac origin of OHCA. Additionally, hypoxia-induced damage to the endothelium can result in disruption of the glycocalyx, resulting in release into the circulation of glycosaminoglycans, which are known for their heparin-like effect and can also prolong the PTT.^{11,26,27}

Given the high incidence of hyperfibrinolysis in our cohort, which was associated with poor prognosis, the ratio of EXTEM A5 to lactate is promising for detecting or ruling out hyperfibrinolysis rapidly. The ability to exclude the presence of a hyperfibrinolytic phenotype at an early stage could help inform the decision to commence ECMO therapy in uncertain cases. This would be especially useful in cases with prolonged low-flow times exceeding local inclusion criteria. The absence of hyperfibrinolysis as a marker of effective conventional resuscitation might be an argument for putting the patient on extracorporeal circulation despite a long low-flow time. The quality of low-flow circulation in cardiac arrests during CPR is usually unclear. It is clearly a key factor in neurological outcomes after prolonged cardiac arrest, and has always to be considered when determining whether a patient is a candidate for eCPR. During the short time window when the decision has to be made whether a patient is suitable for eCPR, no single parameter has been proven useful. The combination of EXTEM A5 and lactate can be obtained in a reasonable timeframe to guide decision-making concerning eCPR. More prospective studies are needed to validate the ability of these parameters to reflect CPR quality during prolonged resuscitation.

Some limitations must be taken into account when interpreting these data. Firstly, the relatively small number of patients and the retrospective design limit the robustness and confidence of the predictive model developed for clinical outcomes after OHCA. The relatively low incidence of OHCA cases eligible for eCPR, combined with the stressful nature of resuscitation efforts that hindered ROTEM analysis for every admitted patient limited our ability to assemble a larger cohort. Secondly, study generalisability is constrained by the single-centre design and the potential variety of viscoelastic devices utilised by other healthcare institutions. Thirdly, the current study focused strictly on patients with circulatory arrest, presumed to have a cardiovascular cause, who underwent ROTEM analysis after admission to ICU for eCPR evaluation. The potential of selection bias related to such an exclusive cohort must be considered. Fourthly, because of the

laboratory's limitation to provide exact values for D-dimer measurements $>35 \text{ mg L}^{-1}$, we were unable to analyse differences between the groups. Consequently, D-dimer concentrations cannot be utilised to assess the severity of hyperfibrinolysis. We also did not assess specific fibrinolysis markers, such as t-PA, plasminogen, and plasminogen activator inhibitor-1. Admittedly, there is no standardised test for detecting hyperfibrinolysis. Therefore, it is essential to acknowledge the potential bias that might arise because of the lack of an international standardised value.

Given these limitations, our findings should be considered as hypothesis generating and, while aligning with previous studies regarding the association between hyperfibrinolysis and poor prognosis, it is necessary to conduct prospective multicentre studies to validate our prediction models regarding the outcome and early detection of hyperfibrinolysis. In particular, the ratio of EXTEM A5 to blood lactate concentration should be evaluated as a potential marker guiding the use of eCPR.

Conclusions

Our findings highlight the high prevalence of hyperfibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest, and confirm previous studies linking hyperfibrinolysis to poor clinical outcomes. The combination of lactate concentration with early clot firmness values is a promising approach to rapid detection or exclusion of hyperfibrinolysis, which could aid in decision-making regarding use of extracorporeal CPR. Further prospective studies are necessary to validate these observations.

Authors' contributions

Study design: AM, JN, JK, DZ

Acquisition of data: AM

Analysis and interpretation of data: AM, JN, JK, SKP

Initial draft of the manuscript: AM, JK, JN

Manuscript revision: all authors

Declaration of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.05.034>.

References

- Gräsner J-T, Wnent J, Herlitz J, et al. Survival after out-of-hospital cardiac arrest in Europe - results of the EuReCa TWO study. *Resuscitation* 2020; **148**: 218–26
- Amacher SA, Bohren C, Blatter R, et al. Long-term survival after out-of-hospital cardiac arrest: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2022; **7**: 633–43
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020; **141**: e139–596
- Sakamoto T, Morimura N, Nagao K, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with out-of-hospital cardiac arrest: a prospective observational study. *Resuscitation* 2014; **85**: 762–8
- Dennis M, McCanny P, D'Souza M, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest: a multicentre experience. *Int J Cardiol* 2017; **231**: 131–6
- Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (AR-REST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; **396**: 1807–16
- 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**: e13257
- Wengenmayer T, Rombach S, Ramshorn F, et al. Influence of low-flow time on survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Crit Care* 2017; **21**: 157
- Mork SR, Stengaard C, Linde L, et al. Mechanical circulatory support for refractory out-of-hospital cardiac arrest: a Danish nationwide multicenter study. *Crit Care* 2021; **25**: 174
- Viersen VA, Greuters S, Korfage AR, et al. Hyperfibrinolysis in out of hospital cardiac arrest is associated with markers of hypoperfusion. *Resuscitation* 2012; **83**: 1451–5
- Schwameis M, Schober A, Schörghofer C, et al. Asphyxia by drowning induces massive bleeding due to hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2015; **43**: 2394–402
- Wada T, Gando S, Ono Y, et al. Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb J* 2016; **14**: 43
- Mangum M, Venable RH, Boatwright JD, Cocke TB. Hypoxia: a stimulus for tissue plasminogen activator release in humans? *Aviat Space Environ Med* 1987; **58**: 1093–6
- Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M. Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med* 2005; **15**: 302–8
- Buchtele N, Schörghofer C, Spiel AO, Jilma B, Schwameis M. Increased fibrinolysis as a specific marker of poor outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 2018; **46**: e995–1001
- Perkins GD, Jacobs IG, Nadkarni VM, et al. Cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation outcome reports: update of the Utstein Resuscitation Registry Templates for Out-of-Hospital Cardiac Arrest: a statement for healthcare professionals from a task force of the International Liaison Committee on Resuscitation (American Heart Association, European Resuscitation Council, Australian and New Zealand Council on Resuscitation, Heart and Stroke Foundation of Canada, InterAmerican Heart Foundation, Resuscitation Council of Southern Africa, Resuscitation Council of Asia); and the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee and the Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation. *Resuscitation* 2015; **96**: 328–40
- Gorlinger K, Bhardwaj V, Kapoor PM. Simulation in coagulation testing using rotational thromboelastometry: a fast emerging, reliable point of care technique. *Ann Card Anaesth* 2016; **19**: 516–20
- Ramos CR, Moore EE, Manco-Johnson ML, Silliman CC, Chapman MC, Banerjee A. The incidence and magnitude

- of fibrinolytic activation in trauma patients: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2013; **11**: 1435–7
19. Schöchl H, Cadamuro J, Seidl S, et al. Hyperfibrinolysis is common in out-of-hospital cardiac arrest: results from a prospective observational thromboelastometry study. *Resuscitation* 2013; **84**: 454–9
 20. Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámbor C. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* 2009; **67**: 125–31
 21. Dirkmann D, Görlinger K, Peters J. Assessment of early thromboelastometric variables from extrinsically activated assays with and without aprotinin for rapid detection of fibrinolysis. *Anesth Analg* 2014; **119**: 533–42
 22. Levrat A, Gros A, Rugeri L, et al. Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* 2008; **100**: 792–7
 23. Wada T. Coagulofibrinolytic changes in patients with post-cardiac arrest syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2017; **4**: 156
 24. Wada T, Gando S. Phenotypes of disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2024; **124**: 181–91
 25. Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care* 2014; **2**: 20
 26. Grundmann S, Fink K, Rabadzheva L, et al. Perturbation of the endothelial glycocalyx in post cardiac arrest syndrome. *Resuscitation* 2012; **83**: 715–20
 27. Bro-Jeppesen J, Johansson PI, Hassager C, et al. Endothelial activation/injury and associations with severity of post-cardiac arrest syndrome and mortality after out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2016; **107**: 71–9

Handling Editor: Hugh C Hemmings Jr

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste

- **Magomedov, A.**, Kruse, J.M., Zickler, D., Kunz, J.V., Koerner, R., Piper, S.K., Kamhieh-Milz, J., Eckardt, K.U., Nee, J.: Association of hyperfibrinolysis with poor prognosis in refractory circulatory arrest: implications for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *Br J Anaesth.* 2024 Sep; 133(3): 500–507. DOI: 10.1016/j.bja.2024.05.034
 - Journal Impact Factor 2023: 9,1

- Kunz, J.V., Hansmann, H., Fährndrich, M., Pigorsch, M., Bethke, N., Peters, H., Krüger, A., Schroeder, T., Marcy, F., **Magomedov, A.**, Müller-Redetzky, H., Eckardt, K.U., Khadzhyonov, D., Enghard, P.: Standard vs. carbone dioxide adapted kidney replacement therapy in hypercapnic ARDS patients: a randomized controlled pilot trial (BigBIC). *Crit Care.* 2024;28(1):198. DOI: 10.1186/s13054-024-04979-z
 - Journal Impact Factor 2023: 8,3

- **Magomedov, A.**, Zickler, D., Karaivanov, S., Kurreck, A., Münch, F.H., Kamhieh-Milz, J., Ferse, C., Kahl, A., Piper, S.K., Eckardt, K.U., Dörner, T., Kruse, J.M.: Viscoelastic testing reveals normalization of the coagulation profile 12 weeks after severe COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):13325. DOI: 10.1038/s41598-021-926831
 - Journal Impact Factor 2021: 4,997

- Kruse, J.M., **Magomedov, A.**, Kurreck, A., Münch, F.H., Koerner, R., Kamhieh-Milz, J., Kahl, A., Gotthardt, I., Piper, S.K., Eckardt, K.U., Dörner, T., Zickler, D.: Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Crit Care.* 2020;24(1):676. DOI: 10.1186/s13054-020-03401-8
 - Journal Impact Factor 2023: 9,097

Danksagung

Zunächst möchte ich meiner Mutter Madina und meinem Vater Sainutdin Magomedov von Herzen danken. Eure Liebe und Unterstützung haben mir den Weg in diesem Leben geebnet, und durch eure Opferbereitschaft bin ich heute dort, wo ich stehe. Ohne euch wäre das alles nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, PD Dr. med. Jan Kruse, für seine kontinuierliche Unterstützung während der gesamten Doktorarbeit. Seine umfassenden klinischen und wissenschaftlichen Kenntnisse haben mich stark geprägt. Vor allem durch unsere bereichernden Diskussionen und kreativen Brainstorming-Sitzungen habe ich viel von ihm gelernt und freue mich darauf, auch in Zukunft von ihm lernen zu können.

Darüber hinaus möchte ich meinen Oberärzten PD Dr. Daniel Zickler und Prof. Dr. Philipp Enghard danken, die mich durch ihre Begeisterung und Unterstützung für die Forschung inspiriert und motiviert haben.

Ein besonderer Dank gilt meinen Geschwistern Mina, Arslan und Tamirlan sowie meinen engsten Freunden Moritz Hebebrand, Gregor Mayer und Aaron Pfisterer. Danke für eure Hilfe und Unterstützung und dafür, dass ihr in guten wie in schlechten Zeiten immer an meiner Seite wart.

Mein letzter und größter Dank gilt meiner Freundin Pauline Janata, die mir mit ihrer bedingungslosen Liebe, ihrem Verständnis und ihrer Geduld stets zur Seite gestanden hat.