

AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ-, THORAX- UND HERZNAHE GEFÄßCHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. CHRISTOF SCHMID  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung  
bei kardialem und pulmonalem Organversagen*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

*Raphaela Patricia Zacher*

2013



AUS DEM LEHRSTUHL  
FÜR HERZ-, THORAX- UND HERZNAHE GEFÄßCHIRURGIE  
DIREKTOR: PROF. DR. MED. CHRISTOF SCHMID  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

*Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung  
bei kardialem und pulmonalem Organversagen*

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
*der Medizin*

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von

*Raphaela Patricia Zacher*

2013

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Michael Hilker

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hengstenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 27. September 2013

Meinen lieben Eltern Josef und Christa Elisabeth  
und meinem Bruder Julian Joseph

1. Einleitung.....	13
1.1. Einführung.....	13
1.1.1. Begriffsbeschreibung.....	13
1.1.2. Historie.....	16
1.2. ECMO-Verfahren.....	20
1.2.1. Unterscheidung veno-venöser und veno-arterieller ECMO.....	20
1.2.2. Vor- und Nachteile beider Systeme.....	23
1.2.3. E-CPR als Sonderform der veno-arteriellen ECMO.....	24
1.3. Indikationen und Kontraindikationen für die ECMO-Insertion.....	25
1.3.1. Pathophysiologie.....	25
1.3.2. Indikationen.....	27
1.3.2.1. ELSO-Indikationen.....	27
1.3.2.2. Kardiale Unterstützung.....	28
1.3.2.3. Kombinierte kardiopulmonale Unterstützung.....	29
1.3.3. Kontraindikationen für v-a ECMO.....	30
1.4. ECMO – Equipment.....	31
1.4.1. Komponenten.....	31
1.4.1.1. Pumpen.....	31
1.4.1.1.1. Rollerpumpen.....	31
1.4.1.1.2. Zentrifugalpumpen.....	32
1.4.1.1.3. Diagonalpumpen.....	34
1.4.1.1.4. Praxis am Universitätsklinikum Regensburg.....	35
1.4.1.2. Oxygenatoren.....	36
1.4.1.2.1. PPM –Oxygenatoren.....	37
1.4.1.2.2. PMP – Oxygenatoren.....	37
1.4.1.3. Wärmeaustauscher.....	39
1.4.1.4. Sicherheitsmodule.....	39

1.4.1.5.	Weitere Komponenten.....	40
1.4.1.6.	Priming des Kreislaufs.....	40
1.4.1.7.	Heparinbeschichtung / Oberflächenbeschichtung .....	41
1.4.1.8.	Blutfluss.....	42
1.4.1.9.	Elektive vs. Notfall-Insertion.....	43
1.4.2.	Vaskulärer Zugang.....	43
1.4.2.1.	Zentrale und Periphere Kanülierung.....	43
1.4.2.1.1.	Zentrale Kanülierung.....	43
1.4.2.1.2.	Periphere Kanülierung.....	44
1.4.2.1.3.	Unterschiede.....	47
1.4.2.2.	Perkutane und Offene Kanülierung.....	47
1.5.	Patientenmanagement während der ECMO – Unterstützung.....	48
1.5.1.	Zirkulationsspezifische Modifikationen.....	48
1.5.1.1.	Hämodynamische Parameter.....	48
1.5.1.2.	Gasaustausch.....	50
1.5.1.3.	Komponenten – Austausch .....	52
1.5.1.4.	Nephrogene Unterstützung.....	52
1.5.2.	Patienten bezogene zu überwachende Parameter.....	53
1.5.2.1.	Sedation.....	53
1.5.2.2.	pH – Management, Blutvolumen, Hämatokrit.....	53
1.5.2.3.	Temperatur.....	54
1.5.2.4.	Ernährung.....	54
1.5.2.5.	Infektion und Antibiose.....	54
1.5.2.6.	Antikoagulation, physiologisch und unter ECMO.....	55
1.5.2.7.	Neurologie.....	56
1.6.	Auftreten von Komplikationen während ECMO.....	57
1.6.1.	Patienten bezogene Komplikationen.....	57
1.6.1.1.	Antikoagulation mit Blutung oder Thrombenbildung.....	57
1.6.1.2.	Extremitätenischämien.....	57
1.6.1.3.	Sepsis.....	58
1.6.1.4.	Nieren- und anderes Organversagen.....	58
1.6.2.	Systembezogene Komplikationen.....	58
1.6.2.1.	Komponentendefekt.....	58
1.6.2.2.	Hämolyse.....	58

1.6.2.3.	Kanülierungskomplikationen und Kreislaufunterbrechung.....	59
1.6.2.4.	Dekanülierung.....	59
1.6.2.5.	Luftembolien.....	60
1.6.2.6.	Auftreten von Clotting.....	60
1.7.	Weaning.....	61
1.7.1	Klinische Indikationen.....	61
1.7.2	Verfahren.....	61
1.8.	Dekanülierung und Ausbau des Systems.....	62
2.	Fragestellung und Methodik.....	63
2.1.	Fragestellung .....	63
2.2.	Studienaufbau .....	64
2.3.	Methodik .....	65
2.3.1.	Patientenselektionskriterien, Datenkategorisierung.....	65
2.3.2.	Managementstrategie.....	65
2.4.	Statistische Datenanalyse.....	66
2.4.1.	Deskriptive Datenanalyse.....	66
2.4.2.	Analytische Strategie.....	66
2.4.3.	Multivariable Analyse.....	67
3.	Resultate der Studie.....	69
3.1.	Patientenkollektiv und Eingangsdiagnosen.....	69
3.2.	Überlebende Patienten.....	71
3.3.	Versterbende Patienten.....	71
3.4.	Vor Insertion eruierbare Werte.....	72
3.4.1.	Alter.....	72
3.4.2.	Geschlecht.....	73
3.4.3.	Body-Maß-Index.....	73
3.4.4.	Sequential Organ Failure Assesment Score (SOFA-Score).....	73
3.4.5.	Bestehendes Nierenversagen.....	74
3.4.6.	Lung-Injury-Score.....	74



3.4.7.	Prä-insertionell einsehbare Laborwerte.....	74
3.5.	Während der ECMO einsehbare Parameter.....	75
3.5.1.	Hämodynamisch wirksame Parameter.....	76
3.5.1.1.	ECMO – Fluss.....	76
3.5.1.2.	Mittlerer arterieller Druck.....	77
3.5.2.	Respiratorisch einflussnehmende Parameter, Horovitz-Quotient.....	78
3.5.3.	Katecholamin-Unterstützung.....	79
3.5.3.1.	Noradrenalin.....	79
3.5.3.2.	Adrenalin.....	80
3.5.4.	Systemische Parameter.....	82
3.5.4.1.	ASAT.....	82
3.5.4.2.	Bilirubin.....	83
3.5.4.3.	Kreatinin.....	85
3.5.4.4.	Harnstoff.....	86
3.5.5.	Sepsis und metabolische Veränderungen anzeigende Parameter.....	88
3.5.5.1.	C-reaktives Protein.....	88
3.5.5.2.	Thrombozyten.....	89
3.5.5.3.	pH-Wert.....	90
3.5.5.4.	Laktat.....	91
3.5.6.	Gerinnung und Blutbild.....	93
3.5.6.1.	Quick-Wert.....	93
3.5.6.2.	Partielle Thromboplastinzeit.....	94
3.6.	Post-ECC- Parameter.....	96
3.6.1.	Dauer der Unterstützung.....	96
3.7.	Kanülierung.....	96
3.8.	Auftretende Komplikationen.....	97
3.9.	Reanimationspflichtigkeit.....	99
3.10.	Todesursachen der versterbenden Patienten.....	104
4.	Ergebnisdiskussion.....	105
4.1.	Patientenkollektiv.....	105
4.2.	Dauer der Unterstützung.....	107

4.3.	Laborparameter.....	108
4.3.1.	Metabolismus.....	108
4.3.2.	Druck.....	114
4.3.3.	Sauerstoffversorgung.....	117
4.3.4.	Leber.....	120
4.3.5.	Nierenwerte.....	123
4.3.6.	Weitere Werte.....	125
4.4.	Verwendete Kanülierungen.....	126
4.5.	Auftretende Komplikationen.....	127
4.6.	Zu verzeichnende Todesursachen.....	129
5.	Literaturdiskussion.....	131
5.1.	Fallzahlen der ELSO.....	131
5.2.	Einsatz der ECMO.....	132
5.2.1.	ECMO bei kardial operativ bedingten Fragestellungen.....	133
5.2.2.	ECMO-Einsatz bei Patienten ohne vorausgegangene Kardiotomie.....	134
5.2.3.	ECMO bei isoliertem Lungenversagen.....	134
5.3.	ECMO während Reanimation / E-CPR.....	135
5.4.	Einfluss von therapeutischer Hypothermie.....	141
5.5.	Häufig auftretende Komplikationen.....	143
5.5.1.	(Anti)-Koagulationsproblematik.....	143
5.5.2.	Beinischämie / Fasciotomie.....	143
5.5.3.	Neurologische Zwischenfälle.....	144
5.6.	Transportmöglichkeiten an ECMO und Mobilisation.....	145
5.7.	Mobilisation an ECMO.....	147
5.8.	Einfluss von präexistenten Risikofaktoren.....	148
5.9.	Für das Überleben prädiktive Werte.....	149
5.10.	Bisherige Studien für v-a-ECMO bei nicht vorab kardiotomierten Patienten.....	151
5.10.1.	Fallzahlen.....	152
5.10.2.	Überleben-Weaning-Versterben.....	153
5.10.3.	Eingangsd Diagnose.....	154
5.10.4.	Präexistente und eruierebare Werte.....	155

5.10.5.	Dauer.....	156
5.10.6.	Bridging-Möglichkeiten.....	156
5.10.7.	Auftreten von Komplikationen.....	157
5.10.8.	Häufigkeit und Dauer von Reanimationen.....	157
5.10.9.	Einfluss verschiedener Kreislauf- und Laborparameter.....	158
5.10.10.	Prädiktierende Faktoren.....	159
5.10.11.	Todesursache.....	159
5.11.	Kosten-Nutzen-Relation.....	159
5.12.	Ethische Fragestellungen.....	161
6.	Zusammenfassung.....	163
6.1.	Studienziel.....	163
6.2.	Ergebnisdarstellung.....	166
6.3.	Ergebnisdiskussion.....	172
6.4.	Literaturdiskussion.....	174
6.5.	Limitierung der eigenen Studie.....	180
6.6.	Ausblick.....	181
7.	Abkürzungsverzeichnis.....	184
8.	Literaturnachweise.....	186
9.	Abbildungsverzeichnis.....	208
10.	Danksagung.....	211
11.	Lebenslauf.....	212
12.	Promotionserklärung.....	215
13.	Anhang.....	216



## 1. Einleitung

### 1.1.Einführung

#### 1.1.1. Begriffsbeschreibung

Mechanische Herz-/Lungenunterstützungssysteme sind moderne und etablierte Instrumente intensivmedizinischer Therapieverfahren. Modifizierte Herz-/Lungenmaschinen übernehmen teilweise oder vollständig die Herz- und/oder Lungenfunktion des Patienten. Eingesetzt werden sie, um das Versagen lebenswichtiger Organfunktionen von Herz und Lunge temporär zu überbrücken.<sup>42</sup>

Es gibt verschiedene Arten von mechanischer, temporärer Herz-/Lungenunterstützung. Ziel ist stets die Versorgung des Organismus mit Sauerstoff, die Aufrechterhaltung des Blutkreislaufs, die Entlastung des Herzmuskels und die Senkung des myokardialen Sauerstoff-Verbrauchs, um die Rekonvaleszenz des Myokards zu ermöglichen. Bei irreversiblen Myokardschaden können diese Unterstützungssysteme als Bridge-to-transplant bzw. als bridge-to-decision dienen. Zudem gibt es Systeme, die direkt die Pumpleistung des Herzens übernehmen können.<sup>10, 42, 120</sup>

Diese Systeme unterscheiden Systeme zur Kurzzeit- und Langzeittherapie sowie die Art des Systemeinbaus. Es existieren extrakorporale, parakorporale und intrakorporale Systemaufbauten.

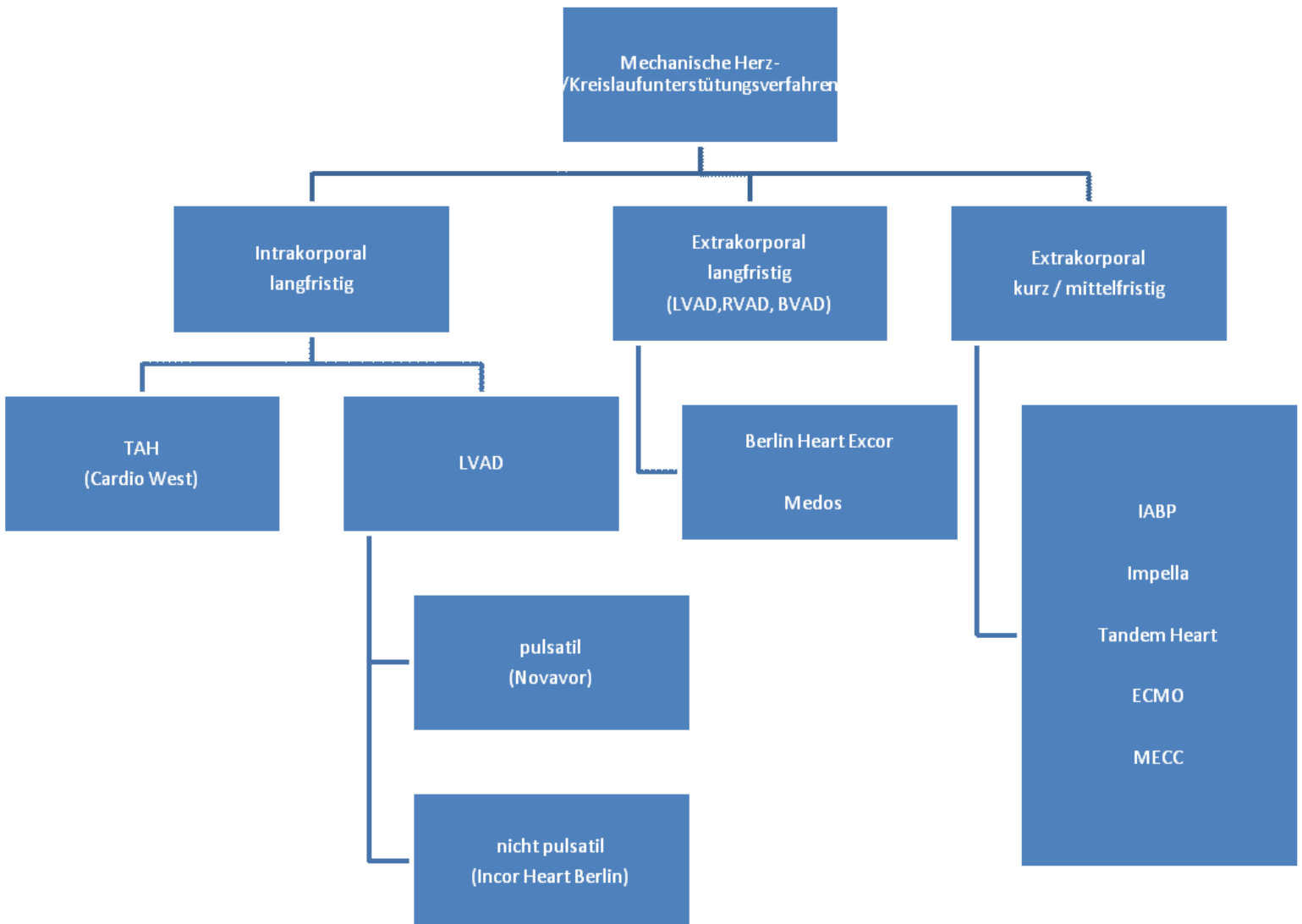


Abb.1: Übersicht kardiopulmonaler Unterstützungssysteme

Neben des Systems der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO-Systems), auf das im Folgenden ausführlich eingegangen wird, existiert zudem die MECC. MECC beschreibt dabei eine Minimized Extra Corporeal Circulation. Entwickelt wurde das System durch das Team der Herz-Thorax-Chirurgie Regensburg zur Durchführung von Bypassoperationen, um weiterhin die Vorteile einer EKZ nutzen zu können und gleichzeitig die Risiken und Nebenwirkungen einer großen Herz-Lungen-Maschine zu minimieren.<sup>182</sup>

Durch ein erniedrigtes Füllvolumen von nur 500 ml im Vergleich zu anderen Systemen resultiert eine signifikant geringere Hämodilution. Weiterhin lässt sich aufgrund der

kompletten Heparinbeschichtung die systemische Antikoagulation deutlich reduzieren.

Neben dem routinemäßigen Einsatz bei Bypassoperationen hat sich das System auch bei spezifischen EKZ-Anwendungen wie z.B. kardiologischen Interventionen, ECMO und Reanimation bewährt.<sup>30, 62, 127, 129, 182</sup>

ECMO ist eine Art der Kreislaufunterstützung, die auf einem modifizierten kardiopulmonalem Bypass-System basiert und v.a. bei therapieresistentem Herz- und / oder Lungenversagen angewendet wird, um die verbliebene Organ-Funktion zu unterstützen. ECMO ist ein intensivmedizinisches Instrument, bei der die Maschine teilweise oder vollständig die Herz- und / oder Lungenfunktion mit dem Ziel der Erholung des nativen Organs übernimmt oder als "bridge to decision or transplant" die Zeit zum Organersatz überbrückt.<sup>10, 41, 42, 120</sup>

Die Extracorporeal life support Organisation ELSO definiert ECMO wie folgt: „ECMO is defined as the use of a cardiopulmonary bypass circuit for temporary life support for patients with potentially reversible cardiac and/or respiratory failure. ECMO provides a mechanism for gas exchange as well as cardiac support thereby allowing for recovery from existing lung and/or cardiac disease.“<sup>8, 11, 35, 75, 107</sup>

Technisch gleicht ein ECMO-Gerät einem modifizierten und vereinfachten System einer Herz-Lungen-Maschine. Zur Unterstützung oder Übernahme der Herz- und / oder Lungenfunktion generiert eine Pumpe den Blutfluss und ein im System integrierter Membranoxygenator sorgt für den Gasaustausch.

Patienten, welche einer kardialen Unterstützung bedürfen, werden mit einer veno-arteriellen ECMO (VA-ECMO) parallel zum Körperkreislauf, Patienten mit einer isolierten Gasaustauschstörung mit einer veno-venösen ECMO (VV-ECMO) versorgt, die in Reihe zum venösen Kreislaufsystem geschaltet ist. Die Temperaturregulation kann als erweiterte Funktion hinzugefügt werden.<sup>8, 42, 126, 151</sup>

Die Begriffsbezeichnung Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) und Extracorporeal life support (ECLS) werden heute oft identisch verwendet. ECMO ist die traditionelle Bezeichnung, während ECLS den moderneren Begriff bei kardialem Versagen darstellt. Der Terminus wurde eingeführt, als die Bezeichnung „Oxygenierung“ nicht mehr

nur die reine Sauerstoffanreicherung des Blutes, sondern auch weitere „life support“-Maßnahmen wie kardiale Unterstützung, hämodynamische Stabilisierung und CO<sub>2</sub>-Entfernung beinhaltete.<sup>1, 16, 42, 140, 158, 162, 172</sup>

### 1.1.2. Historie

1937 startete Gibbon in den USA mit der Entwicklung der ersten Herz-Lungen-Maschine, zur Behandlung massiver, pulmonaler Embolisation, nachdem er den Sterbeprozess einer daran leidenden jungen Frau beobachtet hatte. Dies gilt heute als der Startschuss für die artifizielle Oxygenierung des Blutes und als Überbrückung für die menschliche Lunge.

Trotz des ersten erfolgreichen operativen Einsatzes 1954 zur Entfernung eines pulmonalen Embolus war das Einsatzgebiet der Herz-Lungen-Maschine durch Nachfolgekomplikationen wie Hämolyse, Blutung und Luftembolien mit drohendem Multiorganversagen limitiert.<sup>27</sup>

Ebenso waren vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation intrakardiale Operationen nur bedingt. Der Einsatz der Blut-Pumpe und die direkte Gas-Aussetzung des Blutes mit anfangs erfolgreicher Oxygenierung zog zwar viele Operationszentren in ihren Bann; die Ernüchterung folgte aber prompt, als man feststellte, dass das Betreiben der Herz-Lungenmaschine selbst zu großen Schäden an zellulären Blutbestandteilen führte – insbesondere der direkte Kontakt von Blut und Gas zeigte sich dafür verantwortlich. Eine trennende Membran zwischen Blut- und Gasphase erwies sich aber als unpraktikabel.<sup>6</sup>

Das Problem des extrakorporalen Gasaustauschs beschäftigte die Arbeitsgruppe um Clowes und Balsler, die dann 1956 den ersten Prototyp eines Membran-Oxygenators entwickelte, der während kardiochirurgischer Prozeduren eingesetzt werden sollte. Der erste klinisch brauchbare Membranoxygenator mit der Einführung der Silikon-Membran-Oxygenatoren 1960 gilt als fundamentaler Eckstein für die Entwicklung heutiger, moderner Oxygenatoren.<sup>6, 80, 120, 151</sup>

Bartlett an der University of California, Irvine, evaluierte die Physiologie und die Biochemie der extrakorporalen Zirkulation. Schon 2 Jahre nach der Erstbeschreibung des Krankheitsbildes ARDS startete er 1969 das erste experimentelle Set-up der Extrakorporalen Membranoxygenierung zur ARDS Behandlung im Labor.<sup>120</sup> Seit 1970 gilt auch der Begriff „ECMO“ dafür etabliert: Es beschreibt ein Schnell-Fluss veno-arterielles Bypass-System mit dem hauptsächlich Ziel der Blutoxygenierung.



Bis zum Jahre 1971 blieb aber jedes klinische ECMO-Unterstützungssystem erfolglos.<sup>17</sup>

Den Durchbruch schaffte Hill et al. 1971, als ihnen die erste prolongierte Unterstützung erfolgreich bei einem 22-jährigen ARDS-post-Trauma Patienten für die Zeitdauer von 72 h gelang.<sup>120</sup> 3 Tage Perfusionszeit galt zu damaliger Zeit als großer Erfolg, wenn gleich es auch aus heutiger Sicht eher zur Kurzzeittherapie zu rechnen ist.<sup>140</sup> Technische Neuerung dabei war die Entwicklung einer Membran, die das Blut vor direktem Kontakt mit Gasen schützt, dem ersten funktions- und einsatzfähigem Membranoxygenator.<sup>27</sup> Im selben Zeitraum entstand außerdem das System des „Critical-Care“ Patientenmanagement mit Weiterentwicklung und Verbesserung der Lungenventilation. So wurden erfolgreiche Krankheitsverläufe von Patienten mit ARDS, die eine ECMO zur pulmonalen Unterstützung erhielten, beschreiben.<sup>6, 151</sup>

Weiteres Aufsehen erregte ebenso kurze Zeit später Bartlett, der den 1. Erfolg bei der Behandlung eines Kindes erzielte: Mit ECMO assistierte und therapierte er erfolgreich ein post-operativ (Mustard-OP) entwickeltes kardiales Versagen bei einem 2-jährigen Kind.<sup>172</sup> Einen weiteren Meilenstein erreichte Bartlett 1975, als er erstmals ECMO erfolgreich bei einem Neugeborenen, das an schwerem Lungenversagen nach peripartaler Meconium-Aspiration litt, anwandte.<sup>120, 172</sup>

In den 1970er Jahren wurde die erste prospektive, randomisierte Studie vom National Heart and Lung Institute in Bethesda, USA als eine Multicenterstudie lanciert – mit vernichtendem und ernüchterndem Ergebnis.<sup>41</sup> Die Mortalität von ARDS bei Erwachsenen wurde mit 66% beziffert, die des schweren ARDS sogar mit 90%.<sup>6</sup> Zudem zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Outcome im Vergleich von ECMO zu isolierter mechanischer Beatmung.<sup>27</sup> Die Studie wurde 1979 publiziert, nachdem sie vorzeitig abgebrochen werden musste. Trotz der – im Nachhinein festgestellten – vielen Fehler im Studiendesign hatte diese Studie weitgehend Zurückhaltung beim ECMO-Einsatz zur Folge.<sup>6</sup>

Während die ECMO-Forschung zur Behandlung Erwachsener kurzzeitig nicht vorangetrieben wurde oder wie in den USA vollständig zum Abbruch der klinischen Anwendung kam<sup>140</sup>, erfuhr die Behandlung von Neonaten und Kindern immer mehr Aufschwung.<sup>6</sup>

Eine NIH- Studie 1975 bescheinigt Neugeborenen unter ECMO eine signifikant bessere Therapieoption bei akutem Lungenversagen. Im Rahmen dessen wurden in Tierversuchen

über 10 Jahre hinweg Oxygenatoren weiterentwickelt, bis in einer Studie (n=40 Neonaten) ein Survival von 50% erreicht war.

1986 existierten 18 Neonatologische Zentren mit ECMO-Angebot. Die Arbeitsgruppe um O'Rourke erzielte mit 94% survival-to-discharge in der ECMO-Gruppe ein Rekordergebnis.<sup>6</sup>

Während bei neonatologischen Behandlungsmethoden veno-venöse ECMO im Blickpunkt blieb, entwickelte man für adulte Patienten andere Unterstützungsverfahren. 1980 führte Gattioni den veno-venösen Bypass ein, mit dem Ziel der Dissoziation zwischen Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Eliminierung: der alleinige extrakorporale Gasaustausch wurde in den Mittelpunkt gerückt und die Unterformen ECCO<sub>2</sub>-R und PECOR (nur Eliminierung von CO<sub>2</sub>) hielten Einzug in klinische Praxis.<sup>120, 151</sup>

PECLA (= iLA) war 1996 erstmals als Abwandlung für Gasaustausch einsatzfähig.

PECLA ist ein arterio-venöses Bypasssystem ohne Pumpaggregat, bei der der mittlere arterielle Druck die Blutströmung dirigiert. Dieses Verfahren wurde dabei maßgeblich von Regensburger Kardiotechnikern, Intensivmedizinern und Herzchirurgen in Zusammenarbeit mit der Firma Jostra AG entwickelt und über die Firma Novalung vertrieben. Indikation ist vor allem das reversible Lungenversagen z.B. nach Trauma, Pankreatitis, Sepsis und Aspiration, bei der Patienten mit einem ausreichend hohen Herzzeitvolumen (HZV) (CI > 4 oder MAP > 80mmHg) mit Hilfe der PECLA eine bestehende Hypoxämie beziehungsweise Hyperkapnie kompensieren.<sup>183, 185</sup>

In der Zwischenzeit bemühten sich Zwischenberger und Bartelett um die vermehrte Verwendung von veno-arterieller ECMO unter der Bezeichnung ECLS - Extracorporeal Life support – diesmal jedoch mit anders definiertem Ziel: temporäre Unterstützung von Herz oder Lunge mit mechanischer Hilfe.<sup>151</sup>

Diese erneute und jetzt erfolgreiche Lancierung des veno-arteriellen ECMO-Unterstützungssystems zog die Entwicklung und den Aufbau von speziellen ECMO-Zentren weltweit und die Verbesserung und Erweiterung von Technologien nach sich – mit verbessertem Outcome und größerer Akzeptanz in der Fachwelt – aufgrund der Invasivität steht ECMO jedoch auch seither weiterhin in der Kritik. So werden auch in der Gegenwart wieder größere Studien wie die CESAR-Trial lanciert, um die Anwendung zu rechtfertigen.

War ECMO in Neonaten und Kindern schon länger eine adäquate Behandlungsoption, ergab sich jetzt auch beim Erwachsenen ein survival-to-discharge von bis zu 56 % bei respiratorischem Versagen.<sup>27, 32, 57, 164, 179</sup>

Als Reaktion darauf wurde 1989 in Ann-Arbor-Michigan, USA die ELSO (Extracorporeal Life Support Organisation) gegründet. Mit den Daten von heute 170 Mitgliedszentren weltweit erlaubt sie jetzt eine genauere Übersicht über Effektivität und Fallzahlverlauf – und somit ein besseres Erkennen von Therapie-spezifischen Verbesserungen oder Problemen. Als Hauptziel gelten das Aufstellen von Patientenselektionskriterien und die Definition von Leitlinien.<sup>6</sup> Um dies zu garantieren, werden weltweit deskriptive Informationen, prä-ECMO physiologische Daten, Beschreibungen des ECMO-Equipment, sowie Implantationsdaten und Informationen zu Komplikationen und Outcome gesammelt und an ELSO übermittelt.<sup>28, 80</sup>

Die ersten Versuche innerhalb der BRD begannen 1951, wobei zu dieser Zeit aufgrund eines Mangels an käuflich zu erwerbenden Systeme häufig klinikumseigene Systeme entwickelt wurden. Besonders in den Vordergrund zu rücken sind dabei Berlin (Linder), Düsseldorf (Löhr) und Marburg (Zenker). Letzterer entwickelte auf dem Gitterprinzip beruhende Bubbleoxygeneratoren und führte 1958 eine erste erfolgreiche Herzoperation mit einer in Deutschland entwickelten Herz-Lungen-Maschine durch. Der Eingriff blieb dabei auf 22 Minuten beschränkt.

Ein Jahr später eröffnete das Klinikum Düsseldorf nach Import eines amerikanischen Mayo-Gibbon-Pumpoxygenators eine erfolgreiche Herzchirurgie.<sup>178</sup>

Mittlerweile gibt es in Deutschland 26 aktive ECMO-Zentren. Dabei können alle drei Altersklassen adäquat behandelt werden: Neugeborene, Kinder und Erwachsene.<sup>39</sup>

Das Universitätsklinikum Regensburg hat sich zu einem führenden Zentrum für extrakorporale Unterstützungsverfahren etabliert. So wurden von 1997 bis 2010 498 Patienten mit v-a und v-v ECMO versorgt, mit einem Fallzahlenanstieg in den letzten Jahren. Neben steigender Fallzahl ist auch eine zunehmend bessere Überlebensrate zu verzeichnen. Die Kooperation als etabliertes Zentrum blieb aber nicht nur auf klinische Fragen beschränkt, sondern hat zu einer Vielzahl von neuen Entwicklungen und Projekten geführt. So wurde in Zusammenarbeit mit der Firma Jostra 1996 ein weiteres, revolutionäres Unterstützungssystem konzipiert: PECLA (pumpless extracorporeal lung assist), ein Support-System, dass auf der Physiologie der extrakorporalen Zirkulation basiert.<sup>136, 151</sup>

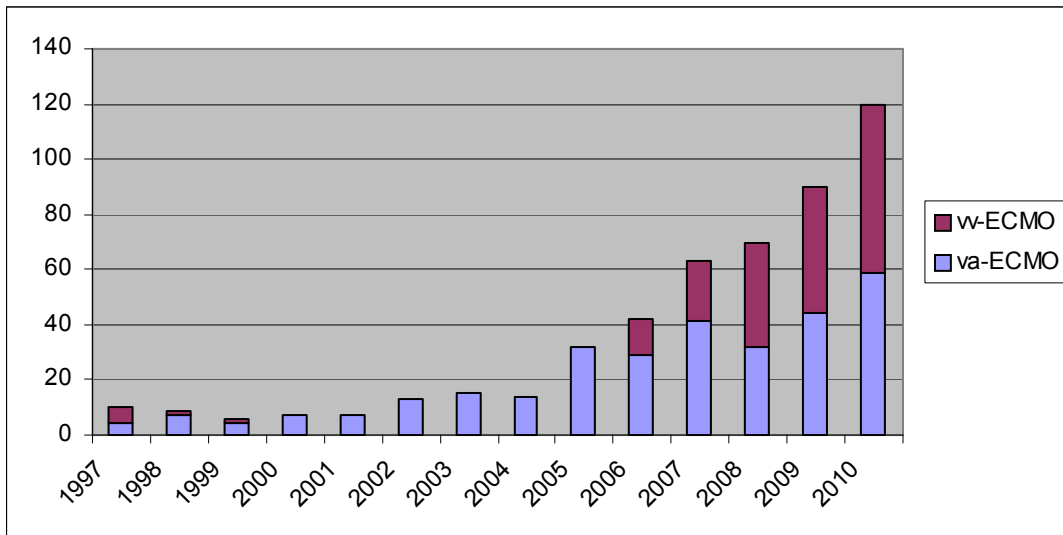


Abb. 2: ECMO - Fallzahlen in Regensburg

## 1.2. ECMO-Verfahren

### 1.2.1. Unterscheidung veno-venöser und veno-arterieller ECMO

Prinzipiell gibt es zwei unterschiedliche ECMO-Verfahren, venoarteriell und venovenös.

Die Venoarterielle ECMO (V-a ECMO) kommt bei zirkulatorischen Versagen und die Venovenöse (V-v ECMO) bei isolierten pulmonalen Versagen zur Anwendung.

Venoarterielle ECMO erfordert eine Kanülierung, bei der durch eine große periphere oder zentrale Vene (z.B. Vena femoralis) das Blut drainiert wird, die Rückführung erfolgt über eine große, meist peripher gelegene Arterie (z. B. Arteria femoralis).<sup>177</sup>

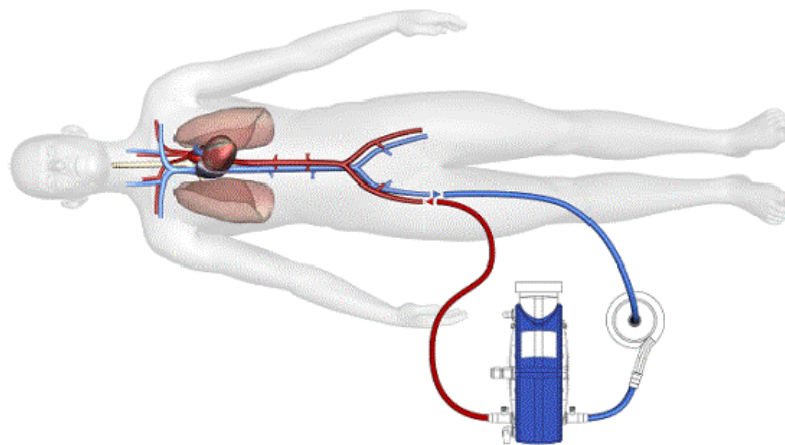
Der Vorteil des V-A-Systems ist die Möglichkeit der kombinierten kardio-pulmonalen Unterstützung.

Die Implantation einer V-A ECMO führt zur sofortigen Verbesserung von systemischer Oxygenierung und Perfusion durch die Unterstützung beider Ventrikel; zur Lungenregeneration tragen ein reduziertes Ventilations-Maß bei, ermöglicht durch einen systemische O<sub>2</sub>-Sättigung durch das ECMO-System. Daneben senkt ECMO die Zytokin-Aktivität und verbessert somit die Myozyten-Kontraktionsfähigkeit. Als Nachteil gilt neben dem Bedarf, einen arteriellen Zugang zu schaffen, v.a. die kreislauf-zirkulatorische

Abhängigkeit vom extrakorporalen Kreislauf, darunter insbesondere ein gesenkter pulsatiler Fluss, der eine veränderte Perfusion der Organe mit sich bringt. Aus reduziertem systemischen Blutfluss resultiert auch reduzierter pulmonaler Blutfluss, mit der Folge von verzögerter Lungenerholung.<sup>2, 43, 75, 107, 156</sup>

Neben der Gefahr für die Verschleppung von systemischer, arterieller Embolien durch das ECMO-System gibt es auch mögliche negative Auswirkungen auf die linksventrikuläre Funktion: Neben erhöhtem Wand-Stress ist v.a. die Gefahr einer linksventrikulären Dysfunktion durch Volumen-Overload gegeben.

Die Volumentlastung / -belastung des linken Ventrikels bei peripher angeschlossener ECMO stellt ein ungelöstes Problem dar. Abhilfe schaffen hier nur zusätzliche Ventkatheter im linken Vorhof oder in der Pulmonalarterie.<sup>2, 43, 75, 107, 156</sup>



© MAQUET Cardiopulmonary AG

Abb. 3: Schemazeichnung a-v-ECMO



Abb. 6: *Patientenfoto a-v-ECMO*

Die venovenöse ECMO beruht auf veno-venöser Kanülierung über meist peripher gelegene große Venen, über die venöses Blut drainiert und arterialisiertes Blut reinfundiert wird. durch eine doppellumige Kanüle, die simultane Drainage von venösem Blut und Reinfusion von arterialisiertem Blut garantiert. Dadurch wird v.a. die kardiale Auswurfleistung aufrecht erhalten. Da dieses System weniger Einfluss auf das Kreislaufgeschehen hat, bleibt die normale Pulsatilität erhalten.

Veno-venöse Systeme zur Unterstützung der isolierten Lungenfunktion benötigen keinen arteriellen Zugang. Mit vv-ECMO ist so allerdings keine direkte kardiale Unterstützung möglich. Darüberhinaus können auch bei venösen Zugängen v.a. bei der V.jugularis interna Komplikationen entstehen und die venöse Kannülengröße gilt als determinierender Faktor für die Leistung. Deshalb ist auch nur eine limitierte systemisch O<sub>2</sub>-Sättigung erreichbar und durch die Vermischung von arteriellem und venösem Blut in situ ist eine verlässliche Messung der gemischt-venösen Sättigung am System nicht möglich.<sup>2, 23, 43, 120, 156</sup>

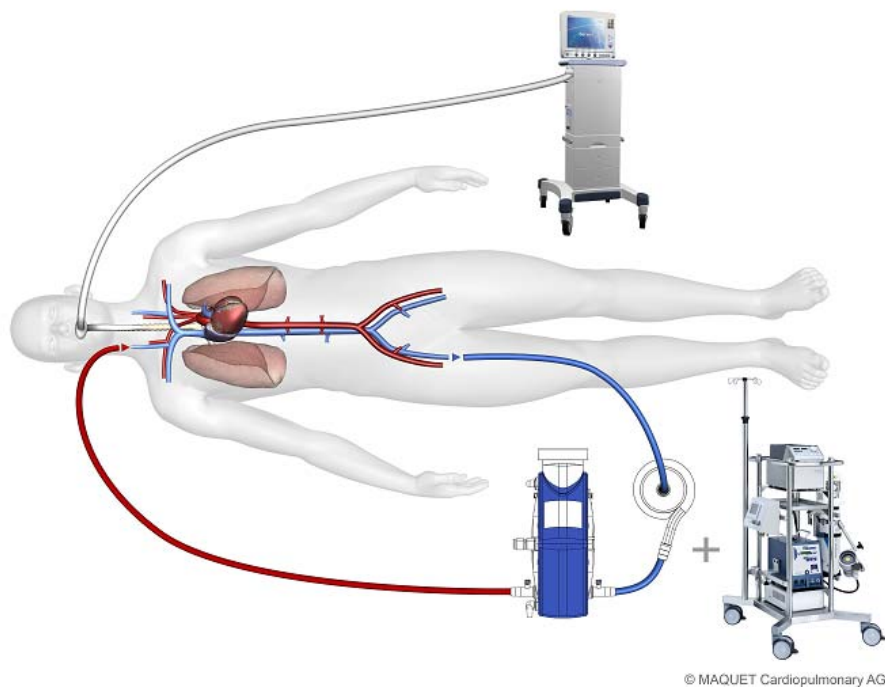


Abb. 5: Schemazeichnung v-v-ECMO

### 1.2.2. Vor- und Nachteile beider Systeme

Prinzipiell kommt ECMO erst dann zum Einsatz, wenn alle konventionellen Therapie- und Unterstützungsverfahren versagen.

Für beide ECMO-Typen existieren gemeinsame Vor- und Nachteile:

ECMO gilt prinzipiell als sehr einfaches System, das ubiquitär schnell einsetzbar und transportabel ist und sowohl die Herz- und Lungenfunktion teilweise oder vollständig sofort übernehmen kann.

Nachteilig gilt hierbei, dass bei beiden Typen die Blutgerinnung teilweise aufgehoben werden muss, was Blutungskomplikationen zur Folge hat. Neben technischen Problemen wie Blutschädigung und Plasmaleckage wird durch das System die Infektionsgefahr erhöht, was erhöhtes Sepsis-Risiko bedeutet. Patientenbezogen ist das Auftreten von Kapillarleckagen von Bedeutung; daraus resultieren Ödembildung und metabolische Veränderungen.<sup>8</sup> Darüberhinaus ist zu beachten, dass ECMO-Patienten nur schwierig mobilisiert werden können.<sup>151</sup>

### 1.2.3. E-CPR als Sonderform der veno-arteriellen ECMO

Unter E-CPR versteht man die Insertion eines ECMO-Systems zur Unterstützung laufender kardio-pulmonaler Reanimation (Herzmassage und Defibrillation). Der Grund für den kardiogenen Schock ist dabei oft unbekannt.<sup>10, 97</sup>

Bei nicht adäquat erreichbarem Spontankreislauf durch die CPR ist es oft die einzige Möglichkeit, Patientenleben zu retten oder zumindest die Zeit bis zur endgültigen Entscheidungsfindung („bridge to decision“) zu überbrücken.<sup>151</sup>

Während konventionelle ECMO die Aufgabe hat, die Hämodynamik zu stabilisieren und die Sauerstoffversorgung zu sichern, bevor irreversible Schäden durch unkontrollierte Reperfusion auftreten, determiniert E-CPR sofortige Reperfusion auch mit Akzeptanz von etwaigen Schäden zur Verhinderung des sofortigen Todes.<sup>109</sup>

Bis heute existieren keine direkten Kriterien, wann ein Patient Kandidat für eine E-CPR ist. 2005 formulierte die American Heart Association Kriterien, die die Entscheidung für CPR und eines Notfall-kardiovaskulären Eingriffs genauer beschreiben: Herzstillstand im Krankenhaus, kurze Ischämie-Zeit und reversible Ursache. Studien von Skin et al. zeigten E-CPR bei bezeugtem, nicht zwingend im Krankenhaus erfolgtem und Basic-life-support unterstütztem Stillstand indiziert.<sup>97</sup> Die meisten Patienten tolerieren jedoch nur eine kurze CPR-Periode und aktuell existieren keine Informationen darüber, wie lang diese Periode sein darf, um gutes Outcome zu erzielen.<sup>20</sup> Als bedeutender Prädiktor kann unter ECR nicht die Rückkehr von spontaner Zirkulation (ROSC) wie bei konservativer CPR gewertet werden, sondern die Rückkehr des spontanen Herzschlags.<sup>20</sup> Wegen der vergleichsweise hohen Kosten, des ökonomischen und logistischen Aufwands und des ungesicherten Benefits ist es heute wichtig, darüber besseres Verständnis zu erwerben.<sup>20, 40, 72, 84, 97, 105, 151, 168</sup>



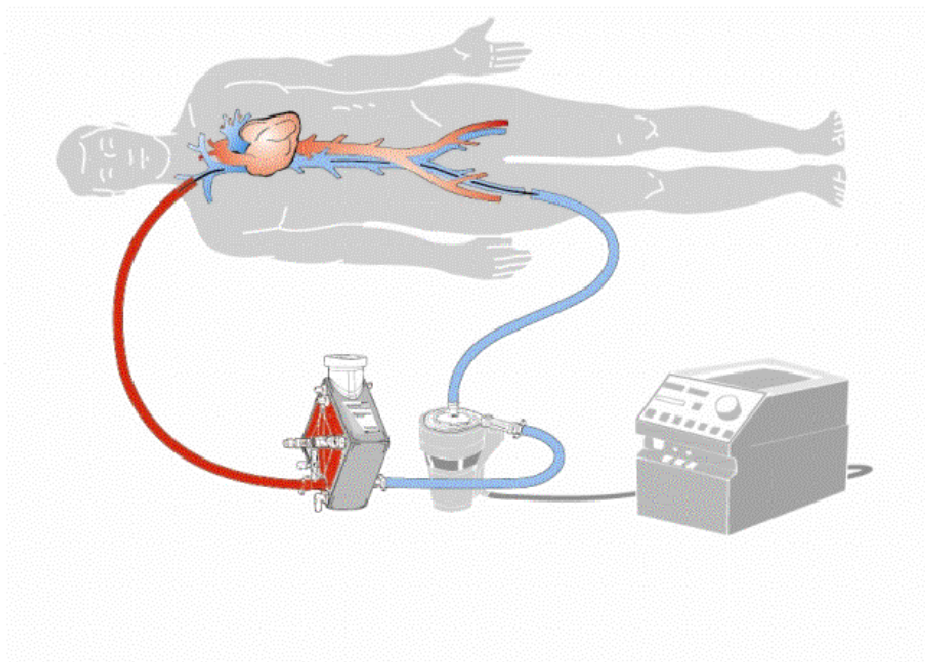


Abb. 6: Schemazeichnung Aufbau bei E-CPR

### 1.3. Indikationen und Kontraindikationen für die ECMO-Insertion

#### 1.3.1. Pathophysiologie

Prinzipiell können die pathophysiologischen Ursachen, die eine ECMO-Insertion nötig machen, auf zwei grundlegende Ursachen begrenzen: kardiogener Schock unterschiedlicher Genese und pulmonales Versagen.

Per definitionem ist ein kardiogener Schock verbunden mit

- arterieller Hypotonie mit systolischem RR < 80-90 mmHg,
- Herzindex CI < 1,8 l/min/m<sup>2</sup> und
- Linksventrikulärem enddiastolischen Druck > 20 mmHg.

Kardiogener Schock kann auf verschiedenen Ursachen beruhen:

- Kontraktionsschwäche infolge Herzinfarkt, Ischämie, Myokarditis und Kardiomyopathie,

- Volumenbelastung mit Erhöhung der Vorlast durch Klappeninsuffizienzen und Shuntvitien,
- Druckbelastungen mit Erhöhung des Nachlast bei Klappenstenosen und Lungenembolien,
- Füllungsbehinderung des Herzens durch Perikardtamponade und konstriktiver Perikarditis sowie
- Herzrhythmusstörungen verschiedener Genese.

Dabei kommt es durch den Blutdruckabfall im Schock zur Ausschüttung von Katecholaminen mit resultierendem Herzfrequenz-Anstieg und Verengung der Arteriolen und venösen Kapazitätsgefäße. Dadurch kann anfangs der Blutdruck noch kurzfristig aufrechterhalten werden und normale Werte aufweisen. Durch die unterschiedliche Verteilung von alpha und beta-Rezeptoren erfolgt dann jedoch eine Umverteilung des zirkulierenden Blutes, um die Durchblutung von Herz und Gehirn zu gewährleisten (Zentralisation). Durch den O<sub>2</sub>-Mangel des peripheren Gewebes ist der aerobe Kohlenhydratabbau erschwert, es kommt zur anaeroben Glykolyse und folglich zur Anhäufung von Laktat. Dies führt zu einer metabolischen Azidose.

Während anfangs ein kompensatorischer Einstrom von Interstitiums-Flüssigkeit in das Gefäßbett besteht, resultieren aus zunehmender Gewebehypoxie und Ansammlung saurer Metabolite zu transkapillären Verlusten von intravasaler Flüssigkeit und somit zu verstärktem Volumenmangel. Die präkapillären Gefäße reagieren aber im Vergleich zu den postkapillären Gefäßen noch empfindlicher auf die Azidose: deshalb kommt es schon zu einer Atonie der präkapillären Gefäßabschnitte bei noch bestehender Konstriktion der postkapillären Teile. Folge daraus ist die lokale Abschließung von Blut, Verstärkung des Sludge-Phänomens der Erythrozyten und Ausbildung von Mikrothromben, die im Extremfall zu Verbrauchskoagulopathie führen kann.

Schock hat gravierende Auswirkungen auf viele Organe: Kardiologisch resultiert erstmals eine verminderte koronare Perfusion, renal sind Oligurie / Anurie übliche Folgeerscheinungen. Folge eines kardiogenen Schocks ist pulmonal oft ein acute respiratory distress syndrom (ARDS), verursacht durch Thrombozytenaggregation, Mikroembolien, interstitiellem Ödem, Verminderung des Surfactants mit folglich reduzierter Compliance und Mikroatelektasen und der Ausbildung hyaliner Membranen. Ebenso reagiert das retikulohistiozytäre System nicht mehr adäquat, die Folge ist eine stark erhöhte

Infektanfälligkeit. Auch das Gerinnungssystem ist betroffen; disseminierte intravasale Gerinnung kann die Folge sein.<sup>29, 43, 52, 63, 94, 109, 120, 112, 144, 151</sup>

Pulmonales Versagen kann durch direkte Schädigung wie die Aspiration von Mageninhalt oder Wasser, durch Inhalation toxischer Gase oder hyperbarem Sauerstoff, Intoxikation durch Narkotika, oder entzündliche Mikroorganismen resultieren. Ebenso ist indirekte pulmonale Schädigung z.B. durch Sepsis, Polytrauma, Fettembolie, Verbrennung, Schock, Massentransfusion, Verbrauchskoagulopathie, akuter Pankreatitis und Knochenmark- und Stammzelltransplantation möglich.<sup>63, 64, 77, 144</sup>

Das akute Lungenversagen besteht aus drei Phasen: Die exsudative Phase ist durch gesteigerte Kapillarpermeabilität und interstitiellem Lungenödem gekennzeichnet. Dadurch kommt es zu einem Untergang der Pneumozyten Typ II und einer verminderten Bildung des Surfactant-Factors. Dadurch ist Flüssigkeitsübertritt in die Alveolen möglich, ein alveoläres Lungenödem entsteht. Die Bildung hyaliner Membranen, Mikroatelektasen und die Ausbildung intrapulmonaler Shunts vergrößern die Hypoxie. In der proliferativen Phase kommt es dann zur Ausbildung einer Lungenfibrose und einer Endothelproliferation der Alveolarkapillaren; Folge ist eine noch weitere Perfusions- und Diffusionsverschlechterung. Befindet sich die Erkrankung schon in diesem Stadium, gilt sie als irreversibel.

Klinisch macht sich das erste Stadium durch Hypoxämie und Hyperventilation mit respiratorischer Alkalose bemerkbar. Im Stadium II dominiert zunehmende Atemnot und beginnende Röntgenveränderungen der Lunge. Stadium III ist durch eine respiratorische Globalinsuffizienz und respiratorische Azidose gekennzeichnet.<sup>25, 63, 64, 65, 77, 144</sup>

## 1.3.2. Indikationen

### 1.3.2.1. ELSO-Indikationen

Die Empfehlungen, die die ELSO 2009 publiziert hat, beschreiben die Indikationen nur kurz: ECMO ist bei akutem Herz- und / oder Lungenversagen mit hohem Mortalitätsrisiko indiziert.<sup>37</sup>

Akutes Herzversagen wird dabei als inadäquate Gewerbeperfusion durch Hypotension und Low Cardiac Output-Syndrom trotz adäquatem intravaskulärem Volumen definiert. Hier sollte ECMO als „bridge-to-recovery“ (akuter MI nach Revaskularisierung, Myokarditis, Post-Kardiotomie), als

„bridge-to-transplant“ (nicht-revaskularisierbarer akuter MI, chronisches Herzversagen, Kardiomyopathie) oder als Überbrückung zu anderen, implantierbaren mechanischen Kreislaufunterstützungsverfahren genutzt werden.<sup>38</sup>

Indikationen bei pulmonalem Versagen ist eine zu erwartende Mortalitätsrate von 50% bei einem  $p_aO_2 / FiO_2 < 150$  bei  $FiO_2 > 90\%$  +/-Murray-Score von 2-3; 80% Mortalitätsrate bei einem  $p_aO_2 / FiO_2 < 80$  bei  $FiO_2 > 90\%$  +/-Murray-Score von 3-4; generelle  $CO_2$ -Retention, permissive Hyperkapnie mit  $p_aCO_2 > 80$  oder schweres Luft-Leak-Syndrom.<sup>103, 109, 129, 137, 144, 151</sup>

Generelle Voraussetzung für die Indikationsstellung zur ECMO Anwendung ist ein akutes und reversibles Krankheitsgeschehen bei Ausschöpfung konservativer Therapie-Optionen.

Dazu gehören die maximale Verwendung von inotropisch und vasopressorisch wirksamen Medikamenten, adäquate Volumenladung und Senkung des rechts-ventrikulären Afterloads, ebenso wie Beatmung, die Verwendung einer IABP und Ultrafiltration.<sup>151, 90, 23, 133, 150</sup>

In der klinischen Praxis wird die Indikation häufig von den einzelnen Instituten nach ihrer Erfahrung gestellt, wobei eine frühe Indikationsstellung auf Basis großer Erfahrung häufig zu besseren Ergebnissen führt.<sup>178</sup>

### 1.3.2.2. Kardiale Unterstützung

Kardiogener Schock ist heute mit einer Frühmortalität von ca. 50-75% verknüpft, entwickelt der Patient folgend Nierenversagen, überleben dies nur noch ca.20%.<sup>25</sup>

Bei drohendem oder statt gehabten kardialen Versagen kann man zwei Großgruppen unterscheiden: Patienten, die ECMO zur peri-operativen Unterstützung benötigen und Patienten ohne OP-Indikation, die ECMO als Bridge-Funktion benötigen.<sup>25, 90</sup>

Die peri-operative Unterstützung umfasst neben der prä-operativen auch die post-operative Stabilisierung.<sup>25, 94</sup>

Patienten im kardiogenen Schock, die aber zu instabil für eine Operation sind, können von prä-operativer Unterstützung profitieren.

Zu den Indikationen für die post-operative Unterstützung zählen Weaning-Versagen von der Herz-Lungen-Maschine oder post-operatives Low-Cardio-Output-Syndrom.<sup>64, 90</sup>

In seltenen Fällen kann sich beim Abgehen von der HLM trotz forcierter Katecholaminapplikation kein ausreichendes Herzzeitvolumen einstellen. Ursächlich ist hier z.B. eine prolongierte Ischämie-Zeit oder präexistente hochgradige linksventrikuläre Einschränkung. In diesen Fällen kann die ECMO als „bridge to recover“ zur Organ-Erholung verwendet werden.<sup>64</sup>

Post-operativ entstehendes Low-Cardio-Output-Syndrom kann aber zumeist durch den Einsatz einer IABP und balancierte Katecholaminapplikation in seiner Inzidenz deutlich reduziert werden<sup>10, 64, 90</sup>

Bei Patienten ohne OP-Indikation kann ECMO auch als Bridge to Transplant oder als Bridge to Decision genutzt werden. Konservativ nicht beherrschbarer, nicht-ischämischer kardiogener Schock bei fulminanter Myokarditis und Kardiomyopathie, KHK und Myokardinfarkt, massiver pulmonaler Embolus, pulmonale Hypertonie und rechtsventrikulärem Pumpversagen, Drogenüberdosis, Sepsis-induzierte Myokard-Depression und kongenitale Herz-Erkrankung sowie medikamentös nicht beherrschbaren Arrhythmien und Herztumore indizieren ECMO-Einsatz.<sup>8, 25, 107</sup>

Als weiterer klinisch praktikable Kriterien für Insertion haben sich ein Cardiac Index  $CI < 2$  l/m<sup>2</sup>/min über 3 h, ein systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg über mehrere Stunden, ein niedriger MAP bei tiefem systolischen Druck (Erwachsene  $< 60$  mmHg) und reduzierte Urin-Produktion  $< 0,5$  ml/kg/h erwiesen – trotz Einsatz von Inotropie ( $\geq 2$  Substanzen) und IABP-Unterstützung.<sup>151, 161, 133</sup>

Bei irreversibler Kardiomyopathie oder nicht korrigierbaren kongenitalen Läsionen ist so eine ECMO-Unterstützung über einen Zeitraum von theoretisch bis zu 3 Monaten möglich, bis die Suche nach einem passenden Spenderorgan erfolgreich ist.<sup>82</sup> Ebenso möglich ist eine Unterstützung nach Graft-Versagen.<sup>90</sup>

### 1.3.2.3. Kombinierte kardiopulmonale Unterstützung

Neben isoliertem kardialem Versagen kann auch kombiniertes kardio-pulmonales Versagen zur v-a-ECMO-Indikation vorliegen. Bei alleinigem Lungenversagen ist vv-ECMO und nicht va-ECMO indiziert.<sup>151</sup>

So findet va-ECMO ebenso Anwendung bei ARDS, traumatischem Lungenversagen, dekompensierter COPD, Beinah-Ertrinken, pulmonaler Embolisation oder Neugeborenen-Krankheiten wie Meconium-Aspiration – bei Auftreten in Kombination mit kardialer Schwäche.<sup>8, 90, 107</sup>

Sekundäres Herz-Lungen-Versagen bei Patienten nach Polytrauma, Patienten mit Tumor, darunter Phäochromozytom, Sepsis, akutem Leberversagen, Aortendissektion und Perikardbeuteltamponade, gilt ebenso als Indikation.<sup>8, 90, 144</sup>

### 1.3.3. Kontraindikationen für V-A ECMO

Innerhalb der Kontraindikationen muss zwischen absoluten und relativen Kontraindikationen unterschieden werden.

Zu den absoluten Kontraindikationen zählt nicht irreversibles Herzversagen, wenn der Patient kein Kandidat für baldige Transplantation oder ein implantierbares VAD ist. Dem kann fortgeschrittenes Alter, chronisch organische Dysfunktion, verringerte Compliance und prolongierte CPR ohne Garantie einer adäquaten Gewebepерfusion zu Grunde liegen.<sup>38</sup>

Die meisten Kontraindikationen sind jedoch relativ. Von großer Bedeutung ist hierbei, eine Balance der Risiken der Prozeduren im Vergleich zu dem potentiellen Nutzen zu finden und abzuwägen.

Allgemein gelten Konditionen, die – eine Erholung des Patienten vorausgesetzt – trotzdem mit einem normalen Leben inkompatibel sind, als Kontraindikationen. Ebenso zählen dazu auch Umstände, die die Lebensqualität nachhaltig einschränken können.<sup>37</sup> Darunter fallen Einschränkungen des ZNS durch irreversibel hypoxische Hirnschäden oder zerebraler Hämorrhagie, die Existenz schwerer Begleiterkrankungen (z.B. Nierenversagen) und maligne Tumorerkrankungen.<sup>8, 37, 133, 159</sup>

ECMO ist ebenfalls relativ kontraindiziert, wenn schwere Gerinnungsstörungen bekannt sind, die gegen eine Heparinisierung sprechen. Eine prolongierte Schockperiode mit metabolischer Azidose Laktat > 5mmol/l über 12 h, Oligurie <0,5 ml/kg/h über 12 h und ausgedehnter Hypotension stellen eine weitere relative Kontraindikation dar.<sup>133</sup>

Die Zweckmäßigkeit von ECMO ist ebenfalls in Frage gestellt bei Patienten, die vor ECMO eine prolongierte CPR (>30min) erfahren haben, wobei heute als Streitfrage gilt, die Dauer oder die Effektivität der CPR als abhängige Variable zu werten.<sup>156</sup>

ELSO definiert als weitere Kontraindikationen das Alter (>70 Jahre), die Größe und das Gewicht (bei >125 kg KG ist möglicherweise gehäuft mit Kannülierungsproblemen zu rechnen)<sup>8, 37, 38</sup> Darüberhinaus sprechen mechanische Ventilationsdauern von >7 Tagen prior ECMO-Einsatz durch die Entstehung bronchopulmonaler Dysplasie und irreversibler Fibroproliferation sowie eine Immunsuppression aufgrund der erhöhten Infektionsgefahr gegen einen ECMO-Einsatz. Diese sind jedoch allesamt als relative Kontraindikationen zu sehen.<sup>37, 38, 133, 145</sup>

## 1.4. ECMO – Equipment

### 1.4.1. Komponenten

#### 1.4.1.1. Pumpen

Im Laufe der Jahre entwickelten Wissenschaftler verschiedene Pumpenarten. So sind heute okklusive Roller-Pumpen und nicht-okklusive Zentrifugalpumpen im klinischen Einsatz.<sup>6, 10, 67, 114, 115, 119, 133, 178</sup>

##### 1.4.1.1.1. Rollerpumpen

Die Basis für die heute gebräuchliche Rollerpumpe entwickelten Porter und Bradler und wurde später von DeBakey und Schmidt modifiziert. Eine kleine Menge Blut wird in einen Schlauch durch rotierende, zylindrische Rollen vorwärts transportiert; unidirektionaler Fluss wird dabei auch ohne zusätzliche Klappen und Ventile gewährleistet.

Der Pumpfluss ist dabei primär abhängig von Drehzahl der Pumpe und dem Schlauchdurchmesser. Eine Okklusion ist dabei notwendig, um eine verstärkte Hämolyse des etwaig zurückfließenden Blutes zu verhindern.

Ein in einem etwa halbkreisförmigen Käfig liegender Kunststoffschlauch wird von zwei gegenüberliegenden Ausdruckrollen des mittig rotierenden Pumpenkopfes ausgedrückt. Dabei bestimmen die eingestellte Frequenz der Pumpe und der innere Durchmesser des Schlauchs die Menge des peristaltisch „durchgedrückten“ und somit des geförderten Blutes. Der Pumpfluss ist dabei primär abhängig von der Drehzahl der Pumpe und dem Schlauchdurchmesser. Eine Okklusion ist dabei notwendig, um eine verstärkte Hämolyse des etwaig zurückfließenden Blutes zu verhindern. Angetrieben wird diese Art von Pumpe über Elektromotoren, Drehzahlen zwischen 1 und 250 U/min sind justierbar.

Ein primär sinusförmiger Blutdruckverlauf von 5 mmHg ist im Körper kaum nachweisbar, da diese Druckunterschiede durch den Oxygenator und den arteriellen Schenkel vermindert werden.<sup>178</sup>

Der Vorteil dieser Pumpen besteht darin, dass sie neben kontinuierlichem Modus mit konstanter Geschwindigkeit auch pulsatilem Fluss produzieren, um so die physiologische Pumpleistung des Herzens zu imitieren.<sup>64, 158</sup> Weiterhin ist diese Pumpe kostengünstig.<sup>8</sup>

Die Höhe des Blutflusses sind sowohl durch die Größe (Querschnitt) des Schlauches und die Umdrehung des Pumpenkopfes limitiert.<sup>10, 94</sup> Dadurch erhöht sich die Gefahr des „Ansaugens“ und des damit verbundenen Kollabierens des rechten Vorhofs.<sup>8</sup> Durch die ständige, mechanische Belastung des Kunststoffschlauchs sind Verschleißerscheinungen mit Embolisation von Kunststoffpartikeln (Silikon, PVC) in den Blutfluss eine mögliche, aber sehr seltene Komplikation.<sup>10, 94</sup> Aufgrund des benötigten langen Schlauchsystems ist diese Pumpe auch nicht für den Einsatz bei Patienten <10 kg Körpergewicht geeignet, da sich hier ein zu großes venöses Reservoir aufstaut.<sup>146</sup> Die Pumpen sind jedoch wegen der Notwendigkeit der Okklusion gefährdet, Luft einschließen zu erzeugen und einen negativen Druck im gesamten Kreislauf herzustellen, was das Hämolyse-Risiko erhöht.<sup>8, 64</sup> Die im Gegensatz zur früher verwendeten U-Form hämodynamisch stabilere Omegaform verringert die Belastung für die korpuskulären Blutbestandteile.<sup>6, 7, 115, 133, 178</sup>

#### 1.4.1.1.2. Zentrifugalpumpen

Neben den okklusiven Rollerpumpen funktionieren die Zentrifugal- und Diagonalschlepppumpe als nicht okklusiv. Zentrifugalpumpen nutzen die Zentrifugalkraft eines rotierenden Magnetstabes zur Förderung von Blut. Das Blut in der Pumpe wird zunächst auf einer Kreisbahn nach außen gezwungen. Die dabei aufgenommene Bewegungsenergie der Flüssigkeit erhöht den Druck innerhalb der Pumpe und bewirkt durch die im Inneren der Trommel vorhandenen Lamellen



einen laminaren Blutstrom mit maximal 5000U /min.<sup>41, 81</sup> Bei einem Füllvolumen zwischen 35-80 ml kann ein maximaler Fluss von 10 l/min erzeugt werden.<sup>8</sup> Die Pumpen sind nicht okklusiv, d.h. bei stehender Pumpe kann das Blut abhängig vom Druckgradienten in beide Richtungen fließen. Eine Abklemmung des arteriellen Schenkels ist deshalb bei Pumpenstillstand absolut notwendig. Ein nicht – pulsatiler Pumpfluss kann mit der Veränderung der Drehzahl eingestellt werden, Vor- und Nachlast sind dabei jedoch auch bestimmende Parameter. So steigt die Pumpleistung mit Zunahme der Vorlast und Abnahme der Nachlast.<sup>178</sup>

Waren anfangs als Hauptkomplikationen Hämolyse und Blutzell-Trauma gefürchtet, so wird durch das bessere Verständnis der Physiologie und der Pumpen-Mechanik mittels eines negativen Drucks auf das drainierte Blut das Bluttrauma größtenteils verhindert. Bessere Flussdynamik weniger Turbulenzen und geringeren Stillstandzeiten sowie die Verbesserung der Kraftübertragung des magnetischen Antriebssystems lassen so das Hämolyse-Risiko deutlich sinken. Dadurch wird eine längere Haltbarkeit der Pumpenköpfe erreicht. Zusätzlich ist somit auch eine Miniaturisierung zur Verbesserung der Einsetzbarkeit im klinischen Alltag möglich.<sup>10</sup> Durch das wesentlich seltenere Auftreten von Spallations-Emboli entstehen auch weit weniger Macro-Luftblasen.<sup>166</sup> Auch diese Pumpe kann mit konstantem oder pulsatilem Fluß betrieben werden.<sup>158</sup> Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, eine Zentrifugalpumpe servokontrolliert zu fahren. Durch Veränderung der Rotationsfrequenz kann der Blutfluss eingestellt werden; sollte ein als maximal akzeptiert eingestellter negativer Druck aufgebaut werden, reduziert sich automatisch die Umdrehungsrate, um unter dem Drucklimit zu bleiben.<sup>120</sup> Außerdem ist keine Okklusion nötig.<sup>64, 55, 146</sup> Da der Druck in der Pumpe vom Afterload des Ventrikels beeinflusst wird, wird auch die Trennung des arteriellen und des venösen Schenkels bei höherem Flussdruck geringer. Tritt ein Pumpenstopp auf, entsteht dadurch jedoch ein arterio-venöser Shunt.<sup>166</sup> Außerdem sind auch bei der ersten Generation der Zentrifugalpumpen mechanische Schäden an den bewegten System-Komponenten möglich, was zum Austausch führen kann.<sup>94</sup> Bei den nie neueren Zentrifugal- bzw. Axialpumpen ist dies jedoch nicht mehr zutreffend, da diese Pumpen keine Lager mehr beinhalten.

Diese Pumpe ist auf höherem Preisniveau etabliert und stark von Dichtungs- und Lagerungsverschleiß betroffen.<sup>8, 67, 115, 133</sup>

Neue Zentrifugentechniken wie das Levitronix® -Systems beruhen auf einem Rotor, der durch einen Magneten frei gelagert ist und somit die negativen Nebenwirkungen der

konventionellen Zentrifugalpumpen reduziert. Auf gleichem Leistungsspektrum angewandt sind diese Pumpen nur für eine max. Laufzeit von 30 Tagen zugelassen.<sup>3, 8, 178</sup>



Abb. 7: Zentrifugalpumpe

#### 1.4.1.1.3. Diagonalpumpen

Ebenfalls eine neuere Entwicklung ist die Diagonalpumpe. Vorteil dieser Art ist die blutschonendere Pumpweise, die längere Haltbarkeit, eine autokontrollierte, vorlastgeregelte Einstellung, die Möglichkeit, das System auf feinste Flussraten einzustellen und keine Okklusion. Als Nachteilig gelten die hohen Kosten, der Dichtungs- und Lagerungsverschleiß, sowie die limitierte Zulassung für 24-Stunden-Einsätze.<sup>8, 27, 37, 51, 91, 104</sup>

Hierbei kommt v.a. die Deltastream®-Pumpe zum Einsatz, eine miniaturisierte, nicht-okklusive Diagonal-Pumpe, die im Gegensatz zur Zentrifugalpumpe eine durchschnittlich deutlich längere Überlebenszeit garantiert, potentielle Gefahren für ein Pump-Versagen ist dabei in erster Linie Thrombosierung und Dichte-Leckagen. Gegenüber Rollerpumpen, die aufgrund von Okklusion Hochdruck häufig mit Schlauch-Rupturen beantworten, zeichnen sie sich durch besseres Air-Handling aus. Die pulsatile Perfusion ist nach Studien von Murkin et al. ein wichtiger Faktor für die sinkende Inzidenz von myokardialer Ischämie, Tod und größeren Komplikationen.<sup>27, 51</sup>

So ist die Deltastream D2 eine nicht-pulsatile Pumpe, bei der Pumpenkopf und Antrieb entkoppelt sind, die jedoch nur für eine Zeitdauer bis max. sechs Stunden eingesetzt werden darf. Die Weiterentwicklung dieser Pumpe, die Deltastream D3 erlaubt dabei hingegen jedoch auch schon optional pulsatilen Fluss und für den mittelfristigen Einsatz zugelassen.<sup>51, 178</sup>

#### 1.4.1.1.4. Praxis am Universitätsklinikum Regensburg

Für die Patientenunterstützung in Regensburg wird das RotaFlow-System ® (Rotaflow-Centrifugal Pump, Maquet-Cardiopulmonary-AG, Hirrlingen, Deutschland) verwendet, eine Zentrifugalpumpe, die in verschiedenen Betriebsmodi betrieben werden kann: Sie kann Flusskonstant oder Drehzahlkonstant gefahren werden. Sie garantiert einen adjustierbaren Druck bis maximal 750mmHg, eine Durchflussrate von 0-10 l/min, besitzt eine Polykarbonatbeschichtete Oberfläche von nur 50 mm und weist ein sehr kleines Priming-Volumen von nur 32ml auf.<sup>116, 136</sup>

Zum Transport von Patienten am ECMO-System können diese Zentrifugalpumpen ebenfalls gut verwendet werden, weil die Hardware relativ klein ist und durch die mögliche Trennung von Pumpensteuerungseinheit und Pumpenkopf zahlreiche neue Gestaltungsmöglichkeiten des ECMO-Systems möglich sind.<sup>116, 136, 152</sup>

Für der Ansaugdruck gibt es keinen wissenschaftlich definierten Wert, allerdings sollte er 300 mmHg übersteigen. Ein Druck unter 300 mmHg führt unter Umständen zu hohem systolischen Blutdruck, hohen Resistenzen im arteriellen Schenkel oder im Oxygenator. Wenn die venöse Drainage jedoch aus beliebigem Grund okkludiert ist (Chattering), wird der Druck sehr niedrig, was vermehrte Hämolyse zur Folge hat. Schutz vor zu hohem Förderdruck bieten autoregulierende Drucksensoren.<sup>37, 158</sup>

Als essentiell gilt deshalb, den gewünschten Perfusionsdruck auf mittlerem Niveau und ohne Druckschwankungen zu halten.<sup>37</sup> Bei Druckschwankungen wie einem abrupten Abfall des arteriellen Durchflusses ist – neben unphysiologischen Bedingungen für den Patientenkreislauf – die Gefahr des Entstehens von Gasembolien im Oxygenator gegeben – die Gefahr ist dabei am höchsten, wenn der Blutdruck unter den Gasdruck sinkt. Folglich ist dabei die strikte Druck-Überwachung im arteriellen Schenkel nötig, um sicherzustellen, dass der Förderdruck stets höher als der Gasdruck ist.<sup>116, 152</sup>

Neben der Gefahr, dass bei niedriger venöser Drainage der Ansaugdruck sehr niedrig ist, muss ebenso der negative venöse Pumpendruck limitiert werden, um zu verhindern, dass das Blut zu schnell durchgepumpt wird und somit Hämolyse verursacht. Die Begrenzung des Förderdrucks hat den selben Effekt.<sup>166</sup>

Eine Schlüsselstellung nimmt der Perfusionsdruck ein. Je höher dieser Druck ist, desto höher ist das Risiko, eine Oxygenator-Leckage hervorzurufen. Die maximale Sicherheitseinstellung liegt bei 400 mmHg. Ein Druck unter 300 mmHg führt unter Umständen zu hohem systolischem Blutdruck, hohen Resistenzen im arteriellen Schenkel oder im Oxygenator.

Als essentiell gilt deshalb, den gewünschten Perfusionsdruck auf mittlerem Niveau und ohne Druckschwankungen zu halten.<sup>37</sup> Bei Druckschwankungen wie einem abrupten Abfall des arteriellen Durchflusses ist – neben unphysiologischen Bedingungen für den Patientenkreislauf – die Gefahr des Entstehens von Gasembolien im Oxygenator gegeben – die Gefahr ist dabei am höchsten, wenn der Blutdruck unter den Gasdruck sinkt. Folglich ist dabei die strikte Druck-Überwachung im arteriellen Schenkel nötig, um sicherzustellen, dass der Förderdruck stets höher als der Gasdruck ist.<sup>116</sup>

Im Falle einer Versorgung der Stromunterbrechung besitzen viele Pumpen ein automatisches Battery-Backup, das eine Unterstützung von 30 bis 90 Minuten möglich macht. Dadurch wird dafür Sorge getragen, dass die Patienten-Unterstützung so lange aufrecht erhalten wird, bis wieder eine adäquate Klinik-Stromversorgung hergestellt wird oder ein weiteres externes Strom-Aggregat angeschlossen werden kann. In diesem Fall verfügt das System aber über einen speziellen Sicherheitsmechanismus, der reversen Fluss verhindert oder dabei alarmiert.  
37, 116

#### 1.4.1.2. Oxygenatoren

So wie eine Vielfalt von Pumpen den Markt bevölkern, existieren auch eine Reihe von verschiedenen Oxygenatoren.

Membranoxygenatoren benutzen eine Gas-permeable, aber Phasen trennende Membran bzw. Kapillare und werden heute bei allen Extrakorporalen Zirkulationsverfahren eingesetzt. Durch die Trennung der Blut- und Gasphase arbeiten diese Gasaustauscher sehr blutschonend.

So wird primär zwischen nicht-porösen PPM- und mikroporösen PMP-Oxygenatoren unterschieden.<sup>7, 8, 10, 24, 104, 144</sup>

#### 1.4.1.2.1. PPM-Oxygenatoren

Die meisten Oxygenatoren dieser Art haben eine sog. mikroporöse Polypropylenkapillare (PPM). Der Gasaustausch wird dabei über freie Diffusion durch die Poren aufrechterhalten, ein direkter Kontakt von Blut und Gas ist dabei gegeben. Aufgrund der hydrophoben Membran und der geringen Größe der Membranen, bleiben Gas- und Blutphase getrennt. Anhand der Druckgefälles kommt es dann zum Gasübertritt durch die Mikroporen.

Vorteile dieser Oxygenatorart sind somit ein niedriger Diffusionswiderstand und ein guter CO<sub>2</sub> –Austausch bei geringer Gasaustauschoberfläche. Die Gasaustauschfläche ist inzwischen bei allen am Markt verfügbaren Oxygenatoren < 2,5 m<sup>2</sup>. Bei länger Anwendungsdauer steigt bei PPM-Fasern das Risiko einer Plasmaleakage. Diese entsteht durch die Adsorption von Plasmaproteinen an der Wand mit anschließender Hydrophilisierung und Erniedrigung der Oberflächenspannung in der Folge und erfordert ein Austauschen des Oxygenators.

Diese Membrandiffusionsoxygenatoren, die heute weltweit als Standardoxygenatoren verwendet werden, bestehen aus einer schlichten, ca. 30 cm langen Kunststoffröhre. Die darin enthaltene Membran aus hauchdünnen Silikon mit möglichst großer Oberfläche ist für CO<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> durchlässig. Auf einer Seite der Membran strömt das Patientenblut, auf der anderen Seite der Sauerstoff im Gegenstromprinzip. Direkter Blut-Gas-Kontakt wird vermieden und somit die Komplikationsrate gemindert. <sup>10, 104, 119, 137,140, 158, 161, 178</sup>

#### 1.4.1.2.2. PMP-Oxygenatoren

Neben diesen mikro-porösen Hohlfaseroxygenatoren existieren auch nicht-poröse Hohlfaseroxygenatoren, die beschichtet mit Polymethylpenten (PMP-Oxygenatoren) Plasma-Leckagen vermindern, den hämodynamischen Widerstand verringern und höhere Fluss-Kapazität gewährleisten. Dadurch wird einfachere Vorbereitung, bessere Entlüftung, ein kleineres Kreislaufvolumen und somit Langlebigkeit gewährleistet. <sup>10</sup>

Durch die Anordnung der Membranen wird ein kleineres Schlauchsystem benötigt, eine verhältnismäßig kleinere Oxygenator-Oberfläche und geringeres priming Volumen, was den Vorteil eines reduzierten Innenwiderstands ausmacht und somit eine geringere Hämolyse zur Folge hat. <sup>119</sup>

Ein weiterer Vorteil des Polymethylpenten-Überzugs im Vergleich zur Polypropyl-Phase ist die geringere Druckdifferenz an der Membrane. Diese führt zu weniger Entstehung von

Mikroblasen und verbessert die Hämokompatibilität mit folglich geringerem Hämolyse-Risiko.<sup>55</sup>

Praktisch orientiert sind Hohlfasermembran-Oxygenatoren leichter vor Insertion zum Entlüften, zeigen sich aber aufgrund der noch immer vorhandenen Gefahr der Plasma-Leckagen und der Gefahr der Überwässerung als nicht zu langlebig.<sup>10, 144, 152, 178</sup>

Die Membran-Oberfläche und die Blutzusammensetzung determinieren die maximale O<sub>2</sub>-Kapazität (den rated Flow), also die Gas-Austausch-Kapazität. Der physiologische Wert des p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> liegt im arteriellen Blut im Mittel bei 40 mmHg; eine Autoregulation sorgt für seine Konstanzhaltung. Dazu gehört die vermehrte Abatmung einer metabolisch erhöhten CO<sub>2</sub> – Produktion und nicht primär der Ausgleich von Hb oder HZV.

Als „rated flow“ wird dabei die Oxygenierungskapazität bezeichnet, d.h. den Fluss, bei dem venöses Blut mit einem Hb = 12 mg/dl voll oxygeniert werden kann (S<sub>a</sub>O<sub>2</sub> >95%). Dieser Fluss ist bei den meisten Oxygenatoren bei 7 l/min limitiert. Solange also der Pumpfluss darunter liegt, ist dafür garantiert, dass alle Blut voll gesättigt wird.<sup>178</sup>

Der für die Studie verwendeten Oxygenatoren von QUADROX PLS ® (Maquet-Cardiopulmonary AG, Hirlingen, Deutschland) erlauben Blutflußraten von 0,5-7 l/min und besitzen ein Priming-Volumen von 250 ml und eine PMP-Gasaustauschmembran mit einer Gesamtoberfläche von 1,8 m<sup>2</sup>.<sup>114, 115</sup>



Abb. 8: *JOSTRA QUADROX PLS von MAQUET*

### 1.4.1.3. Wärmeaustauscher

Der Oxygenator wird mit einem Hypo-Hyperthermiegerät verbunden und die Bluttemperatur und somit indirekt die Patiententemperatur kann den entsprechenden Erfordernissen angepasst werden.

Hypothermie (32-34°C) kann dabei v.a. in Traumasituationen die Produktion von Glutamat und O<sub>2</sub>-Radikalen senken, Thrombenbildung inhibieren und die Ejektionsfraktion verbessern.<sup>37, 127</sup>

### 1.4.1.4. Sicherheitsmodule

Der Bladder wird eingeschaltet, um essentielle Druckänderungen zu verhindern. Er wird unter Herz-Höhe platziert und entspricht einer Art Blase, die Blut vor Eintritt in den Oxygenator bei Bedarf speichert und für eine kontinuierliche Blutförderung ohne Druckspitzen und – flauten sorgt.<sup>33</sup>

Blasenfallen werden in erster Linie in den venösen Schenkel integriert. Schwer- und Zentrifugalkraft trennen dabei Luftblasen und Blut; eine weitere Elimination erfolgt durch ein Porensieb mit einer Porengröße von ca40-400 um.

Arterielle Filter werden kurz vor Rückgabe des arterialisierten Blutes an den Patienten eingeschaltet und arbeiten ebenfalls nach dem Prinzip eines Porensiebs, wodurch Luftblasen und kleine Partikel eliminiert werden. Die „dynamic bubble trap“ gilt hierbei als Sonderform: Luftblasen sammeln sich dabei im Mittelstrom und werden dann eliminiert. Weiterhin wird ein Luftblasen-Sensor (Bubble-Detektor) eingeschaltet, der bei der Entstehung von Mikro- / und Makroblasen für die Okklusion des arteriellen Schenkels sorgt und somit die Luft-Embolisation in den Körper verhindert.

Ein Filter verhindert zusätzlich Embolisierung aus dem Kreislauf in den Körper durch Thromben oder Plastikpartikel.<sup>14, 115, 133, 158</sup>

Letztendlich sorgen Okkluder-Module für computergesteuerte Schlauch-Klemm-Mechanismen, die bei Druckflauten oder –spitzen den Fluß im venösen Schenkel regulieren. Essentiell für die Sicherheitsgewährleistung ist aber darüber hinaus noch eine adäquate Überwachung der Druckverhältnisse.<sup>146, 158</sup>

### 1.4.1.5. Weitere Komponenten

Per Monitor werden als Basis Blutfluss (direkt gemessen oder errechnet), systemischer Blutdruck, venöse Drainage, Förderdruck, Temperatur und O<sub>2</sub>-Sättigung überwacht.<sup>33, 37, 158</sup>

### 1.4.1.6. Priming des Kreislaufs

Das Vorbereiten des ECMO-System wird stets unter sterilen Bedingungen durchgeführt. Das komplette System wird mit isotoner Elektrolytlösung oder kristalloider Flüssigkeit gefüllt, bis alle Mikro- und Makro-Luftblasen daraus entfernt sind. Um vollständiges Entfernen der Blasen zu erreichen, kann vor dem Priming der ganze Kreislauf mit CO<sub>2</sub> geflushed werden.<sup>37,</sup>

<sup>133</sup> Dadurch wird das „fluid priming“ erleichtert, da sich CO<sub>2</sub>-Blasen viel leichter in Luft lösen als Stickstoff.

Mikroporöse Oxygenatoren sind schneller zu primen, weil die Flüssigkeit durch die Mikroporen durchtreten kann. Bevor der Kreislauf an den Patienten angeschlossen werden kann, wird die Flüssigkeit auf Körpertemperatur erwärmt. Oft wird humanes Albumin (12,5 mg) zur Prime-Flüssigkeit hinzugesetzt, um die Oberfläche vor Blutexposition zu coat. Um eine evtl. bestehende Azidose oder Alkalose auszugleichen, kann Bikarbonat zur Prime-Flüssigkeit hinzugesetzt werden.

Ist der Patient vor ECMO-Anschluss anäm (Hb < 8 g/l) kann das System auch mit Blut (Erythrozyten) gefüllt werden; allerdings ist dann auch der Zusatz von Heparin obsolet (1U pro cc Prime). Der Zusatz von Ca<sup>2+</sup> ist hilfreich, um der Ca<sup>2+</sup>-Bindung und –Verbrauch durch das in der Blutkonserve enthaltene Zitrat vorzubeugen.<sup>37</sup>

Da sämtliche Systemkomponenten mit kovalent gebundenen Heparin beschichtet sind, kommt es beim ersten Spülen auch immer zu einer geringen Auswaschung des Heparins mit Übertritt in den Patienten-Kreislauf. Dies macht eine engmaschige Überwachung der Gerinnung gerade in den ersten Minuten nach Anschluss nötig. Folgende Werte gelten dabei als Zielbereich: ACT 150-180 s, Antithrombin III im patientenabhängigen Normbereich und Thrombozyten >100000/ml, da sonst die Gefahr einer Hirnblutung signifikant ansteigt. Thrombozyten werden nurjedenfalls nur transfundiert, wenn der Patient blutet bzw der Wert < 50 000/ml liegt.<sup>8, 75, 81, 144</sup>



#### 1.4.1.7. Heparinbeschichtung / Oberflächenbeschichtung

Um die Thrombogenität zu verhindern und die Biokompatibilität des Fremdmaterials zu erhöhen, werden in modernen Geräten Oberflächenbeschichtungen verwendet; eine große Rolle spielt dabei die am häufigsten verwendete Heparinbeschichtung.

Dabei ist das Heparin kovalent an die Fremdoberfläche gebunden. Der exakte Wirkmechanismus ist dabei noch unerforscht, jedoch ist eine verringerte Thrombogenität, eine verminderte Komplementaktivierung und inflammatorisch wirksamer Zytokine durch Studien weitgehend belegt.<sup>178</sup>

Als Heparine bezeichnet man variabel veresterte Glycosaminoglycane aus Abfolgen von D-Glucosamin und einer Uronsäure, die ab einer Kettenlänge von fünf Monosacchariden gerinnungshemmend sind.<sup>83, 89, 167, 178</sup>

Auf der einen Seite hat Heparin direkten Kontakt zu Blut; auf der abgewandten Seite bilden sich positive und negative ladungsabhängige chemische Bindungen mit einer Matrix-Schicht, die im Regelfall aus polymeren Aminen besteht und eine Bindung zwischen dem darüberliegenden Heparin und den darunterliegenden Maschinenteilen vermittelt.<sup>167</sup>

Die Idee dahinter war v.a. eine kontrollierte Interaktion des gebundenen Heparins mit den Blutmolekülen, um das Maß für systemische Antikoagulation zu senken oder zu vermeiden.<sup>120, 167, 94</sup> Die Messung der aktivierten Clotting time ACT gilt hier als Standardparameter, um eine adäquate Stabilisierung des Koagulans-Antikoagulans-Systems zu evaluieren. Bei ECMO-Patienten wird hierbei eine Spanne von 180-200 s als optimal betrachtet.<sup>120</sup>

Neuere Forschungen setzen zudem auf Polypeptidbeschichtungen, die über elektromagnetische oder Van-der-Waals-Kräfte gebunden sind. Folge davon ist eine Hydrophilisierung des Fremdmaterials und somit eine schnellere Benetzung mit Blut, die eine weitere Adhäsion von Plasmaproteinen vermindert.

Die Beschichtung verfolgt heute mehrere Ziele: Neben verbesserter Biokompatibilität, geringerer Aktivierung des Gerinnungssystems und des Abwehrsystems trägt sie auch zur Reduktion eines Postperfusionssyndroms und der Thrombogenität bei.<sup>8, 83, 89</sup>

Als unerwünschte Nebenwirkungen kann neben erhöhtem Blutungsrisiko, allergischen Reaktionen und erhöhten Leberenzymen auch eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie auf.

Während die HIT I sich durch einen mäßigen Abfall der Thrombozytenzahl und eine spontane Remission auszeichnet, birgt die HIT II größere Gefahr mit einer Letalität von 30 %.<sup>60, 108, 167</sup>

Bei Patienten mit HPF4-Antikörper, die zur Entwicklung einer HIT II determiniert sind, ist deshalb die Verwendung von Heparin-beschichteten ECMOs umstritten.<sup>120</sup>

#### 1.4.1.8. Blutfluss

Der Blutfluss wird Patienten-individuell bestimmt. Durchschnittlicher Fluss übernimmt 80% des verbliebenen kardialen Outputs.<sup>151</sup> Als Richtwert gilt hierbei 100-150 ml / kg KG, was einem CI von 2,5-2,7 l / m<sup>2</sup> KÖF entspricht.<sup>81</sup> Ein großer Unterscheidungsfaktor ist hierbei das Alter des Patienten: Neugeborene brauchen einen höheren Fluß von 100 cc/kg/min, pädiatrische Patienten kommen im Mittel mit 80 cc/kg/min aus und Erwachsene benötigen nur 60 cc/kg/min.<sup>37</sup> Eine obere, relative Grenze wird bei >3,5-4 l/min gesetzt, um Hämolyse-Risiko vorzubeugen. Durch den Blutfluss und die bestehenden vaskulären Gefäßwiderstände sollte der mittlere arterielle Druck etwas niedriger als beim Gesunden eingestellt werden: Ein MAP von 50-70mmHg gilt als das Ziel. Bei diesem Blutfluss ist vollständige O<sub>2</sub>-Sättigung und CO<sub>2</sub>-Elimination gewährleistet, wenn durch maschinelle Beatmung die Lunge über die Einstellung des PEEP und niederfrequenter, kleiner Tidalhübe offengehalten wird.<sup>7, 37, 69, 151</sup> Suffizienten Fluss zu garantieren ist häufig schwierig: Hauptsächliches Augenmerk ist dabei v.a. auf die Vermeidung von erhöhtem Bluttrauma, auf das Vermeiden von turbulentem Fluss und damit verbundener Scher-Stress-Hämolyse zu richten.<sup>151</sup>

Als die beste Messung für den Blutfluss gilt eine adäquate systemische Perfusion; die S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> sollte >70% betragen.<sup>8, 37, 81</sup>

Der Blutfluss allein ist v.a. durch den Durchmesser der Gefäße und somit durch die Größe der verwendeten Kanüle limitiert.<sup>151</sup> Eine weitere Determinante ist die Länge und der innere Durchmesser des verwendete Schlauch- und Pumpen-Systems.

Das Monitoring unter ECMO gestaltet sich schwierig und bedarf eines speziell ausgebildeten Fachpersonals. So ist bei hohen Flusseinstellungen und geringer Eigen-Herz-Leistung die arterielle Druckkurve abgeflacht; die ZVD-Messung ist abhängig von der Kanülenlage. Ebenso verhält es sich mit den invasiv gemessenen Druckkurven des linken und rechten Vorhofs und der Pulmonal-Arterie. Weiterhin zu bedenken ist, dass eine oszillometrische

Blutdruck-Messung und eine Pulsoxymetrie zur Darstellung des  $S_aO_2$  ohne pulsatile Hämodynamik nicht möglich ist.<sup>8, 81</sup>

Um vollen Gasaustausch zu erreichen, sollte eine Flussleistung von 80-100ml/kg/h angestrebt werden. Ziel ist ein  $p_aO_2$  von 60-150mmHg und eine  $S_aO_2 \geq 95\%$ ; Die gemessene  $S_vO_2$  (>70%) kann als verlässliche beachtet werden, da das System Rezirkulation unterbindet. Als Indikatoren für  $O_2$ -Insuffizienz können die gemischt-venöse Sättigung oder der  $pO_2$  sowie der errechnete  $O_2$ -Verbrauch gewertet werden. Der  $p_aCO_2$  sollte sich im Normbereich befinden, noch wichtiger ist es allerdings, dass sich der pH Wert im physiologischen Bereich befindet.<sup>8, 10, 81, 151, 178</sup>

#### 1.4.1.9. Elektive vs. Notfall-Insertion

Bei Notfall-Insertion d.h Reanimation muss die Platzierung des Systems innerhalb von Minuten erfolgen. Es muss deshalb bereits voll geprimt und fertig zur Insertion verfügbar sein. Es ist gängige Praxis, dass ECMO-Systeme bis zu einer Woche geprimt im Standby-Modus verfügbar sind. Oft wird eine Zentrifugalpumpe eingesetzt, die Hoch-Druck limitiert ist und während des initialen Setups keine Monitore oder Alarm-Signale benötigt. Die Verwendung eines mikroporösen Oxygenators ergibt sich aus seiner leichten Prime-barkeit.<sup>37, 40, 70, 72, 97, 105</sup>

#### 1.4.2. Vaskulärer Zugang

Man unterscheidet unterscheidet zwischen zentraler und peripherer Kanülierung. Die Entscheidung für eine Insertionstechnik wird individuell getroffen und auf das klinische Szenario zugeschnitten.<sup>165</sup>

##### 1.4.2.1. Zentrale und Periphere Kanülierung

###### 1.4.2.1.1. Zentrale Kanülierung

Die beste Perfusionsbedingungen und somit die optimale Unterstützung wird durch eine zentrale Kanülierung gewährleistet. Hierbei wird direkt (rechtes Atrium RA), bzw. herznahe die Aorta ascendence kanüliert.

Für eine herznahe Kanülierung ist häufig eine Sternotomie erforderlich.

Dies führt auch zu erhöhtem Risiko der Hämorrhagie und benötigt deshalb auch chirurgische Kannülen-Entfernung.<sup>107</sup> Aufgrund dessen wird diese intrathorakale Insertion v.a. intraoperativ angewendet. Auch kurz post-operativ ist eine thorakale Kanülierung erleichtert durch eine Notfallsternotomie. Hier wird zwar optimaler Fluss erreicht, aber stärkeres postoperatives Blutungsrisiko veranlasst viele Einrichtungen, hier die periphere Kanülierungsart zu wählen.<sup>66, 107, 161, 178</sup>



*Abb. 9: Patient mit zentraler Kanülierung*

#### 1.4.2.1.2. Periphere Kanülierung

Unter peripherer Kanülierung versteht man Kanülierung via femorale, jugulare, carotide oder axilläre Gefäße. Vorteil dieser Kanülierungsoptionen ist das perkutane Einbringen der Kanülen in Seldinger Technik und somit einer schnellen Insertion beispielsweise auf Intensivstationen oder Notaufnahmen ohne die Unterstützung eines kompletten chirurgischen OP-Teams. Hier besteht jedoch ein erhöhtes Risiko von Gefäßschädigungen und Extremitäten-Ischämie; großer Vorteil ist jedoch auch die oft gegebene Option zur Dekanülierung ohne chirurgischen Eingriff.<sup>66, 69, 107, 178</sup>

Die A. subclavia wird dabei meist nicht direkt, sondern über eine Dacron-Gefäßanastomose end-zu-seit anastomosiert. Verletzung der Arterie selbst und des nahe liegenden Plexus brachialis als Komplikationen sind dabei eine Seltenheiten.

Bei der Kanülenwahl ist darauf zu achten, dass im arteriellen Schenkel kurze gerade Kanülen eingebracht werden können, während bei den venösen Schläuchen auf die Verwendung möglichst langer Kanülen zu achten ist, die bis in den rechten Vorhof reichen können, um ein Kollabieren der unteren Hohlvene zu vermeiden.

Im Gegensatz zur zentralen Kanülierung ist i.d. R. bei der femoro-femorale Kanülierung keine komplette Unterstützung möglich. So lassen sich nur 80% des gesamten Volumens ableiten. So liegt das bei einer peripheren Unterstützung zu fördernde Pumpvolumen mit 2,5 – 3,5 l / min niedriger als bei zentraler Kanülierung.

Die femoro-femorale Kanülierung wird häufig praktiziert, da diese peripher-perkutane Art schnell und auch unter Notfall-Bedingungen (Reanimation) wie in der Notaufnahme oder der ICU angewendet werden kann.<sup>69, 165, 169, 178</sup>

Jedoch birgt diese Art auch verschiedene Komplikationen: So besteht ein erhöhtes Ischämie-Risiko für die distale Extremität durch die arterielle Hypoperfusion und die venöse Obstruktion<sup>149, 164</sup> Dagegen können bestimmte Sicherheitstechniken angewendet werden: Zuerst sollten hier v.a. Kanülen mit kleinerem Durchmesser gewählt werden und einige Modifikationen der Kanülierung vorgenommen werden. V.a. bei Patienten mit pAVK und aneurysmatischen Gefäßen können ein Y-Konnektor, eine T-Graft- oder eine Dacron-Chimney-Graft-Anastomose zur definitiven Kanülierung eingesetzt werden, die das Risiko einer distalen Beinischämie und die Gefahr des retrograden Flusses senken. Ist nur ein MAP <50mmHg möglich, kann ein Katheter für distale Perfusion eingebaut werden.<sup>69, 165, 169, 178</sup>

Beachtung sollte aber auch auf den venösen Schenkel gelegt werden. Zyanose und Ödeme können in Beinamputation resultieren. V.a. bei Patienten mit kleinkalibrigen Gefäßen ist die Gefahr groß, dass die Kanüle die V.femoralis verlegt und so distale Perfusion verhindert. Abhilfe hierfür schafft das Einsetzen eines zusätzlichen Drainage-Katheters in die distale V.femoralis.<sup>149</sup> Aufmerksamkeit ist außerdem auf die Seite der Kanülierung zu lenken. Wichtig ist hierbei, die A. und V.femoralis von verschiedenen Seiten zu kanülieren, um vaskuläre Kompression zu minimieren und leichteren und kompletteren Wundverschluss zu erreichen.<sup>69, 149, 178</sup>

Bei zervikaler Kanülierung ist die Gefahr der Extremitätenischämie geringer, jedoch existieren hier andere Komplikationsrisiken. V.a. bei hämodynamischer Instabilität ist das Risiko sehr hoch, bei Verschieben der Kanüle in Richtung des rechten Atriums eine Vagusreizung mit Gefahr der Asystolie oder Kammerflimmern auszulösen.<sup>159, 160, 165, 172</sup>



*Abb. 10: Patient mit peripherer Kanülierung*



*Abb.11: Patient mit peripherer Kanülierung unilateral*

### 1.4.2.1.3. Unterschiede

Ein großer Unterschied ist die Einstellung des Blutflusses. Zentrale Insertion sorgt für antegraden Fluss zu den Gefäßen des Aortenbogens, den Koronarien und im übrigen Körper. Bei peripherer ECMO hingegen gestaltet es sich etwas anders: Bei bestehendem pulmonalen Versagen wird arterielles, jedoch noch immer hypoxämes Blut aus dem linken Ventrikel ausgeworfen. Somit werden die Koronarien und zumeist die rechte Arteria carotis mit hypoxämen Blut perfundiert, während die Körperregionen, die dem arteriellen Schenkel der ECMO direkt nachgeschaltet sind, mit gut durch den Oxygenator arterialisiertem Blut versorgt werden.

Um die mögliche Hypoxämie in den Koronarien, den Aa. bronchiales und den anderen Gefäßen des Aortenbogens frühzeitig zu erkennen, wird deshalb ein O<sub>2</sub>-Monitoring an der rechten A. radialis durchgeführt.<sup>103, 107, 117</sup>

Trotz dieses definitiven Vorteils der zentralen Kanülierung steigt aber auch das Risiko für Blutungen und Infektion – durch die Notwendigkeit, den Brustkorb temporär offen zu lassen.<sup>117</sup> Periphere Kanülierung hingegen limitiert die komplette Entlastung des Herzens und den erreichbaren Fluss.<sup>178</sup>

### 1.4.2.2. Perkutane und Offene Kanülierung

Neben der Unterscheidung in periphere und zentrale Kanülierung wird ebenso zwischen perkutaner und offener Kanülierung differenziert. Perkutan wird ultraschall-gesteuert oder bei Kreislauf stabilen Patienten nach sicherem Tasten des Pulses das Gefäß anpunktiert und per Seldinger-Technik die Kanüle eingesetzt.

Offene Kanülierung erfordert hingegen eine chirurgische Präparation des Gefäßverlaufs oder direkte Thorakotomie.<sup>37, 165</sup>

Dabei kann durch bessere Visualisierung eine bessere Größen-Auswahl der Kanüle getroffen werden und direkte Platzierung, sicherer Sitz und gute Hämostase erreicht werden. Aufgrund der Möglichkeit der direkten Palpation des Gefäßes hat man auch die Option, an gegebenenfalls vorhandenen Kalzifikationen vorbei zu kanülieren. Neben diesen vorteiligen Gefäß-chirurgischen Aspekten gilt jedoch die Erfordernis von chirurgisch offener Platzierung als Nachteil.<sup>165</sup>

## 1.5. Patientenmanagement während der ECMO – Unterstützung

Patienten sollten während der ECMO-Unterstützung rund um die Uhr von erfahrenen ECMO-Spezialisten und mit ECMO vertrauten Fachkräften betreut werden.<sup>48</sup> Patientenpflege mit peripherer Temperaturmessung, Beobachtung der Diurese und des Blutdrucks sowie der Blutgase und anderer Laborwerte gehören dabei ebenso zum Standard wie Echokardiographie, Doppler und Umfangmessung der Extremitäten.<sup>133</sup> Dabei sollten einige wichtige Parameter bzgl. der Zirkulation und des Patientenmanagement beachtet werden.<sup>37, 48,</sup>

166

### 1.5.1. Zirkulationsspezifische Modifikationen

#### 1.5.1.1. Hämodynamische Parameter

Eine adäquate Unterstützung ist laut ELSO dann gewährleistet, wenn ein Blutfluss von 3 l/min/m<sup>2</sup> (Neugeborene 100 ml/min/m<sup>2</sup>, Kinder 80 ml/min/m<sup>2</sup>, Erwachsene 60 ml/min/m<sup>2</sup>) gewährleistet werden kann. Ein maximaler Perfusionspumpendruck von 400 mmHg wird empfohlen; als bester Parameter für einen suffizienten Fluss gilt dabei eine zentralvenöse Sättigung  $S_{vO_2} > 75\%$ .

Nach der Kanülierung sollte der Blutfluss allmählich, aber konstant erhöht werden, um das geförderte Blut mit der Prime-Flüssigkeit des Systems zu mischen. Der Blutfluss sollte dabei auch den maximal möglichen Fluss erreichen und für kurze Zeit auf dieser Flussrateneinstellung betrieben werden. Daraufhin folgt eine allmähliche Senkung bis zum minimalen Fluss, der gerade noch adäquate Kreislaufunterstützung bietet.<sup>37, 54, 178</sup>

Hauptziel primär ist die Aufrechterhaltung oder eine Wiederherstellung der Körperdurchblutung. Die Adjustierung des Pumpflusses ist direkt von der Körperoberfläche des Patienten abhängig und beträgt normalerweise 2,4 l/min/m<sup>2</sup>. Der mittlere arterielle Druck ist dabei durch den Pumpfluss und den peripheren Gefäßwiderstand beeinflusst.

Unter normalen Perfusionsbedingungen beträgt die zentralvenöse Sättigung  $S_{vO_2}$

Wünschenswerterweise >65%. Ein plötzlicher Abfall unter der Zirkulation gilt als dringender Hinweis auf das Vorhandensein zirkulatorischer Schwierigkeiten.



Dank der zerebralen Autoregulation, die bei einem mittleren Blutdruck von 50-150 mmHg weitgehend konstant bleibt, und der zusätzlichen Senkung des Hirnstoffwechsels im Rahmen der Sedation ist bei normothermer oder leicht hypothermer Körperkerntemperatur ein Perfusionsdruck von 40-60 mmHg ausreichend. Innerhalb des Patientenguts älterer Hypertoniker oder Patienten mit Carotisstenose, ist darauf zu achten, den Perfusionsdruck höher zu definieren, um zerebrale Ischämieperioden zu minimieren.<sup>37, 178</sup>

Die Hämodynamik wird vom Blutfluss und vom vaskulären Widerstand beeinflusst; ein MAP von 50-70 mmHg wird angestrebt. Bei Platzierung der ECMO sind initial häufig hohe Inotropie-Dosen notwendig, um den Patienten stabil zu halten. Während ECMO wird die Dosis jedoch reduziert, um den myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauch zu senken; außerdem fallen bei sinkender Katecholamin-Dosis auch der vaskuläre Widerstand und der systemische Blutdruck.<sup>37, 54, 82</sup>

Bei ECMO-Bedarf prädominieren meist links-ventrikuläre Probleme; die Unterstützung wird aber gerade auch dadurch limitiert, dass durch das System die links-ventrikuläre Vorlast – trotz signifikanter Vorlast-Senkung - steigt.<sup>117, 133</sup> Trotz adäquater LV-Entlastung an ECMO füllt sich durch die bronchiale Zirkulation das linke Atrium noch immer mit Blut. Da jedoch die links-ventrikuläre Pumpfunktion reduziert ist, steigt der LV-Füllungsdruck und die Wandspannung. Der dadurch erhöhte O<sub>2</sub>-Bedarf reduziert die Ventrikel-Erholung. Darüberhinaus führt das erhöhte LV-Volumen zur Entstehung pulmonaler Ödeme und pulmonaler Hämorrhagie.<sup>53, 58</sup>

Ziel ist es außerdem, v.a. bei Patienten mit prä-existenter LV-Dysfunktion eine LV-Dilatation zu vermeiden, da dies das Risiko der inadäquaten Koronarperfusion mit daraus resultierender Ischämie erhöht. Erste Möglichkeit, dem entgegenzuwirken, ist die Erhöhung des ECMO-Fluß, um den pulmonal-venösen Rückstrom zum Herz zu senken.<sup>44, 53, 61, 111, 158, 165</sup>

Während ECMO sollte der rechts-ventrikulären Funktion ebenso große Bedeutung geschenkt werden; suffizienter Blutfluss durch das pulmonale Gefäßbett sollte garantiert sein. Dazu ist es sinnvoll, die rechts-ventrikuläre Nachlast zu senken und den koronaren Blutfluss zu erhöhen. Wird dies nicht beachtet, droht myokardiale Ischämie.<sup>19</sup>

Das Auftreten myokardialer Hypoxie unter ECMO erscheint paradox, da oxygeniertes Blut in den Körper zurückgepumpt wird; kürzlich veröffentlichte Studien jedoch ergaben, dass das Blut zur Versorgung der Koronarien meist aus dem verbliebenen Füllungsvolumen des linken

Ventrikels kommt, welches weniger oxygeniert ist. Verhindert oder zumindest reduziert kann dies durch die Erhöhung des Pumpenflusses werden, damit der venöse Rückstrom komplett drainiert wird und der linke Ventrikel nicht mehr auswerfen muss; somit steigt die Wahrscheinlichkeit, die Koronarien nur mit arterialisiertem Blut aus dem System zu versorgen.<sup>54,133</sup>

Die Frage bezüglich der Bedeutung der Pulsatilität ist bisher ungeklärt.

Hierbei wird meist beschrieben, dass eine Rollerpumpe eine nur schwach pulsatile Druckkurve hervorbringt. In der Tat entsteht aber eine sehr hohe Pulsatilität, diese wird aber durch das Schlauchsystem und die Windkesselfunktion der Aorta stark abgefangen.

Praktisch wird eine Pulsatilität am besten durch Veränderung der Drehzahl gewährleistet, auch bei der von vornherein nicht-pulsatil arbeitenden Zentrifugalpumpe. Auch dies zeigt nur geringe Wirkung, da die Oxygenator-Zwischenschaltung einen großen Teil des Druckpulses absorbiert.<sup>178</sup>

Insgesamt gilt aber die Pulsatilität als scheinbar unbedenklich, solange das Herz-Zeit-Volumen der Pumpe die Physiologie imitiert ( $>100$  ml/kg/min). Nur im niedrigeren Bereich waren in manchen Studien Vorteile für die pulsatile Perfusion nachzuweisen.<sup>178</sup>

### 1.5.1.2. Gasaustausch

Ziel ist es primär, eine Oxy-Hämoglobin-Sättigung nach Passage des Oxygenators von  $>95\%$  zu erreichen. Unter  $100\%$   $O_2$ -Zufuhr sollte darüber hinaus ein  $pO_2 >300$  mmHg erreicht werden.<sup>37</sup> Wenn das Blut voll gesättigt ist, entspricht die Aufnahmekapazität der arteriovenösen Differenz des Sauerstoffgehalts ( $AVDO_2$ ). Bei niedrigen Flüssen ist jedoch die Erhöhung der Aufnahmekapazität die einzige Möglichkeit, mehr  $O_2$  bereitzustellen.

Bei der arterio-venösen Perfusion ist das arterialisierte Blut komplett  $O_2$ -gesättigt, der  $pO_2$  wird dabei auf  $150-200$  mmHg gesteigert, Werte bis zu  $500$  mmHg sind möglich.<sup>178</sup>

Die  $O_2$ -Übertragungs-Kapazität wird außerdem durch den Blutfluss, die Hb-Konzentration, inlet Hb-Sättigung und die Oxygenator-Eigenschaften (Austauschfläche, Kontaktzeit) determiniert, sowie durch metabolische Parameter wie Körpertemperatur und pH-Wert.<sup>37, 88</sup>

Die gemischt-venöse Sättigung ist dabei direkt proportional zum  $O_2$ -Übertrag; sie sollte  $>65\%$  sein.<sup>37,133</sup>

Wichtiger und einfacher Kontrollparameter ist hierbei v.a. eine engmaschige Blutgas-Kontrolle mit Überwachung des  $p_aO_2$  und des  $p_aCO_2$ .<sup>75, 81</sup>

Abgesetzt wird eine Beatmung nur in Ausnahmefällen: Grund dafür ist die Vermeidung von Atelektasen und die Sicherung einer ausreichenden Sättigung des pulmonalvenösen Blutes.<sup>7, 9, 49, 85, 135</sup>

Die Decarboxylierung im Oxygenator ist wie in der gesunden Lunge wesentlich simpler und effizienter als die Oxygenierung. Die CO<sub>2</sub>-Elimination ist dabei aber nicht in erster Linie vom Pumpfluss abhängig, sondern von den Oxygenatoreigenschaften wie der Erhöhung der Membranoberfläche oder die Steigerung des Gasflusses.

Sie bedarf eines erhöhten O<sub>2</sub>-Transfers und die CO<sub>2</sub>-Clearance wird zusätzlich durch das Sweep-GasVolumen kontrolliert. Als „Sweep Gas“ wird generell die zugeführte Gasmenge bezeichnet, die bei einer ECMO aus 100% O<sub>2</sub> besteht. Meist werden 100% O<sub>2</sub>-Sättigung oder Carbogen-Sättigung (95% O<sub>2</sub> und 5% CO<sub>2</sub>) bei einer Flussrate, die dem normalen Blutfluss entspricht, erreicht. Eine Erhöhung des Sweep-Flusses (mögliche Einstellung zwischen 1-12 l /min) erhöht zwar die CO<sub>2</sub>-Clearance, hat aber keinen Effekt auf die Oxygenierung. Um die Entstehung von Luft-Embolien im Oxygenator zu vermeiden, muss der Blutdruck stets höher als der Gasdruck gehalten werden. Dies wird durch die Einschaltung eines Sicherheitsventils oder einer servokontrollierten Einrichtung erreicht. Am praktikabelsten erweist sich jedoch die simple Lagerung der artifiziellen Lunge unterhalb des Patientenniveaus.<sup>37, 81, 178</sup>

Da der CO<sub>2</sub>-Transport am Oxygenator ist eher Diffusions-limitiert als Fluss-limitiert; maximaler CO<sub>2</sub>-Transport wird bei zwei in Serie geschalteten Oxygenatoren erreicht. Gleichzeitig limitiert aber genau diese Serienschaltung auch die Oxygen-Transfe-Kapazität und ist deshalb weniger gut für Patienten mit kleiner Lungenfunktion oder für Patienten, die hohen extrakorporalen Blutfluss benötigen, geeignet. Um CO<sub>2</sub> im gewünschten Rahmen zu halten, wird ein initialer Gas-Blutfluss im Verhältnis 1:1 angestrebt. Wenn der initiale p<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> bereits >70 mmHg ist, ist es jedoch wichtig, den CO<sub>2</sub> über mehrere Stunden im Verlauf zu senken, um zerebrale Perfusionsstörungen zu verhindern.<sup>37, 135</sup>

Um die Regeneration der Lunge zu ermöglichen, sollte die Ventilation auf möglichst geringem, lungenprotektivem Niveau gehalten werden. Als akzeptiert gelten hierbei eine Atemfrequenz von ca 5-10/ min, ein PIP<25-35 cm H<sub>2</sub>O (um den alveolären Schaden zu limitieren), eine FiO<sub>2</sub> <0,3-0,5 und ein PEEP von 5-15 cm H<sub>2</sub>O unter möglichst langen Inspirationszeiten, ebenso wie ein niedriges Tidal-Volumen (6-8ml/kg KG). Bei rein kardialer Unterstützungsabsicht kann der Patient auch extubiert werden und spontan am System atmen.<sup>37, 69, 110</sup> Zu beachten ist hierbei, dass viele Patienten häufig mit mechanischer

Ventilation (hoher  $\text{FiO}_2$ , PEEP, mittlerer Airway Pressure) vorbehandelt sind und hierbei oft durch Barotrauma, Volutrauma oder toxische  $\text{O}_2$ -Level vorgeschädigte Lungen mit progressiver Detoriation bzgl. Lungen-Compliance und funktioneller Residualkapazität mit in die ECMO-Unterstützung bringen.<sup>2, 9, 39, 49</sup>

### 1.5.1.3. Komponenten – Austausch

Jeder Austausch einer Komponente aus dem ECMO-Kreislauf kann bei hämodynamischer Instabilität Komplikationen bereiten und die Instabilität vergrößern. Bei totaler Systemabhängigkeit des Patienten sollte deshalb der Austausch in weniger als einer Minute vollzogen werden. Während dieser Zeit wird der Patient unter maximaler Ventilation und erhöhter Medikamentenunterstützung gemanagt<sup>37</sup>

Zum Austausch selbst muss der ECLS-Kreislauf unterbrochen werden, indem eine patientennahe Abklemmung der beiden Schenkel (Unterbindung der Rezirkulation; Gefahr des Luftansaugens) und eine Abklemmung kurz vor und nach der auszutauschenden Komponente durchgeführt wird.

Abhilfe dabei könnte ein modifizierter Circuit schaffen, bei dem sich ein doppeltes Schlauchsystem für eine kurze Strecke jeweils vor und nach dem Oxygenator und der Pumpe befindet und somit die temporäre Zwischenschaltung funktionell einwandfreier Komponenten erlaubt.<sup>147</sup>

### 1.5.1.4. Nephrogene Unterstützung

Akutes Nierenversagen ist unter ECMO aufgrund veränderter, oft nicht pulsatiler Perfusion häufig. Weiterhin sind Hämolyse und Komplement-Aktivierung unter ECMO weitere begünstigende Faktoren. Klinisches Zeichen sind hierbei das Versiegen der Diurese mit Oligo- / Anurie und der Anstieg des Serumkreatinins  $>50\%$  des Ausgangswertes.<sup>93</sup>

Da Nierenversagen unter ECLS häufig vorkommt, ist zumindest temporär der Bedarf der Hämodialyse bei ca. 75% der Patienten gegeben. Darüberhinaus kann der Hämofilter auch über das ECLS-System angeschlossen werden. Die Inflow-Kanüle wird in den arteriellen Schenkel integriert, da hier optimaler Druck garantiert wird; die Outflow-Kanüle wird Teil des venösen Schenkels, der Druck hier ist üblicherweise niedrig und folglich herrscht kaum

Widerstand. Die Hämodialyse während ECMO kann durch Diffusion (konventionelle Dialyse) oder konvektiv per Hämofilter geschehen.

Während bei separatem Setup der Hämodialyse erhöhtes Risiko für Sepsis und höheres Mortalitätsrisiko besteht, trifft dies bei Insertion in das bestehende ECMO-System nicht zu. Zusätzlich kann dadurch ein stabiler Blutfluss von 150-180 ml/min aufrechterhalten werden, um eine Filtrationsrate von 30-40 ml/min zu erreichen und die Diurese zu forcieren.<sup>93, 148, 178</sup>

## 1.5.2 Patienten bezogene zu überwachende Parameter

### 1.5.2.1. Sedation

Sedation ist zumindest während der ersten 12-24 h am System indiziert: Ziel ist hierbei v.a. die Vermeidung von Luft-Emboli durch intermittierende Spontanatmung und das Unterbinden von Bewegungen während der Kanülierung. Im weiteren Verlauf kann das Sedations-Niveau der individuellen Situation angepasst werden.<sup>37</sup>

### 1.5.2.2. pH – Management, Blutvolumen, Hämatokrit

Die Auswirkungen der ECMO auf den Säure-Base-Haushalt und somit indirekt auf den pH-Wert des Körpers sind immens und bedürfen aufgrund der weitreichenden Folgen auf die Körperphysiologie eine enge Überwachung und intensives Management.

Dabei fällt bei tieferen Körpertemperaturen der  $p_aO_2$  ab, während der pH-Wert ansteigt, durchschnittlich um  $0,017/^\circ C$ .<sup>48, 93, 133, 178</sup>

Wichtig bei Insertion ist, dass sich das Blut-Volumen des Patienten durch die zugeführte Priming-Flüssigkeit stark erhöht; Das endgültige Blut-Volumen sollte einen zentralen Venendruck von 5-10 mmHg aufrechterhalten.

Die Flüssigkeitsbilanz sollte ebenfalls auf physiologischem Niveau gehalten werden. Aus Überwässerung folgen pulmonale Ödeme mit Behinderung des pulmonalen Gasaustausches. Als wichtiger Parameter gilt hierbei die Aufrechterhaltung der normalen Serumalbuminkonzentration.<sup>133</sup> Im Gegensatz dazu gilt eine steigende Diurese als erstes Zeichen einer klinischen Verbesserungen, gefolgt von Auflösung der vorhandenen Ödeme.<sup>48</sup>

Ein dem Patienten-Alter und dem Patienten-Geschlecht entsprechender Hämatokrit wird angestrebt. Eine Anämie würde erhöhten Pumpfluss erfordern, um adäquate Perfusion und

Gasaustausch zu erreichen; Resultat ist dabei ein höherer Förderdruck der Pumpe, der sich nachteilig auf den Blutfluss und auf die kardiale Funktion auswirkt.<sup>93,178</sup>

### 1.5.2.3. Temperatur

Die Körpertemperatur sollte auf physiologischen 37°C gehalten werden. Die Vermeidung von Hypo- und Hyperthermie beugt Hypermetabolismus vor; eine Ausnahme sollte hierbei bei Verdacht auf hypoxische Hirnischämie gemacht werden: hier sollte eine milde Hypothermie (32-34°C) während der ersten 24-72 h gefahren werden, um den zerebralen Energieverbrauch zu minimieren. Wichtig ist hierbei jedoch die Notwendigkeit zur Sedation und zur Paralyse, um Shivering zu vermeiden.<sup>37,81</sup>

### 1.5.2.4. Ernährung

Ernährt werden sollten ECMO-Patienten nach intensivmedizinischen Maßstäben. Die enterale Ernährung ist im Vergleich zur parenteralen die physiologischere und komplikationsärmere Nahrungszufuhr. Parenterale Ernährung kann kurzfristig eingesetzt werden, wenn ein Ende der ECMO-Therapie absehbar ist. Bei ECMO-Patienten empfiehlt sich die Gabe hochkalorischer Nahrung, um der katabolen Stoffwechsellage entgegenzusteuern.<sup>63</sup>

### 1.5.2.5. Infektion und Antibiose

Historisch gesehen war Sepsis früher eine Kontraindikation für ECMO, aufgrund der Befürchtung, der Fokus könne auf den ECMO-Circuit übergreifen, was die Folge einer nicht behandelbaren Bakteriämie mit sich brächte. Unter ECMO existieren v.a. 2 Manifestationsformen der Sepsis: ARDS und septischer Schock, der sich in hämodynamischen Veränderungen großer Bandbreite manifestiert, bei Erwachsenen v.a. als kombiniertes, ventrikuläres Versagen mit gesenkter Auswurfleistung und Vasodilatation. Multiorganversagen und kardiozirkulatorisches Versagen sind die häufigsten Todesursachen.<sup>110</sup>

Um einer Infektion vorzubeugen wird deshalb vor Kanülierung eine Antibiose gegeben und bei steigenden Entzündungsparameter systemische, intravenöse Antibiose eingeleitet.

Zur weiteren Sepsis-Prophylaxe ist vor Dekanülierung eine Antibiosegabe üblich.<sup>110, 133</sup>

### 1.5.2.6. Antikoagulation, physiologisch und unter ECMO

Unter ECMO traten in der Vergangenheit v.a. Blutungen und Thrombosen auf.

Die Hämostase während der ECMO ist primär durch den Kontakt des Blutes mit künstlichen Oberflächen beeinflusst. In der Folge werden multiple pathophysiologische Kaskaden angeregt, die Auswirkungen auf die Gerinnung und die Immunantwort haben.

Die Thrombogenität des ECMO-Systems ist im Prinzip durch die künstlichen Oberflächen des Oxygenators, der Pumpe und des Schlauchsystems bedingt, die aufgrund des fehlenden Endothelüberzugs zur Thrombenbildung führen. Die intrinsische Kaskade wird dabei über den Kininogen-Kallikrein-Faktor VII-Komplex lanciert, der extrinsische Weg wird über die Phospholipide initiiert.<sup>89, 167, 178</sup>

Die Komplexität des Gerinnungssystems macht es schwierig, das Gleichgewicht zwischen Proagulation zur Vermeidung von Blutungen und Antikoagulation zur Verhinderung von Thromben am ECMO-Kreislauf richtig einzustellen.

Die Antikoagulation erfolgt an ECMO mit Heparin, das relativ einfach und schnell mit Protamin antagonisierbar ist. Neben der Heparinbeschichtung des Circuits wurden früher fixe Boli gegeben; heute wird – aufgrund der damals gehäuften Koagulationskomplikationen – mit einer streng kontrollierten Überwachungsstrategie gearbeitet. Neben der Heparinbeschichtung wird dabei nur zu Beginn meist ein Bolus von 5000 IE i.v. gegeben, außer wenn die pTT > 1,5 fache des normalen Wertes übersteigt. Die anschließenden Gaben unterliegen strengerer Kontrolle.<sup>3</sup> Zur Messung der Antikoagulans-Intensität werden verschiedene Messgrößen verwendet. Unter ECMO sollte eine aktivierte Clotting Time ACT zwischen 180-200 s, eine aPTT von 1,5-2 fache des normalen Wertes und eine Thrombozytenzahl > 50000 /ml angestrebt werden.<sup>37, 89, 130</sup>

Bei postoperativen Patienten ergaben klinische Erfahrungen, dass mit Heparin erst dann begonnen werden sollte, wenn die Blutung gestoppt ist; bei spontan auftretendem Bluten sollte versucht werden, zur normalen, physiologischen Koagulation zurückzukehren (aPTT: 1,4-1,5 fache des normalen Wertes).<sup>71, 37, 130, 60, 83, 89</sup>

### 1.5.2.7. Neurologie

Hirnschädigungen bei ECMO-Patienten sind sowohl vor als auch unter ECMO möglich.

Zu den Prä-ECMO-Ereignissen zählt v.a. die Hypoxie. Das Gehirn erhöht bei systemischer Hypoxie autoregulatorisch den zerebralen Blutfluss, um den zerebralen O<sub>2</sub>-Transport und O<sub>2</sub>-Metabolismus aufrecht zu halten. Milde Formen können ohne größere Schäden toleriert werden, prolongierte Hypoxie führt zum Verlust der zerebralen Autoregulation. Das Risiko für zerebrale Schädigung ist zusätzlich erhöht, wenn der kardiale Output aufgrund Hypoxie reduziert ist.

Neben Hypoxie können auch Asphyxie und Hyperkapnie die zerebrale Autoregulation schädigen und sie vulnerabel für systemische Blutdruckschwankungen machen. Ein arterieller Blutdruck von 50-150 mmHg hält die Gehirndurchblutung weitgehend konstant, Hypotension führt zu zerebraler Ischämie, Hypertension erhöht das Risiko für zerebrale Hämorrhagie.<sup>160, 192</sup>

Ebenso kann bei systemischer Heparinisierung wie unter ECMO das vorgeschädigte, nicht mehr autoregulierende Gehirn unter zerebraler Hämorrhagie leiden.

Einfluss hat auch das respiratorische Management: Während Hyperventilation einerseits dazu genutzt werden kann, metabolische Alkalosen zu beheben, besteht simultan die Gefahr, eine zu starke Vasokonstriktion in den zerebralen Gefäßen und somit reduzierten Blutfluss herbeizuführen.<sup>37, 83, 160</sup>

In Tierstudien wurde darüberhinaus gefunden, dass sich die zerebrale Autoregulation bei steigendem Blutfluss verändert und ein entstehender Shunt zu deutlichen Unterschieden im rechts-links-Hemisphären-Blutfluss zeigt. Die Fluss und Sheer-Stress-Veränderungen unter va-ECMO können darüberhinaus die endotheliale Reaktivität durch Veränderungen im NO-Weg verändern. Folge davon ist erneut gestörte Autoregulation.<sup>38, 76, 83, 160</sup>



## 1.6. Auftreten von Komplikationen während ECMO

### 1.6.1. Patienten bezogene Komplikationen

#### 1.6.1.1. Antikoagulation mit Blutung oder Thrombenbildung

Die aufgrund des Grundleidens oft verstärkte Blutungsneigung des Organismus wird durch die Heparinbeschichtung der ECMO während der Behandlung noch verstärkt. Wird das Verhältnis zwischen Koagulation und Antikoagulation nicht richtig eingestellt, überwiegt bei ECMO-Einsatz meist die Antikoagulation und resultiert in unkontrollierten Blutungen. Klinisch apparent kann dies durch intrakranielle Hämorrhagie, gastrointestinale Blutungen, Hämoperikard und Blutungen aus den Kanülierungsstellen werden. Wird der Patient hingegen zu wenig antikoaguliert, treten Thrombosen auf. Gefahr dabei ist eine Thrombembolisation im Organismus mit Gefahr eines Schlaganfalls, eines arteriellen und venöse Mesenterial- oder Extremitätenverschlusses, sowie erhöhtem Lungenembolie-Risiko. Auch eine Verschleppung in den extrakorporalen Kreislauf ist möglich mit resultierender Fluss- und Oxygenierungsbehinderung.<sup>37, 89, 167</sup>

#### 1.6.1.2. Extremitätenischämien

Bei unzureichender Perfusion der distalen Extremitäten aufgrund peripherer Kanülierung droht eine Ischämie der betroffenen Extremität. Wenn dies zu spät erkannt wird, droht als Folge-Komplikation die Entstehung eines Kompartment-Syndroms mit erhöhtem Risiko für irreversible Schädigung

Um dies vorzubeugen, sollten kleinere Kanülen mit Y-Konnektor in die arteriellen Gefäße eingeführt werden. Ebenso ist die Platzierung einer Dacron- oder Gortex-Prothese als End-zu-Seit-Anastomose mit Insertion einer weiteren Kanüle in die Prothese möglich, um Perfusion in beide Richtungen zu garantieren. Als dritte Möglichkeit ist eine Platzierung eines distalen, arteriellen Schenkels zur Darstellung eines retrograden arteriellen Flusses im Bein.

Früh erkannt und behoben durch eine Umkanülierung kann eine Ischämie durch Beurteilung des Hautcolorits im Seitenvergleich und durch das Auftreten neurologischer Ausfälle, Parästhesien und Umfangmessung der Extremität im Seitenvergleich werden.<sup>64, 149</sup>

### 1.6.1.3. Sepsis

Die Kanülierung großer Gefäße bildet simultan eine Eintrittspforte für Pathogene. Außerdem müssen sich ECMO-Patienten zur adäquaten Versorgung auch anderen invasiven Prozeduren wie Intubation, Urin-Katheterisierung und dem Legen von zentral venösen Zugängen unterziehen. Folge ist ein Infektionsrisiko mit Gefahr der Bakteriämie. Unter ECMO ist jedoch der Beginn einer Sepsis oft spät erst durch die Erhöhung von Labor-Entzündungsparameter erkennbar; die System-geregelte Temperatur und oft eine vorbestehende Leukozytopenie machen eine Patienten-orientierte Früherkennung oft schwierig.

Essentiell deshalb ist dafür die routinierte Kontrolle aller möglichen Eintrittspforten und Wunden, um frühzeitig lokale Reaktionen zu erkennen und eine Behandlung mit Breitband-Antibiotika zu lancieren.<sup>68</sup>

### 1.6.1.4. Nieren- und anderes Organversagen

Die Niere und viele andere Organe sind für adäquate Funktion auf physiologischen, pulsatilen und druckadaptierten Fluss angewiesen. Wird dieser unter ECMO nicht produziert, ist Organversagen –v.a. bei schon vorgeschädigter Organfunktion- eine häufige Komplikation.<sup>117</sup>

## 1.6.2. Systembezogene Komplikationen

### 1.6.2.1. Komponentendefekt

Ein Defekt der Komponenten kommt aus verschiedenen Gründen vor. Neben technischen Produktionsfehlern und temporären Abnutzungserscheinungen sind v.a. die Verstopfungen und Leckagen der Komponenten durch Clots dafür verantwortlich. Ein Auftreten macht einen Komponentenaustausch erforderlich.<sup>178</sup>

### 1.6.2.2. Hämolyse

Das Auftreten von Hämolyse stellt unter mechanischer Einwirkung von Pumpe und Oxygenator am System keine Seltenheit dar.

Ist der inlet-Druck allerdings  $<300\text{mmHg}$ , ist die Gefahr für Hämolyse aber deutlich reduziert. Die Formation von Clots in der Pumpenkammer oder eine hohe Resistance bzw. eine starke Okklusion erhöhen jedoch das Hämolyserisiko eklatant. Weiter Gründe sind die Einwirkung von Plasmapherese oder einer Hämofiltration.

Um eine Eskalation einer Hämolyse möglichst frühzeitig zu erkennen, sollte v.a. die Farbe des Urins und der Hämoglobin-Wert ( $<10\text{mg/dl}$ ) sowie das freie Hämoglobin stets unter Kontrolle sein.<sup>37</sup>

### 1.6.2.3. Kanülierungskomplikationen und Kreislaufunterbrechung

Hauptproblem bei Kanülierung ist ein adäquater vaskulärer Zugang.

Venöse Obstruktion und artherosklerotische Veränderungen machen das Einsetzen der Kanülen schwierig und oft nur zeitverzögert möglich. Darunter treten auch weitere Komplikationen wie Thrombembolien auf; auch die Gefahr der Verletzung bzw. Penetration des Gefäßes ist möglich; bei femoral-iliakalen Gefäßen droht hierbei das Risiko von retroperitonealen Einblutungen, bei trans-thorakalen Kanülierungen drohen mediastinale Hämorrhagie oder die Entstehung eines Pneumothorax.

Unter schlechtem Gefäßstatus ist auch das Risiko einer primär inkorrekten Kanülenlage gegeben, was eine Unterstützung erst stark zeitverzögert nach Reinsertion möglich macht; ebenso ist ein erhöhtes Blutungs- und Hämatomrisiko gegeben.

Bei Lagerung und Transport sind auch Kanüendislozierungen mit Diskonnektionen möglich.<sup>2, 151</sup>

### 1.6.2.4. Dekanülierung

Eine versehentliche Dekanülierung ist akut lebensbedrohlich wegen stärkster Blutung; Grund für das Auftreten von Dekanülierung kann Unachtsamkeit bei Pflege, unzureichende Sedierung und Bewegung des Patienten bzw. bei nicht sedierten Patienten unachtsame Bewegungen sein.

Hierbei ist ein sofortiges Abklemmen der Kanüle unerlässlich sowie eine adäquate Blutstillung und Reinsertion der Kanülen.<sup>37</sup>

### 1.6.2.5. Luftembolien

Unter ECMO-Verwendung ist das potentielle Risiko für Luftembolien zwar erhöht, durch die Sicherheitseinrichtungen aber relativ kontrollierbar. Allerdings ist die Bildung von Mikroblasen unvermeidbar und wird fast bei allen Patienten beobachtet.<sup>14</sup>

Luftblasen entstehen meist durch Luftaspiration im venösen Schenkel, im Konnektor oder werden durch i.v.-Infusionen ins System geschleust.<sup>37</sup> Ein Vent zum venösen Schenkels gilt als zusätzlicher Risikofaktor für Luftaspiration.<sup>14</sup> Auch sollte beim Auftreten von Luftembolien das System auf lose Verbindungen und der Oxygenator auf Defekte überprüft werden.<sup>166</sup>

Mikroblasen entstehen temperaturabhängig, Medikamenten-induziert oder auch durch Luftadhäsion an den Oberflächen während des Priming-Vorgangs.

Mikroembolien ins Kapillarbett aller Organe, v.a. derer mit hoher Dichte wie das ZNS, gelten als Hauptursache für später auftretende neurokognitive Dysfunktionen mit Amnesie und Behinderung.<sup>14</sup>

Sichtbar werden Mikroblasen entweder direkt oder im Bubble-Detektor; ebenso sinnvoll ist die Einschaltung eines Blasenfilters in den arteriellen Schenkel. Daraufhin sollte der Schenkel schnellstmöglich Patienten-nah abgeklemmt werden und der Patient bis zum Austausch des Kreislaufs an einem anderen Unterstützungssystem versorgt werden.<sup>37</sup>

Besonderes Augenmerk muss deshalb primär darauf gerichtet werden, das Schlauchsystem immer vollständig und luftfrei zu füllen.<sup>116</sup>

### 1.6.2.6. Auftreten von Clotting

Clots entstehen bei nahezu allen Patienten; Prädilektionsort dabei ist meist der Oxygenator, der deshalb stets einer genauen Untersuchung und Überwachung bedarf. Bis zu einer Größe von 1-5mm Durchmesser gelten sie jedoch als ungefährlich und bedürfen keines Komponentenaustauschs.

Plättchen und Fibrin-Thromben erscheinen zudem als weißlicher Belag im Kreislauf; an Teilen mit hoher Flussgeschwindigkeit akkumulieren keine roten Blutzellen; bei niedrigen Flussgeschwindigkeiten bilden sich jedoch rote Thromben. Bei beiden gilt jedoch auch erst eine Größe >5mm als zum Austausch verpflichtend.<sup>37</sup>

## 1.7. Weaning

### 1.7.1. Klinische Indikationen

Der Patient sollte erst vom System geweant werden, wenn Zeichen einer Organerholung gegeben sind. Dazu zählen eine Ejektions-Fraktion des Herzens  $> 35-40\%$ , ein arterielles Blutflussintegral  $>10$  cm sowie ein CI  $>2,2$  l/min/ml unter steigender arterieller Blutdruckamplitude mit einem MAP  $> 60$ mmHg und einem ZVD  $<15$  mmHg. Darüberhinaus sollte der Patient unter einem Inotropie-Score  $<25$ ug /kg/min hämodynamisch stabil für einen Zeitraum von mind. 24 Stunden sein und selbständig eine venöse Sättigung  $>65-70\%$  aufbauen können. Die Rückkehr der Pulsatilität oder eine Erhöhung der Pulsatilität der arteriellen Druckkurve sind ebenso Zeichen wie ein fallender  $pO_2$  bei Messung an der rechten A. radialis (Zeichen dafür, dass mehr schlecht oxygeniertes Blut durch die Lunge ausgeworfen wird).<sup>23, 19, 81, 93, 117</sup>

Die Erholung der kardialen Funktion sollte dabei zusätzlich durch Visualisierung mittels Echokardiographie und die pulmonale Funktion durch Röntgen der Lunge überwacht werden.<sup>45, 81</sup>

### 1.7.2. Verfahren

Nach evident verbesserter Pulsatilität und durch Echokardiographie sichergestellter Kontraktionsfähigkeit des Herzens, sowie beständiger Hämodynamik und fallenden Laktat-Werten sollte die Inotropieunterstützung und die Verwendung vasopressorisch wirksamer Medikamente erhöht und optimiert werden, während der Fluss des Systems zuerst auf 50%, dann auf 25 % des adäquaten kardialen Outputs schrittweise reduziert wird, bis der Pumpenfluss  $<0,5-2$  l/min ist. Beim direkten Abgehen vom System wird zuerst der venöse Schenkel abgeklemmt und wieder geöffnet; dies geschieht für eine Zeitperiode von 30 min bis zu 4 Stunden. Um dabei Thrombenbildung zu verhindern sollte dies unter vollständiger Heparinisierung geschehen (ACT  $>300$ s); als zusätzliche Sicherheitsvorkehrung sollte die Kanüle kontinuierlich in kurzen Zeitintervallen (10-15 min) intermittierend mit Heparin-Flüssigkeit gespült werden.<sup>23, 38, 62, 103, 165</sup>

Während des Weanings kann der Bedarf einer erhöhten Ventilation möglich werden; im Gegensatz zur lungenschonenden Beatmung werden hier positivere, aggressivere Beatmungsparameter verlangt.<sup>81, 165</sup>

Bleibt der Patient unter Abklemmung des venösen Schenkels hämodynamisch stabil, kann auch der arterielle Schenkel unter Fortführung der Heparinisierung abgeklemmt und das System abgeschaltet werden.<sup>37</sup>

Eine Dekanülierung kann sofort erfolgen, alternativ können die Zugangskanülen noch bis zu 24 h in den Gefäßen verbleiben, als Vorkehrung, sollte sich der Patient nochmals als instabil präsentieren.<sup>37</sup>

## 1.8. Dekanülierung und Ausbau des Systems

Die zu erwartenden Komplikationen bei Dekanülierung gleichen den allgemein gefäßchirurgischen. Da die Kanülen in ihrer Größe dem Ausmaß der Patientengefäße entsprechen, gehen selten Gefäßverschluss und Dekanülierung simultan einher.

Durch die Gefäßverletzung bei Kanülierung kann nach Entfernung der Kanülen Hämorrhagie mit drohendem Hämatom und Kompartment-Syndrom, die Bildung von Thromben, das Loslösen als Thrombembolien mit Gefahr einer tiefen Beinvenen - Thrombose und arterielle Thrombembolie-Gefahren wie Schlaganfall oder peripher arterieller Verschluss resultieren. Daneben existiert noch erhöhtes Risiko für die Entstehung von Pseudoaneurysmen und AV-Fisteln.

Entscheidend deshalb ist eine suffiziente Blutstillung nach Dekanülierung: an zentral gelegenen Gefäßen ist eine Ligatur mit Naht gängig, bei femoraler Exsertion ist meist kontinuierlicher, manueller Druck von extern zur Blutstillung erfolgreich. Ebenso möglich ist der Einsatz gefäßrekonstruierender Verfahren durch Verwendung von Gefäßprothesen wie der Dacron-Prothese oder perkutane Ansätze wie die Applikation von Angioseal oder eines Safeguardpflaster mit Ballon (20-30 ml) für 24 - 36 h.<sup>30, 78, 130, 136, 141</sup>

## 2. Fragestellung und Methodik

### 2.1. Fragestellung

Nach eingehender Betrachtung der aufwendigen Managementstrategien eines ECMO-Patienten und der Vielzahl von möglichen, zu ECMO führenden Ausgangsdiagnosen unterschiedlicher Schwere und oft nicht überschaubarer und plötzlich eintretender Pathophysiologie erweist sich eine Therapie mit Extrakorporaler Membranoxygenierung oft als eine der letzten Option, um dem Patienten Zeit zur Organ-Erholung zu verschaffen.

Das Fehlen von adäquaten Therapieoptionen zu ECMO und die großen Streubreite von möglicherweise auftretenden Komplikationen machen eine Entscheidung für oder gegen den Einsatz von ECMO diffizil.

Obwohl in den letzten Jahren seit der technischen Weiterentwicklung der ECMO-Systeme die Forschung von prädestinierenden Überlebensfaktoren enorm vorangetrieben wurde, existieren heute nur wenige, größere Fallzahlen beurteilende Studien ausgebildeter Zentren.

Dabei wurde v.a. Achtung auf v-a-ECMO-Einsatz bei Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen gelegt, da diese Fallzahlen größer und besser überschaubar sind, nicht zuletzt aufgrund einer kleineren Anzahl von möglichen Grunderkrankungen, die einen Einsatz des Systems notwendig machen, und der Möglichkeit, den Patienten von prä-operativen Zeitpunkten bis zum ECMO-Ende kontinuierlich und streng überwachen zu können. Diesen Faktoren zugrundelegend waren Studien, die dieses Patientengut behandeln, meist erfolgreich und fanden Faktoren, die prädiktiv für ein Überleben wirksam waren.

Im Gegensatz dazu gibt es kaum Studien, die die prädiktiven Überlebensfaktoren bei Patienten mit ECMO-Bedarf ohne vorausgegangen Kardiotomie, beruhend auf anderen Grunderkrankungen, betrachten. Grund dafür mag eine relativ geringe Fallzahl über viele Jahre hinweg in den großen Zentren sein, ebenso ist eine große Spannweite der vorhandenen Eingangsdagnosen häufig schwer zu kategorisieren. Als weitere Herausforderung gilt zudem die Tatsache, dass diese Patienten häufig aus guter Gesundheit ein Organversagen entwickeln und die Entscheidung für oder gegen ECMO nicht durch vorausgegangene Beobachtung des Patienten, dessen Status und dessen Einschätzung beeinflusst werden kann.

Gerade bei diesen Patienten ist es aber deshalb von enorm großer Wichtigkeit, Vorhersagewerte über den Nutzen-Risiko-Quotienten und die möglichen Überlebenschancen bei Abwägen des möglichen Einsetzens von Komplikationen schnellstmöglich zu erwägen, um eine ethisch und medizinisch korrekte, sowie gesundheitspolitisch richtige Entscheidung zu treffen.

Kaum eine Studie beobachtete eine Fallzahl von 103 Patienten, wie sie in der vorliegenden Analyse untersucht wird. Anhand von demographischen und prä-insertionellen Faktoren sowie von Daten und Zahlen, die während der Laufzeit des ECMO-Systems erhoben werden können, sollen in der vorliegenden Arbeit prädiktive oder im Laufe der Unterstützung bald erkennbare Faktoren gefunden werden, die das Überleben wahrscheinlich machen, oder den baldigen Tod vorhersagen.

## 2.2. Studienaufbau

Im Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis zum 31. Dezember 2009 wurden insgesamt 208 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland, im Rahmen einer retrospektiven Kohortenstudie mit einer veno-arteriellen Extrakorporalen Membranoxygenierung versorgt. 135 Patienten davon waren männlich, 73 Patienten weiblich (64,9% / 35,1%). Das mittlere Alter betrug dabei 57,7 $\pm$ 15,4 Jahre, eine Spannweite von 3 bis 85 Jahren. Die durchschnittliche Unterstützungsdauer betrug 4,4 $\pm$ 7,2 Tage.

Von dieser gesamten Patientenanzahl benötigten 105 Patienten die Unterstützung nach vorausgegangener Kardiotomie, 103 Patienten wurden ohne vorausgegangene Kardiotomie aus diversen Gründen an das System angeschlossen.

Patienten mit Kardiotomie hatten ein durchschnittliches Alter von 51,2 $\pm$ 16 Jahren und wiesen eine Unterstützungsdauer von 4,8 $\pm$ 9,6 Jahren auf. Das Patientengut bestand dabei aus 67 männlichen und 38 weiblichen Patienten ( 63,8 % / 36,2 % )

Patienten ohne Kardiotomie wiesen ein Alter von 51,2 $\pm$ 16 Jahren auf und hatten eine durchschnittliche Unterstützungsdauer von 4,8 $\pm$ 9,6 Tagen. Es bestand aus 68 männlichen und 35 weiblichen Personen (66,0 % / 34,0 %).

Der Einbau der ECMO erfolgte abhängig von der System-Indikation im Operationssaal, in der Notaufnahme, im Herzkatheterlabor oder in externen Krankenhäusern mit anschließendem Transport am System. Sämtliche Patienten wurden während der gesamten Unterstützung auf der Intensivstation der Abteilung für Herz-, Thorax- und herznahen Gefäßchirurgie versorgt.



Im weiteren Verlauf der Studie wurde größte Aufmerksamkeit auf die Non-Postkardiotomie-Gruppe gelegt, um die Erkenntnisforschung auf diesem Gebiet weiter voranzutreiben.

## 2.3. Methodik

### 2.3.1. Patientenselektionskriterien, Datenkategorisierung

Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, wiesen typische Pathologien auf, die ELSO-konform von einer temporären Kreislaufunterstützungen profitieren können. Absolute Kontraindikationen wurden verneint, bei fortgeschrittenem Alter >75 Jahren waren zur Entscheidungsfindung die Patientenumstände, das –umfeld sowie die Eingangsdiagnose entscheidend. Als Kontraindikationen galten v.a irreversibler Hirnschaden und das Vorhandensein einer prognoselimitierenden Grunderkrankung.

Da die Patienteneingangskriterien für die Studie sehr unterschiedlich waren, war es von größter Bedeutung, als Grundstein eine sinnvolle Datenkategorisierung zu unternehmen. Primär basiert bei allen Patienten der Grund für eine assistierte Kreislaufunterstützung in einem kardiozirkulatorischen Problem, das primär oder sekundär kardial bedingt sein kann.

Zu primärem kardiozirkulatorischen Problem zählen koronare Herzerkrankung, primär rythmogene Problematik, Kardiomyopathie, rechtsventrikuläres Pumpversagen, Myokarditis und T-Zell-Lymphome im Herzen.

Sekundär gelten ARDS, Lungenembolie, Beinah-Ertrinken, Tumor, Polytrauma, Sepsis, akutes Leberversagen, Aortendissektion, Perikardbeuteltamponade und Phäochromozytom als Subtypen.

### 2.3.2. Managementstrategie

Während der gesamten Unterstützung wurden die Patienten auf der Intensivstation der Abteilung für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie versorgt. Dabei wurden die Patienten nach der beschriebenen Management-Strategie behandelt.

Die verschiedenen Laborparameter wurden neben demographischen Daten zu verschiedenen Zeiten beobachtet. Als entscheidend für vorhersagungskräftige Werte wurden prä-Insertions-Werte, Werte 2h, 1d, 2d post-insertionell, Ende bzw. Exitus am System und 1d post-Exsertion anerkannt.

Als prä-insertionell wichtig imponierende Faktoren wurden Alter, Geschlecht, BMI, bestehendes Nierenversagen und klassifizierende Scores wie LIS und SOFA betrachtet; ebenso von Bedeutung waren Beatmungsparameter wie  $pO_2/FiO_2$ ,  $SvO_2$ ,  $CO_2$  und PEEP.

Unter labor-technisch messbaren Parameter wurde sowohl vor der System-Implantation als auch zu den definierten Zeiten während und nach System-Anwendung besonderes Augenmerk auf Laktat, pH-Wert, Bedarf an Katecholaminen ( Noradrenalin, Suprenin), Bilirubin, CK/CKMB, CRP, GOT, LDH, MAP, Thrombozyten, sowie ECMO-Flow und den Horovitz-Quotient gelegt. Im Nachhinein wurde die ECMO-Laufzeit genauer betrachtet.

Die Daten der Patienten wurden hierbei einer Datenbank aus der HTC Regensburg entnommen; die Todesdaten und –ursachen wurden aus den Totenscheinen übernommen. Fehlende und unvollständige Informationen wurden in Krankenakten, Arztbriefen und Anästhesieprotokollen nachgeforscht. Weiterhin fehlende Werte wurden als solche kategorisiert.

## 2.4. Statistische Datenanalyse

### 2.4.1. Deskriptive Datenanalyse

Deskriptive statistische Daten werden für kontinuierliche, metrische Variablen als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben, wenn sie annähernd normalverteilt sind. Bei nicht normalverteilten Variablen sind Median und der Interquartilenabstand (25% und 75% Perzentile) sowie die Spannweite der Variablen angegeben. Kategoriale Variablen sind in Prozentangaben ausgedrückt.

### 2.4.2. Analytische Strategie

Der primäre Endpunkt für diese Studie war Tod zu jeder Zeit nach ECMO-Unterstützung. Daneben wurde das Zeit-abhängige Überleben nach Entwöhnung von ECMO untersucht. Ziel dieses zweiten Faktors war die Identifikation von Prädiktoren für Weaning-, Bridging- und Überlebenschance, sowie für Abbruch der Unterstützung.

Nicht-parametrische Schätzungen wurden nach dem Wilcoxon (Mann-Whitney)-Test für kontinuierliche Variablen, nach dem Fisher-Exakt-Test bei kategorialen Variablen

durchgeführt, parametrische Daten wurden mit dem Exakten Test nach Fisher und dem Student t-Test dargestellt, um quantitative Werte zwischen den Gruppen zu vergleichen.

Kategoriale Variablen werden als Prozentangaben angegeben und mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Varianzanalysen für wiederholte Messungen wurden dabei gemacht für numerische Variablen im Zeitverlauf wie Laborwerte und Blutgasanalysen.

Kontinuierliche Variablen wurden mit dem Student t-test für unabhängige Variablen untersucht, das Ziel dieser univariaten Analyse war Screening, um mögliche Prädiktor-Variablen zu identifizieren. Diese Tests sind darauf ausgelegt, ein Relatives Risiko RR und Konfidenzintervalle zu berechnen.

### 2.4.3. Multivariable Analyse

Bezüglich der im Vordergrund stehenden Multivariaten Analyse des Zeit-bezogenen Überlebens ist folgende Frage die zuerst zu beantwortende: Was sind die Faktoren assoziiert mit Zeit-abhängigem Überleben, die bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine ECMO-Unterstützung bekannt sind? Hierbei wurden demographische Daten, Kardiopulmonale Komorbidität, nicht-kardiale Komorbidität, die Eingangsdiagnose und Indikationskriterien für ECMO betrachtet.

Eine weitere essentiell zu beantwortende Frage drehte sich um Prä-ECMO-Faktoren, die mit Überleben assoziiert sind und welchen zusätzlichen Einfluss Ereignisse bzw. Komplikationen während ECMO hatten.

Deswegen wurde eine sequentielle Analyse durchgeführt, zuerst mit prä-ECMO-Variablen und anschließend mit Variablen, die während ECMO auftraten.

Initiales Screening auf Variablen, die möglicherweise mit Überleben assoziiert sind, wurde in Form des Exakten Test nach Fisher und des t-Test durchgeführt. Kontinuierliche und ordinal skalierte Variablen wurden dabei zuerst univariabel dezidiert (zehntel) abgeschätzt, um nach Skalentransformation die Variablen in eine multivariante Analyse einzugliedern, mit dem Ziel, aus dem Variablen-Outcome-Verhältnis Hypothesen zu formulieren. Für jede Variable wurde die Analyse simultan durchgeführt.

Das logistische Regressionsmodell für die univariaten und multivariaten Analyse dient dazu, unabhängige Risikofaktoren für Mortalität zu identifizieren. Die Variablen, die in der multivariaten Analyse eingeschlossen wurden, wurden aus den Resultaten der univariaten Analyse und möglichen biologischen Assoziationen getroffen; Durch die gleichzeitige

Analyse mehrerer Variablen konnten Abhängigkeitsstrukturen aufgedeckt werden, bzw. die Variabilität einer abhängigen Größe durch Einflussgrößen erklärt werden.

Aufgrund der großen Anzahl nicht-standardisierter Eingangsdiagnosen der Studienteilnehmer wurde ein Klassifikationssystem gebildet, um die Analyse zu vereinfachen. Dabei wurden zuerst Patienten mit ECMO-Bedarf post-Kardiotomie und Patienten mit ECMO-Bedarf ohne vorausgegangene Kardiotomie aufgeteilt; in diesen Untergruppen wurde eine erneute Klassifikation durchgeführt.

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

Alle statistischen Analysen wurden mit Statistical Package for Social Science (SPSS, version 15.0 for Windows; SPSS Inc. Chicago, IL, USA) durchgeführt.

### 3. Resultate der Studie

#### 3.1. Patientengut und Eingangsdiagnosen

Das Patientenkollektiv besteht aus 103 Patienten im Alter von 51,2 $\pm$ 16 Jahren und einer Geschlechterverteilung weiblich/männlich von 35 / 68. Sie weisen einen durchschnittlichen BMI von 27 $\pm$ 4,9 kg/m<sup>2</sup> auf und hatten in 23,6% ein bereits vorbestehendes chronisches Nierenversagen. Darüberhinaus hatten sie als definierende Eingangswerte einen SOFA Score von 13 $\pm$ 2,7, einen pH-Werte von 7,22 $\pm$ 0,16, einen Laktat-Werte von median 70(25-111) mmol/l und einen p<sub>a</sub>O<sub>2</sub> /F<sub>i</sub>O<sub>2</sub> – Quotienten von median 76 (55-115).

Im Laufe der Unterstützung benötigten diese Patienten 0,54 (0-1) mcg/kg/min Noradrenalin und median 0,24 (0-0,5) mcg/kg/min Suprarenin.

Die mittlere Dauer am System betrug 4,8 $\pm$ 9,6 Tage.

Insgesamt gestaltet sich die Klassifizierung in Diagnosegruppen bei diesem Patientenkollektiv schwierig. Bei den 103 Patienten, von denen insgesamt 29 (28,1%) überlebten, lag bei 54 Patienten ein primär kardiales Problem vor. Innerhalb dieses Patientenguts überlebten 17 (31,5%). Bei den verbleibenden 49 Patienten initiierte eine sekundär kardiale Problematik den ECMO-Beginn. Unter diesen Personen überlebten 12 (24,5%).

Als primär kardiale Diagnosen wurden Koronare Herzerkrankung, primär rythmogene Problematik, Kardiomyopathie, rechtsventrikuläres Pumpversagen, Myokarditis und ein im Herzen lokalisierter Tumor gewertet.

Sekundär kardiales Versagen basierte auf ARDS, Lungenembolien, Beinah-Ertrinken, Tumor, Polytrauma, Sepsis, akutes Leberversagen, Aortendissektion, Perikardtamponade und Phäochromozytom.

Das folgende Baumdiagramm stellt diese Diagnosegruppenverteilung und das jeweilige Überleben bündig nochmals dar:

**OP-Intervention** n ges=10  
n leb=2 / 20%  
HTX: n ges=2  
n leb=1 / 50%  
ACB: n ges=8  
n leb=1 / 12,5%

**KHK** n ges=37  
n leb=12 / 32,4%  
**PTCA** n ges=25  
n leb= 9 / 36%

**keine Intervention** n ges=2  
n leb=1 / 50%

**primär rythmogen** n ges=4  
n leb= 1 / 25%

**Kardiomyopathie** n ges= 8  
n leb= 2 / 25%

**primäres kardiales Problem**

n ges= 54  
n leb=17 / 31,5%

**RV-Pumpversagen** n ges= 2  
n leb= 1 / 50%

**Myokarditis** n ges=2  
n leb=0 / 0%

**T-Zell Lymphom Herz** n ges=1  
n leb=1 / 100%

**Kardiozirkulatorisches Problem**  
n ges= 103, n leb= 29 / 28,1 %

**ARDS** n ges= 18  
n leb= 5 / 27,7%

**Lungenembolie** n ges= 7  
n leb= 0 / 0%

**OP** n ges= 2  
n leb= 0 / 0%

**Lyse** n ges= 3  
n leb= 0 / 0%

**keine Intervention** n ges= 2  
n leb= 0 / 0%

**Ertrinken** n ges= 3  
n leb= 0 / 0%

**sekundäres kardiales Problem**

n ges=49  
n leb=12 / 24,5%

**Tumor** n ges= 5  
n leb= 1 / 20%

**Polytrauma** n ges= 9  
n leb= 3 / 33,3%

**Sepsis** n ges= 2  
n leb= 0 / 0%

**akutes Leberversagen** n ges=1  
n leb=0 / 0%

**Aortendissektion** n ges=1  
n leb= 0 / 0%

**Perikardbeutelampona** n ges=1  
n leb= 1 / 100%

**Phäochromozytom** n ges=2  
n leb=2 / 100%

Abb. 12: Eingangsmeldungsverteilung aller Patienten

Im Hinblick auf die Gesamtsterblichkeit lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten im primären oder sekundären Herzversagen erkennen ( $p=0,431$ ).

### 3.2. Überlebende Patienten

Die Gesamtzahl der Überlebenden liegt bei 29. Sie wiesen ein mittleres Alter von  $52,2\pm 13$  Jahren auf und zeigten eine Geschlechterverteilung weiblich/männlich von 10/19. Sie blieben durchschnittlich  $7,9\pm 14$  Tage am System.

			Survival	
Kardiozirkulatorisches Problem n=29	primäres kardiales Problem n=17	KHK	n=12	70,50%
		primär rythmogen	n=1	5,90%
		Kardiomyopathie	n=2	11,80%
		RV-Pumpversagen	n=1	5,90%
		T-Zell Lymphom Herz	n=1	5,90%
		ARDS	n=5	41,50%
	sekundäres kardiales Problem n=12	Tumor	n=1	8,30%
		Polytrauma	n=3	25%
		Perikardbeuteltamponade	n=1	8,30%
		Phäochromozytom	n=2	16,60%

Abb.13: Eingangsmeldungsverteilung der überlebenden Patienten

### 3.3. Versterbende Patienten

74 Patienten dagegen verstarben trotz der Unterstützung, davon 59 am System und 15 nach Systemausbau. Insgesamt 25 weibliche und 49 männliche Patienten hatten ein mittleres Alter von  $50,7\pm 17,1$  Jahren und verbrachten durchschnittlich  $3,9-6,9$  Tage am System.

<b>Kardiozirkulatorisches Problem</b> n=74	<b>primäres kardiales Problem</b> n=37	<b>KHK</b>	n=25	67,50%	
		<b>primär rythmogen</b>	n=3	8,10%	
		<b>Kardiomyopathie</b>	n=6	16,20%	
		<b>RV-Pumpversagen</b>	n=1	2,70%	
		<b>Myokarditis</b>	n=2	5,40%	
		<b>sekundäres kardiales Problem</b> n=37	<b>ARDS</b>	n=13	35,10%
			<b>Lungenembolie</b>	n=7	18,90%
	<b>Beinah-Ertrinken</b>		n=3	8,10%	
	<b>Tumor</b>		n=4	10,80%	
	<b>Polytrauma</b>		n=6	16,20%	
	<b>Sepsis</b>		n=2	5,40%	
	<b>akutes Leberversagen</b>		n=1	2,70%	
		<b>Aortendissektion</b>	n=1	2,70%	

Abb. 14: Eingangsdiagnoseverteilung der versterbenden Patienten

### 3.4. Vor Insertion eruibare Werte

Um aussagekräftige Prädiktor-Variablen für das Überleben von Patienten zu finden, ist die Betrachtung von Daten, die prä-ECMO erfassbar sind, primär essentiell.

Insgesamt überlebten 28,2% der Patienten (29 von 103), 71,8% (73 von 103) verstarben ungeachtet des Todeszeitpunktes; am System direkt verstarben 57,3% der Patienten (59 von 103), post-weaning nochmals 14,5% (15 von 103).

#### 3.4.1. Alter

Das Alter ist in dieser Studie normalverteilt; Überlebende weisen 52,5 ±13,0 Lebensjahre auf, Verstorbene waren im Durchschnitt 51,1±16,8 Jahre alt. Statistisch gesehen ergibt sich hierbei kein signifikanter Unterschied (p=0,6964).



### 3.4.2. Geschlecht

Auch bei Betrachtung der Geschlechterunterschiede ergibt sich keine Signifikanz: Unter den Frauen überlebten 28,6%, 71,4% verstarben, bei den männlichen Patienten verhielt es sich ähnlich (28,4% zu 71,6%)

### 3.4.3. Body Mass Index

Anstatt der einzelnen Messgrößen von Grösse und Körpergewicht dient der Body-Mass-Index als Parameter, der diese beiden Werte in Relation zueinander bringt. Der BMI ist unter der Studienpopulation nicht normalverteilt. Diejenigen Patienten, die überlebten, hatten einen medianen BMI von  $24,9 \text{ kg/m}^2$  (23-27,3); die verstorbenen Patienten wiesen einen BMI von median  $26,1 \text{ kg/m}^2$  (23,4-31) auf. Bei Betrachtung dieser Messgrösse ergibt sich deshalb kein signifikanter Unterschied ( $p=0,1408$ ).

### 3.4.4. Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)

Vordefinierende Scores machen die Einordnung eines Patienten innerhalb eines Systems einfacher. Der SOFA-Score insbesondere definiert das Ausmaß des persönlichen, aktuellen Organversagens eines Patienten. Er basiert auf sechs verschiedenen Scores, die das respiratorische, kardiovaskuläre und hepatische System abdecken, und ebenfalls die Gerinnung, den renalen und den neurologischen Status einschließen.

Im besten Fall erhält der Patient 6 Punkte, im schlechtesten Fall sind 24 Punkte möglich. Innerhalb des Patientenguts ist dieser Score normalverteilt.

Bei den überlebenden Patienten ist ein SOFA-Score von mittelwertig  $12 \pm 3,55$  vorhanden, die versterbenden Patienten hatten einen Score von  $13,8 \pm 2,16$ . Ein Wahrscheinlichkeits-p von 0.0588 zeigt gerade noch nicht signifikant an, dass möglicherweise diejenigen Patienten, die später versterben, schon zu Beginn einen höheren SOFA-Score haben.

Bei zukünftiger Betrachtung eines ähnlichen Patientenguts mit noch grösserer Fallzahl sollte diesem Parameter besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da es sehr wahrscheinlich ist, dass sich bei etwas grösserer Fallzahl ein signifikanter Unterschied ergibt.

### 3.4.5. Bestehendes Nierenversagen

Als weitere, internistisch imponierende Größe gilt das Nierenversagen mit den Unterscheidungen „kein Nierenversagen“ (n insg. / davon lebend / davon tot 54/18/36), Nierenversagen vor ECC“ (24 /4/20) und „Nierenversagen während ECC“ (24 /7/17).

49,3% der Verstorbenen hatten keinerlei renales Versagen, bei 27,4% trat es vor der ECMO-Unterstützung auf, bei 23,3% während der Unterstützung.

Bei den überlebenden Patienten wiesen 62,1% kein Nierenversagen auf, bei 13,8% war renales Versagen vorbeschrieben, 29,1% erkrankten während der Zirkulation daran. Ein Zusammenhang zwischen Überleben und Art des Nierenversagens ist somit ausgeschlossen ( $p=0,320$ ) Ebenso gibt es keinen Unterschied beim Vergleich des prä-existenten renalen Versagens.

### 3.4.6. Lung-Injury Score (LIS)

Beim Lung-Injury-Score wird das Ausmass der Lungenschädigung anhand verschiedener Parameter ermittelt. Alveoläre Verschattungen im Röntgenbild des Thorax, der  $paO_2/FiO_2$ -Quotient, die Compliance des Lungenparenchyms sowie bei beatmeten Patienten die Einstellung des PEEP sind hier massgeblich. Ein Score von 0,1-2,5 gilt als mässige bis mittelschwere Lungenschädigung,  $>2,5$  zeigt eine schwere Schädigung an.

Innerhalb dieser Studie weicht der LIS von der Normalverteilung ab.

Die Überlebenden wiesen einen medianen LIS von 2,5 (2-3) auf, bei den Nicht-Überlebenden gestaltete es sich ähnlich mit 2,7 (2,3-3,3). Eine Vergleichswahrscheinlichkeit von  $p=0,1141$  negiert das Vorhandensein eines Zusammenhangs.

### 3.4.7. Prä-insertionell einsehbare Laborwerte

Prä-operativ einsehbare Laborwerte, die zur Entscheidungsfindung für oder gegen den Einabu einer ECMO beitragen können, werden im nächsten Punkt „während der ECC auftretende Parameter – Laborwerte“ mitbehandelt.

Übersicht über die Vielzahl präinsertionell erueirbarer Parameter gibt folgende Tabelle.

	Alle Patienten	Survivors	Non-Survivors	p-value
Anzahl	103,00	29,00	74,00	
Alter	51,2+-16	52,2+-13	50,7+-17,1	0,69
Geschlecht (weiblich/männlich)	35/68	10--19	25-49	1,00
BMI	27+-4,9	25+-2,7	27+-5,5	0,14
SOFA Score	13+-2,7	12+-3,5	14+-2,2	0,06
pH	7,22+-0,16	7,26+-0,12	7,19+-0,18	0,12
Laktat	70(25-111)	58(28-76)	82(21-121)	0,28
paO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	76(55-115)	88(57-124)	73(55-112)	0,61
Chronisches Nierenversagen	0,24	0,14	0,27	0,32
Noradrenalin a mcg/kg/min	0,54(0-1)	0,5(0,3-1)	0,6(0,3-1,1)	0,70
Adrenalin mcg/kg/min	0,24(0-0,5)	0,2(0,05-0,4)	0,24(0,1-0,5)	0,40
Tage am System	4,8+-9,6	7,9+-14	3,9+-6,9	0,01

*In Kursiv-Druck Angabe der nicht normalverteilten Parameter mit Median und Interquartilenabstand*

Abb. 15: Präinsertionell erueirbaren Parameter

### 3.5. Während der ECMO einsehbare Parameter

Zu den Parametern, die während der ECC neu auftreten oder sich im Krankheitsverlauf ändern, zählen die Laborwerte.

In der vorliegenden Arbeit war es besonders wichtig, neben den prä-insertionellen Laborwerten den Verlauf zu bestimmten Zeiten zu betrachten. Als besonders interessant und unabhängig von der Dauer der Unterstützung werden der Wert 2h nach Insertion, 1d nach Insertion, 2d nach Insertion sowie zum Unterstützungsende als auch zum Exitus betrachtet.

Der besseren Übersicht und der Vollständigkeit halber werden auch hier die Parameter mitbehandelt, die prä-insertionell und post-exsertionell(24 h post Systemausbau) erhoben werden können.

Ebenfalls ist von großem Interesse, zu beobachten, ob sich anhand der Flow-Reduktion des ECMO-Systems Rückschlüsse aufs Überleben oder Versterben ziehen lassen. Gleiches gilt für die Größe des mittleren arteriellen Drucks (MAP).

Weitere Parameter, die im Ergebnisteil nicht dargestellt wurden, weil sie keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben bzw. Versterben der Patienten unter ECMO hatten (CK/CKMB, S<sub>v</sub>O<sub>2</sub>, LDH, GPT, Lipase, Alkalische Phosphatase, Albumin, Fibrinogen, D-Dimer, Antithrombin III, Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit), werden im Anhang dargestellt.

### 3.5.1. Hämodynamisch wirksame Parameter

#### 3.5.1.1. ECMO – Fluss

Der Blutfluss, der am System eingestellt werden kann, ist innerhalb der Studienpopulation normalverteilt - einzige Ausnahme bildet hierbei der Fluss zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes.

Bei Betrachtung des Flows existieren nur 2h-Werte, 1d- Werte, 2d-Werte und die Flussgröße zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes.

Im Vergleich der beiden Gruppen ergibt sich dabei zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Überlebenden und Versterbenden.

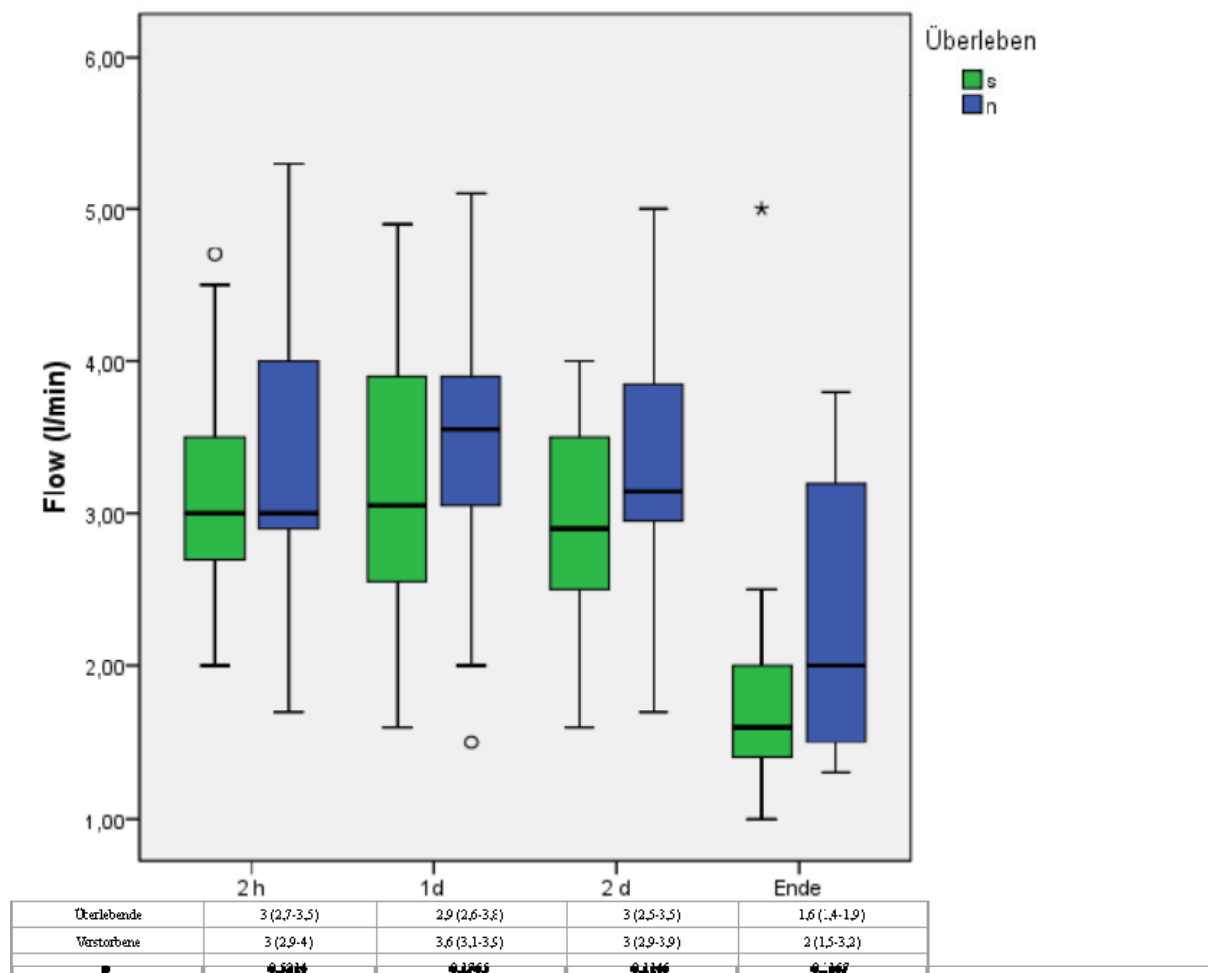


Abb. 16: Darstellung des Flusses

### 5.3.1.2 Mittlerer arterieller Druck

Der MAP gilt – als von systolischen und diastolischen Druckschwankungen im Gefässbett unabhängiger Parameter – als zuverlässigster Wert für die Organdurchblutung und sollte dabei stets als Zielwert therapiert werden, wenn Herz, Hirn, Niere, Blutgefässe und andere Organe sicher perfundiert werden müssen. Da dies genau die Aufgabe einer ECMO ist – insbesondere die Aufrechterhaltung der Gewebesperfusion durch extrakorporale Mittel, bis sich körpereigenes Herz und Lunge wieder für die Übernahme ihrer Aufgaben regeneriert haben - ist dieser Wert besonders wichtig.

Der mittlere arterielle Druck präsentiert sich als normalverteilte Grösse. In den prä-Insertion vorhandenen MAP-Werten unterscheiden sich die Lebenden von den Toten kaum. Gleiches trifft für die gesamt Unterstützungszeit zu. Allerdings ist der Verlauf des MAP nach Unterstützungsende signifikant entscheidend für Überleben oder Versterben im Anschluss. Während bei den Überlebenden der Druck durchschnittlich höher bleibt (78,6+-12,6 mmHg), sinkt er bei den Versterbenden signifikant ab auf 68,0+-12,0 mmHg (p=0,0441).

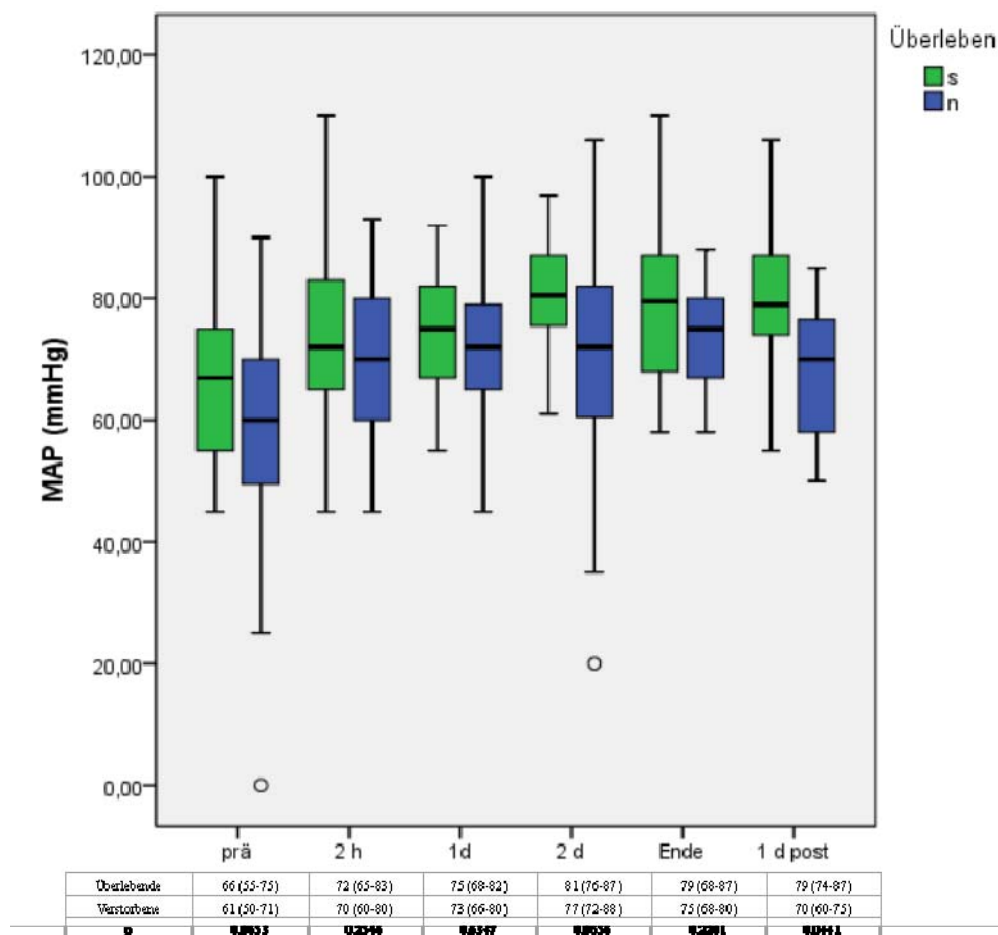


Abb. 17: Darstellung des MAP

### 3.5.2. Respiratorisch einflussnehmende Parameter, Horovitz-Quotient

Der Horovitz- Quotient wird als Hauptparameter für die Lungenfunktion verwendet, mit dem das Schädigungsausmaß der Lunge beschrieben werden kann. Werte von 350-450 gelten für Lungengesunde altersabhängig als normal, Werte unterhalb von 300 weisen auf einen mässigen Lungenschaden, Werte unterhalb von 200 auf schweren Lungenschaden hin.

Der Horovitz-Quotient zeigt sich innerhalb der Studienpopulation als nicht normalverteilter Parameter. Unterscheiden sich die prä-Insertion-extrahierbaren Werte noch nicht signifikant, (Überlebende 88,1 (56-125), Verstorbene 73 (55-112),  $p=0,6054$ ), steigt der Wert 2h nach Insertion signifikant bei den Patienten an, die später überleben (203 (168-414) im Vergleich zu den Verstorbenen mit 205(178-517) ) ( $p=0,0460$ ).

Im weiteren Verlauf ergeben sich allerdings keine weiteren signifikanten Unterschiede.

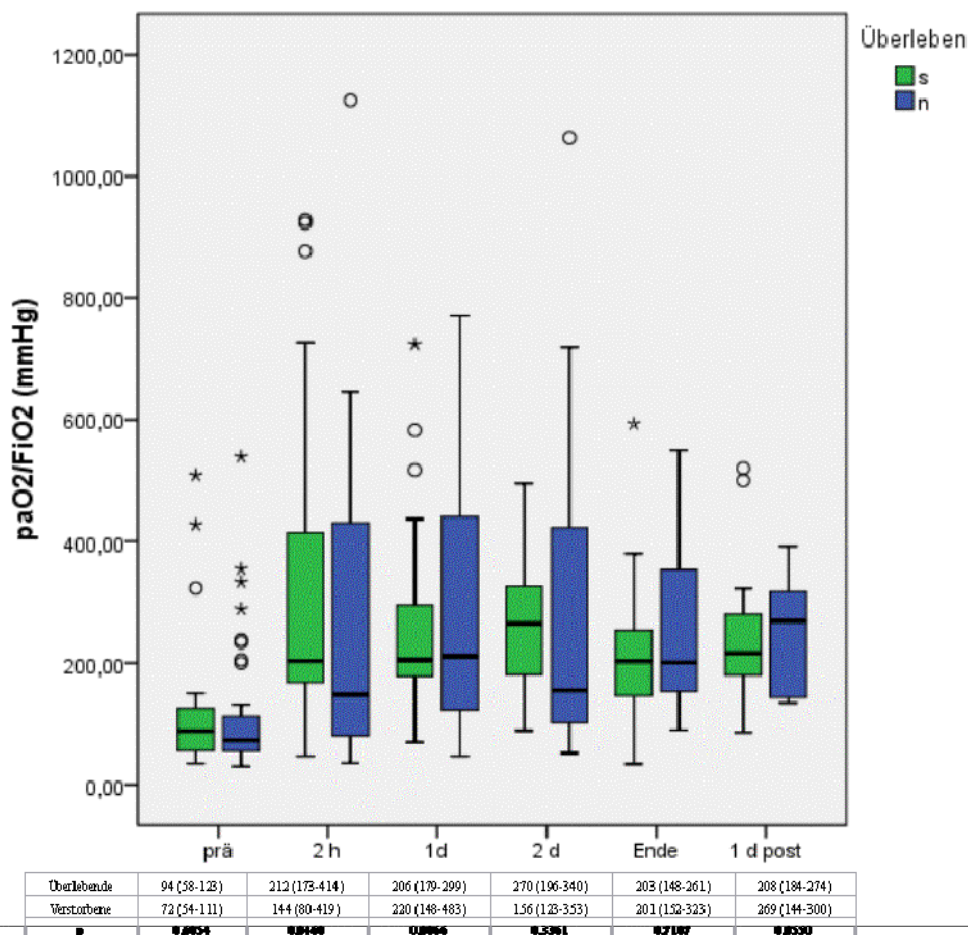


Abb. 18: Darstellung des Horovitz-Quotienten

### 3.5.3. Katecholamin-Unterstützung

Katecholamine wirken v.a. kreislaufstabilisierend im Rahmen von Reanimationen oder der Notfallmedizin und werden v.a. in Form von Adrenalin und Noradrenalin eingesetzt. Sie wirken dabei je nach Art an alpha- und beta-Rezeptoren des Herz-Kreislaufsystems; sie zählen zu den Sympathomimetika. In höherer Dosis hingegen haben sie auch kardiotoxische und arrhythmogene Effekte. Generell kann die Unterstützung des Kreislaufs durch die Katecholamine während der ECMO-Unterstützung deutlich gedrosselt werden; wichtiger Einstellungsparameter ist hierbei v.a. der Flow des Systems

#### 3.5.3.1. Noradrenalin

Noradrenalin entfaltet seine Wirkung im menschlichen Organismus v.a an den alpha-Rezeptoren. Es sorgt über seine Kaskade für die Kontraktion der Widerstands- und Kapazitätsgefäße, dilatiert die Koronararterien und steigert so Blutdruck und Herzfrequenz. So sorgt es auch indirekt für eine Kreislaufzentralisation. Genau diese Aspekte sind dafür ausschlaggebend, dass Patienten auch gerade vor und nach Ende der ECMO-Unterstützung relativ hohe Dosen an Noradrenalin benötigen, um Blutdruck, Herzfrequenz und so den kardialen Output konstant zu halten. Aufgrunddessen ergibt sich leider für die benötigten Adrenalin Dosen keinerlei Signifikanz bzgl. Überleben und Versterben. Noradrenalin wird als nicht-normalverteilter Parameter eingeschätzt.

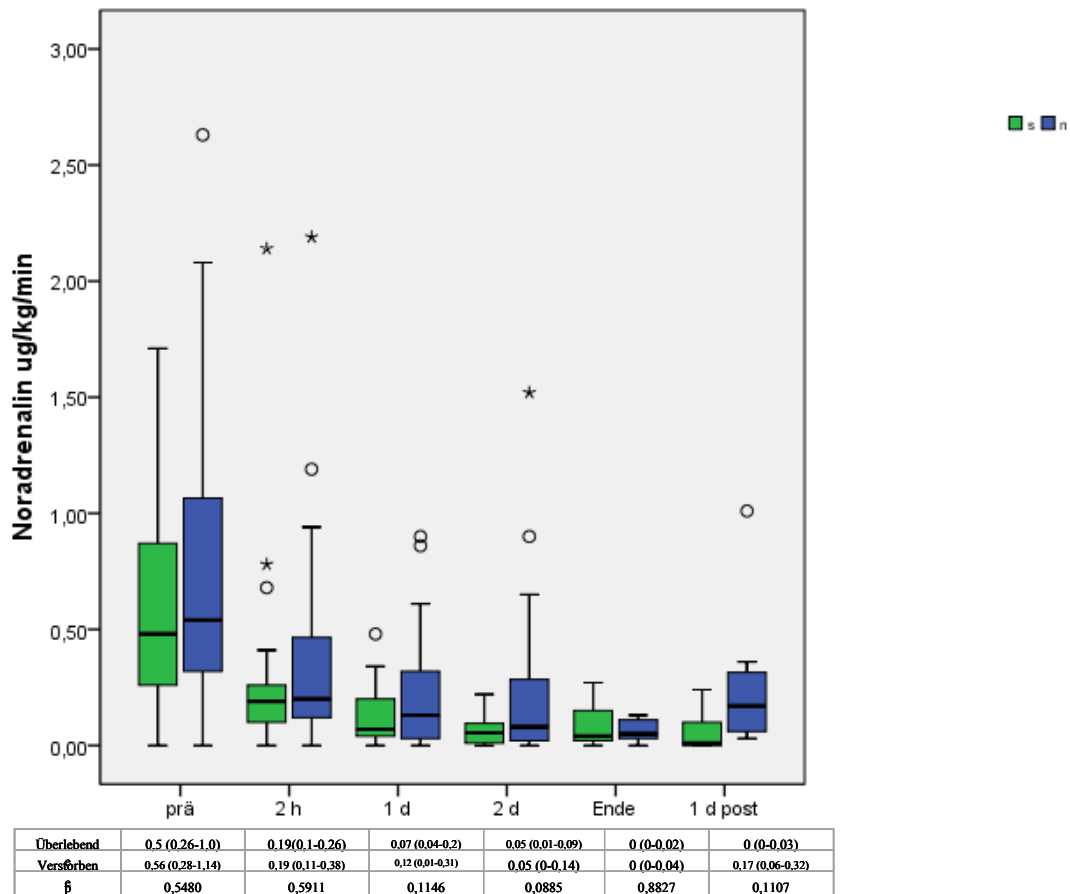


Abb. 19: Darstellung des Noradrenalin-Bedarfs

### 3.5.3.2. Adrenalin

Adrenalin hingegen wirkt als das potentere, aber auch unzurechnungsfähigere Katecholamin, dessen Nebenwirkungen unspezifischer und nicht so gut kontrollierbar sein können. Am Herz-Kreislaufsystem bewirkt Adrenalin einen Anstieg des zentralen Blutvolumens durch Kontraktion der kleinen Blutgefäße insbesondere in Haut und Nerven über die Aktivierung von G-Protein gekoppelten alpha1-Adrenozeptoren. Durch gleichzeitige Aktivierung von beta2-Adrenozeptoren kommt es zur Erweiterung zentraler und muskelversorgender Blutgefäße. Die Aktivierung der beta2-Adrenozeptoren wirkt positiv chronotrop, positiv dromotrop, positiv inotrop und positiv bathmotrop. Dies verbessert die Herzleistung deutlich und trägt durch Konstriktion der kleinen Blutgefäße zur Erhöhung des Blutdrucks bei.

Weiterhin führt Adrenalin über die Aktivierung von beta-Rezeptoren zur Erschlaffung der glatten Muskulatur. Über beta2-Adrenozeptoren werden somit die Bronchien dilatiert und die Atmung deutlich erleichtert.



Bei der Auswertung ergibt sich, dass dieser Parameter nicht normalverteilt ist. Angaben entsprechen alle der Masseinheit mcg/kg/min.

Ergibt sich in den Werten von Beginn der Unterstützung an bis zum 1. Tag nach Insertion noch kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die überleben und versterben, so fällt die benötigte Dosis bei den später Überlebenden schon am 2. Tag der Unterstützung signifikant ab: Überlebende benötigen median nur 0,07 ug/kg/min (0-0,11), Versterbende Patienten brauchen median eine Dosis von 0,08 ug/kg/min (0-0,23) ( $p=0,0400$ ). Diese Signifikanz bleibt auch zum Ausbau des Unterstützungssystems erhalten: Überlebende 0,01 (0-0,07), Versterbende 0,06 (0-0,15),  $p=0,0493$ .

Zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes bestehen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede.

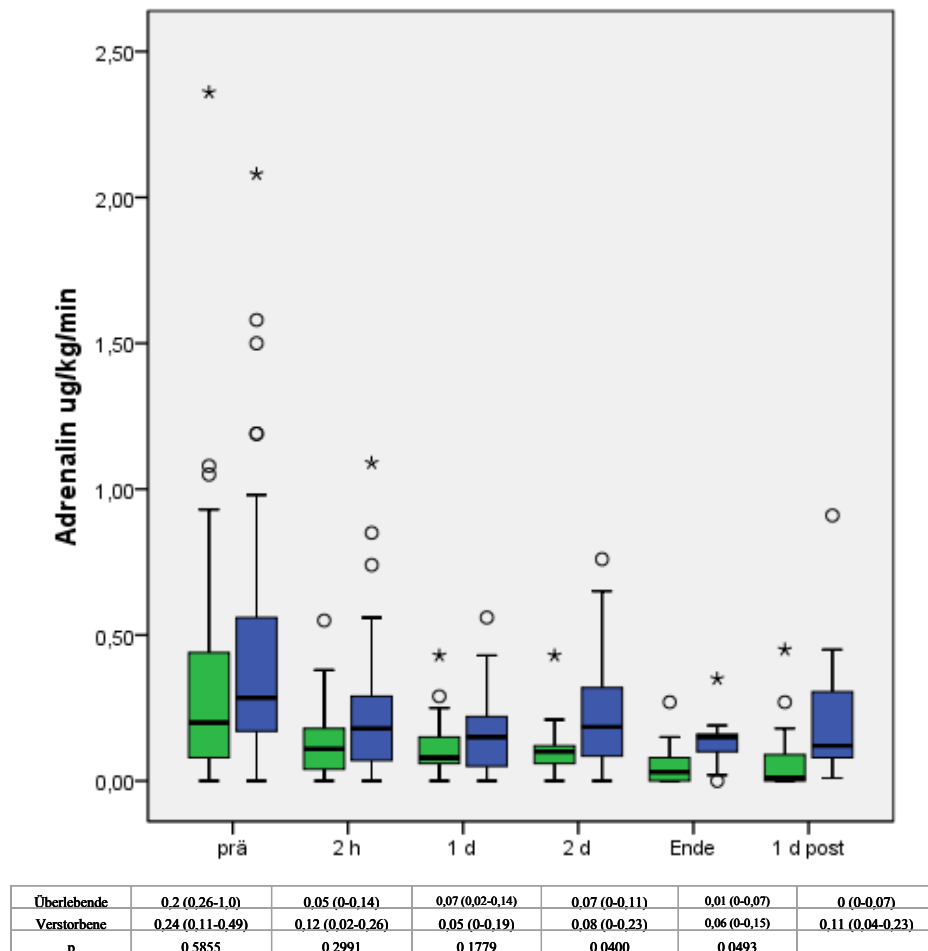


Abb. 20: Darstellung des Suprarenin-Bedarfs

### 3.5.4. Systemische Parameter

#### 3.5.4.1. ASAT

Die Aspartat-Aminotransferase (ASAT) (früher Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) ist ein Enzym, das die Umwandlung von  $\alpha$ -Ketoglutarat in die Aminosäure Glutaminsäure katalysiert. Die GOT kommt vor allem im Herzmuskel, in der Skelettmuskulatur und in den Leberzellen vor.

Erhöhte ASAT-Werte im Blut sind in der Regel Folge einer Leber- oder Skelettmuskelerkrankung bzw. eines Herzinfarktes oder einer anderen Herzmuskelschädigung. Außerdem gilt es als Hämolyse anzeigender Parameter. Der Referenzbereich für Messungen bei 37 °C nach IFCC liegt bei < 52 U/l. (Einheiten pro Liter).<sup>63</sup>

Die GOT stellt sich ebenfalls als nicht-normalverteilter Parameter dar, Angaben entsprechen U/l. Während der gesamten Unterstützungsdauer lässt sich kein signifikanter Unterschied bezüglich Überleben und Versterben und der Höhe des GOT-Werts erkennen.

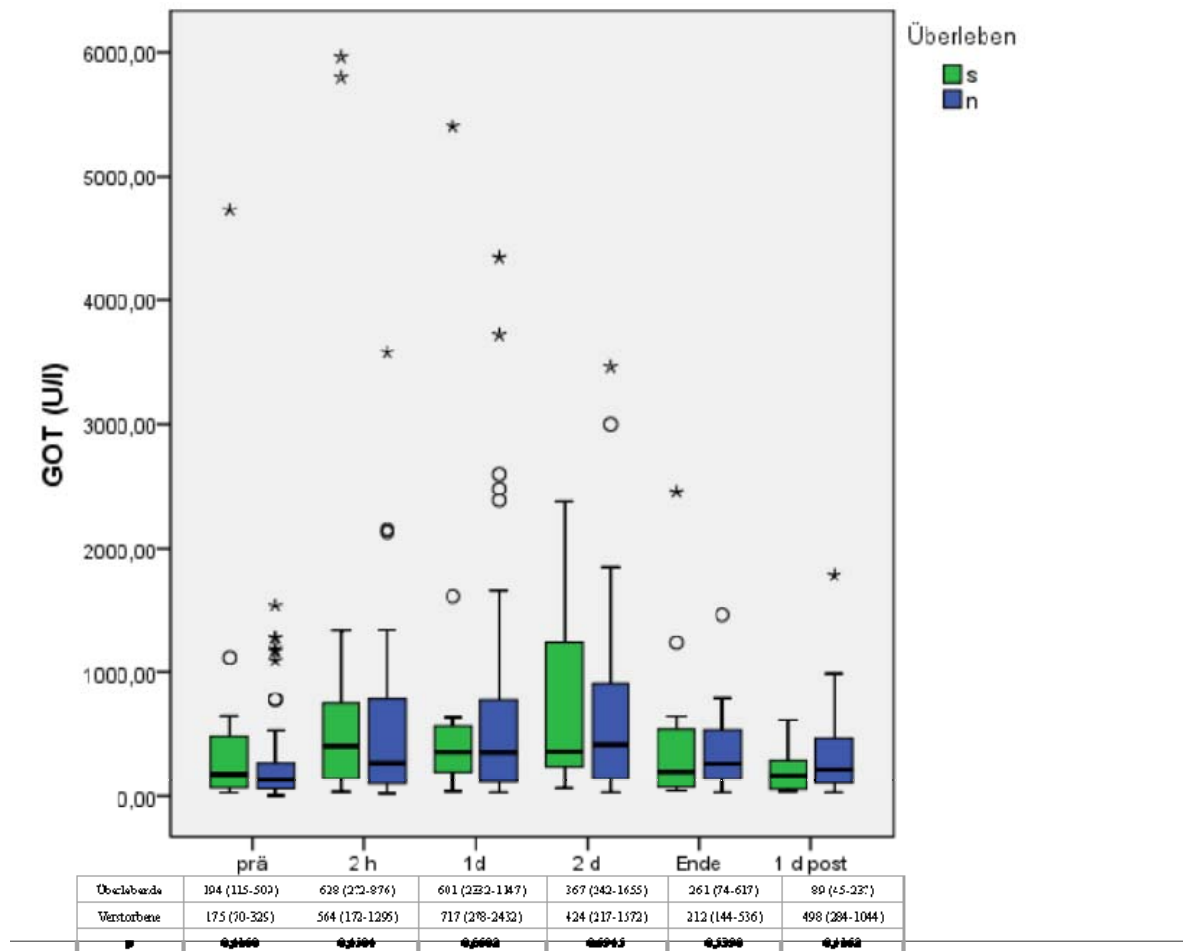


Abb. 21: Darstellung der GOT

### 3.5.4.2. Bilirubin

Das Bilirubin im Blut stammt vor allem aus dem Abbau der Erythrozyten. Ursachen einer Erhöhung im Blut sind daher übermäßige Hämolyse durch Mikroangiopathie oder mechanische Beanspruchung, Erkrankungen und Schäden der Leber (z.B. Schockleber, geringe Durchblutung) und Blockierungen des Galleabflusses. Bei Betrachtung des ECMO-Systems wird Bilirubin v.a. als Hämolyse-Parameter und zur Einschätzung der Leber-, Blut- und Sauerstoffversorgung herangezogen.

Der Normalwert des Gesamtbilirubins im Serum liegt unter 21  $\mu\text{mol/l}$  (1,2 mg/dl).

Die Bilirubinwerte präsentierten sich als nicht normalverteilte Parameter und werden in mg/dl angegeben.

Gibt es während der Unterstützung zumeist gerade nicht mehr signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Überlebenden und Versterbenden. Während der Unterstützung

zeigt dabei ein deutlich niedrigerer Wert 1 Tag nach Insertion signifikant Überleben an. (Überlebende: 0,76 (0,5-0,9), Versterbende 1,3 (0,5-2,2)), 1d am System mit  $p=0,0413$ ) Ebenso wiesen 24 h nach Unterstützungsende die Überlebenden signifikant deutlich niedrigere Bilirubin-Werte auf ( $p=0,0064$ ). Überlebende hatten dabei mediane Werte von 0,8 (0,6-1,7), später verstorbene Patienten wiesen mediane Werte von 3,6 (0,7-11,3) auf.

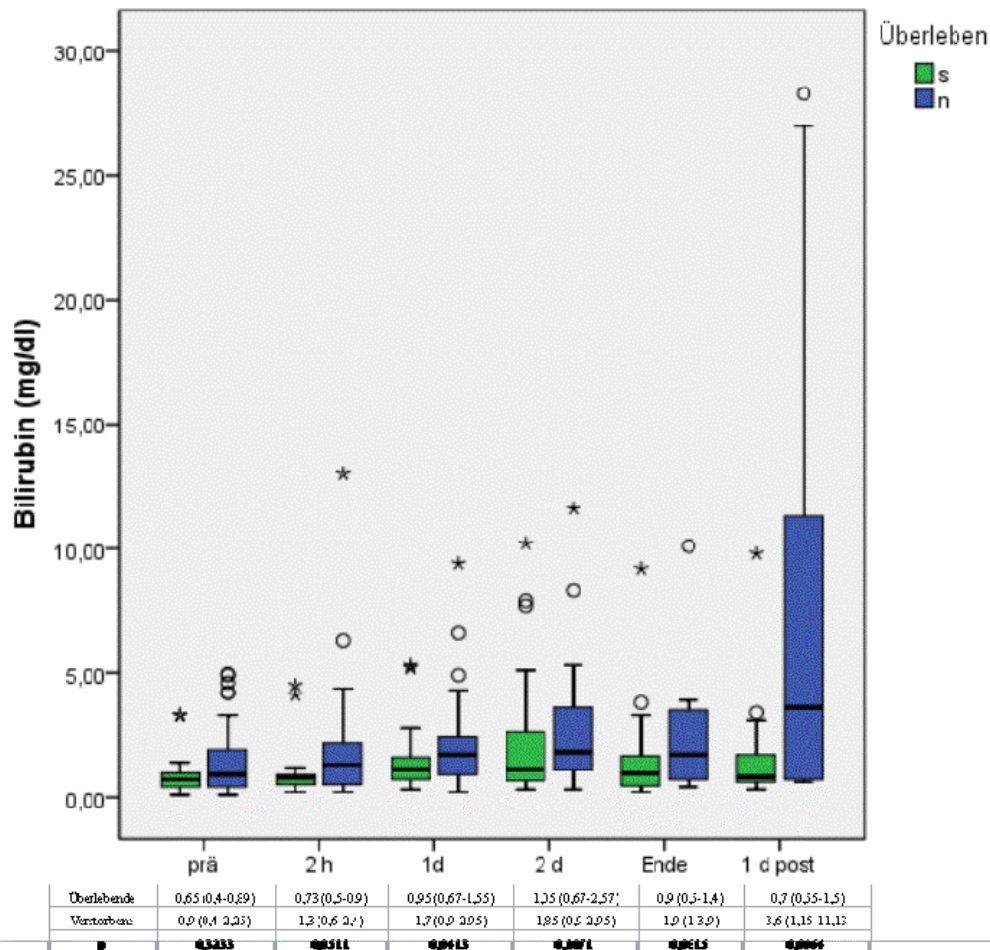


Abb. 22: Darstellung des Bilirubinspiegels

### 3.5.4.3. Kreatinin

Ca. 1-2% des Muskelkreatins werden pro Tag zu Kreatinin abgebaut. Der Körper scheidet dieses objektiv funktionslose Kreatinin über die Nieren mit dem Urin aus.

Funktionierende Nieren scheiden es nahezu vollständig über die glomeruläre Filtration aus. Deshalb dient Kreatinin dazu, die Funktion der Nieren zu überprüfen.

Der Blutplasmaspiegel liegt bei ca. 0,7 mg/100 ml (50 bis 120 umol/l), hängt aber auch von Faktoren wie Muskelmasse, körperlicher Aktivität, Lebensalter, Geschlecht und Nierenfunktion ab. Wichtig zur Beurteilung ist dabei, dass der Kreatininwert erst bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) über 50 % ansteigt.

Erhöht ist der Wert bei akuter Funktionsstörung der Nieren, z.B. bei starken Blutverlusten, bei Schock, Schäden durch Medikamente sowie Hämolyse, ebenso wie bei chronischer Niereninsuffizienz, wie sie bei Glomerulonephritis oder bei Nierenschäden durch Diabetes oder Bluthochdruck vorkommt. Exsikkierte Patienten und Personen mit schwerer Herzinsuffizienz weisen auch erhöhte Kreatinin -Werte auf.<sup>63</sup>

Kreatinin ist innerhalb der Studienpopulation eine nicht normalverteilte Größe, alle folgenden Mengen-Angaben sind in mg/100 ml.

Unterscheiden sich in den Werten vor ECMO-Implantation die überlebenden Patienten noch nicht von den versterbenden, ändert sich dies im Laufe der weiteren Unterstützung.

So zeigen sich signifikante Werte zu den Zeitpunkten 2 h, 24 h und 48 h:

2h: Überlebende: 1,3 (0,9-1,85), Versterbende 1,85 (1,21-2,65) (p=0,0210), 24 h: Überlebende 1,4 (0,99-1,7), Versterbende 2,2 (1,2-2,8) (p=0,0095) und 48 h: Überlebende 1,2 (0,8-1,6), Versterbende 1,9 (1,37-2,78) (p=0,0136). Die Versterbenden steigen also signifikant stärker und schneller mit ihren Werten an.

Zum Ende der Unterstützung und 24 h nach der Unterstützung sind keine signifikanten Unterschiede mehr nachweisbar.

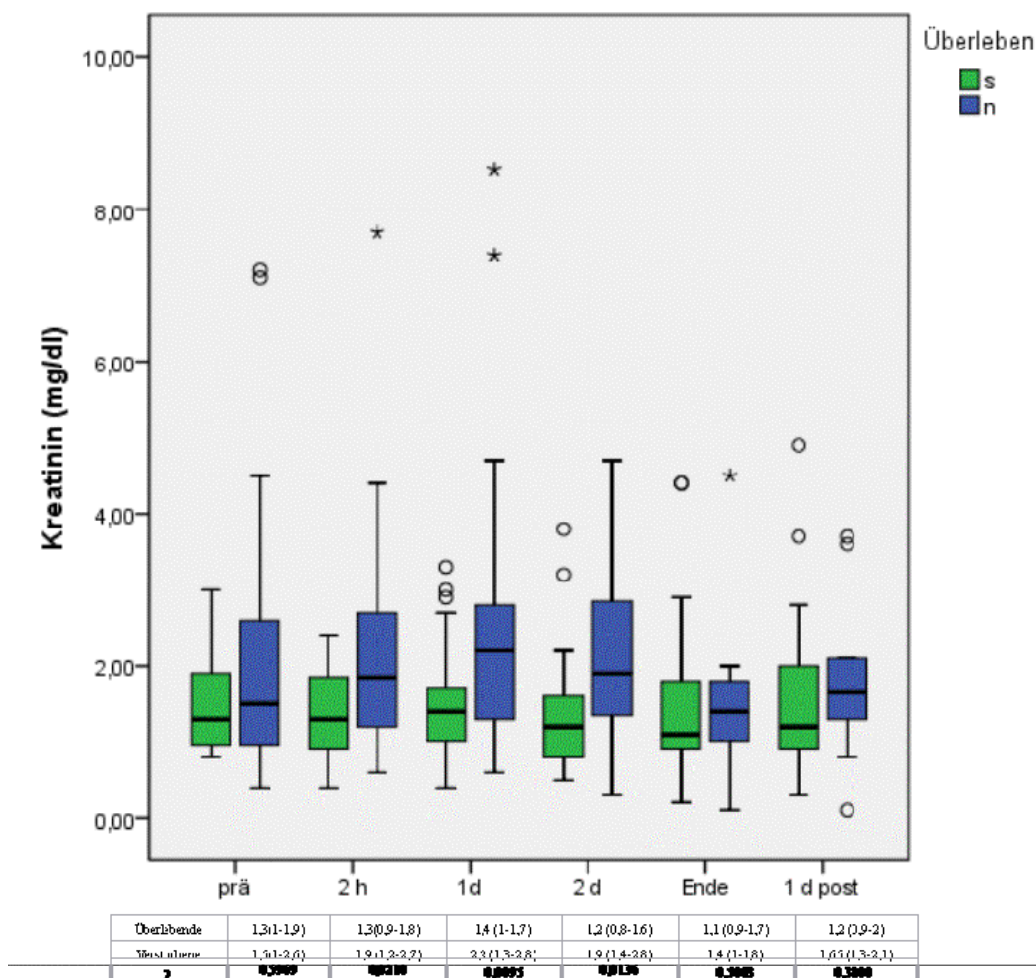


Abb. 23: Darstellung des Kreatininserumspiegels

#### 3.5.4.4. Harnstoff

Harnstoff ist das Hauptabbauprodukt des Proteinstoffwechsels und wird in der Leber als Endprodukt aus  $\text{NH}_3$  und  $\text{CO}_2$  gebildet. Erwachsene bilden täglich 20-40g Harnstoff, die zu über 90% renal eliminiert werden. Der Blutplasmaspiegel beträgt bei Erwachsenen 10-15 mg/dl.

Anhand des Harnstoffspiegels lässt sich auf die Funktion der Nieren schließen. Doch auch hier gilt, dass sich die Schädigung und die Einschränkung nicht proportional zueinander verhalten. Es sind erst dann erhöhte Harnstoffwerte messbar, wenn die Filterfunktion der Nieren nur noch 25% oder weniger beträgt.

Der Harnstoff-Spiegel wird außerdem dazu verwendet, die Stoffwechsellaage abzuschätzen. Bei ECMO-Patienten besteht stets die Befürchtung, dass die Patienten in eine katabole Stoffwechsellaage kommen

Die nicht-normalverteilten Werte mit Wertangabe in mg/dl verhalten sich statistisch ähnlich wie die Kreatinin-Werte.

Zu Beginn der Unterstützung gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Patientengruppen. Im Verlauf der Unterstützung ändert sich dies jedoch: Wird der Wert bei 2 h schon fast signifikant mit  $p=0,0534$  (Überlebende: 57 (40-65), Versterbende 71,5 (42,25-117)), tritt bei 24 h (Überlebende: 58 (39,25-85,25), Versterbende 88,5 (63,25-138,25)) und 48 h (Überlebende: 50 (38-68,5), Versterbende 76 (61,25-112)) mit  $p=0,0022$  und  $p=0,0050$  ein signifikanter Unterschied auf. Am Ende der Unterstützung ist kein signifikanter Unterschied mehr zu erkennen.

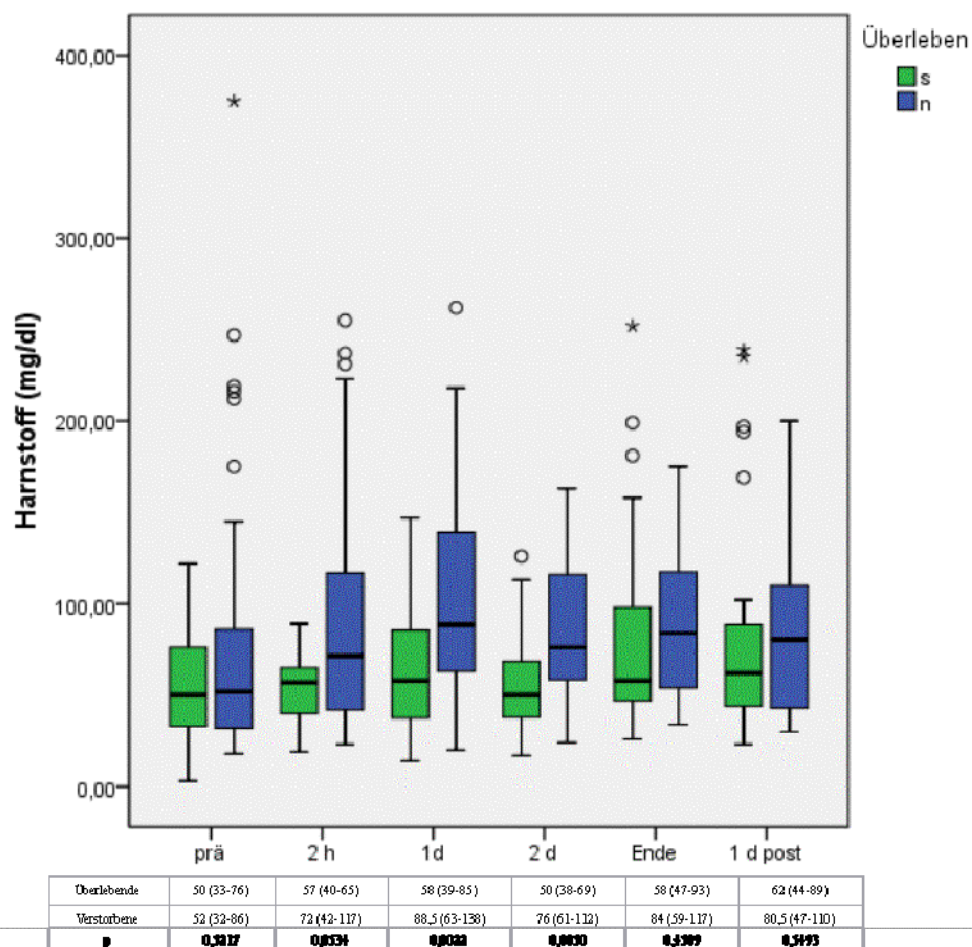


Abb. 24: Darstellung des Harnstoffserumspiegels

### 3.5.5. Sepsis und metabolische Veränderungen anzeigende Parameter

#### 3.5.5.1. C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein gehört zu den Akute-Phase-Proteinen. Das CRP kann als relativ unspezifischer Entzündungsparameter zur Beurteilung des Schweregrades entzündlicher Erkrankungen herangezogen. Grundsätzlich hinkt die CRP-Konzentration im Plasma der Krankheitsaktivität um 12–24 h nach. Ein geringer CRP-Spiegel ist auch bei gesunden Menschen im Blut vorhanden. Als normal gelten bei Erwachsenen Werte bis 10 ug/l oder 1 ug/dl. Das Ausmaß des CRP-Anstiegs kann einen Hinweis auf den Schweregrad einer Erkrankung geben: über 50 ug/l wird der Zustand als schwere Entzündung eingestuft, auf 100ug/dl lassen schwere Erkrankungen, Sepsis oder gravierende Operationen den Spiegel steigen. Auch bei leichteren entzündlichen Prozessen steigt das CRP an. Gegenüber anderen Akute-Phase-Proteinen wie dem Procalcitonin hat das CRP eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Veränderungen. Somit kann es benutzt werden, um den Verlauf einer Entzündung zu verfolgen. Dieser zur Fokussuche relativ undifferenzierende und allgemeine Entzündungsparameter präsentiert sich ebenfalls als nicht-normalverteilt. Aufgrund der fehlenden Differenzierung ergibt sich im gesamten Verlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen (Angaben in ug/dl).



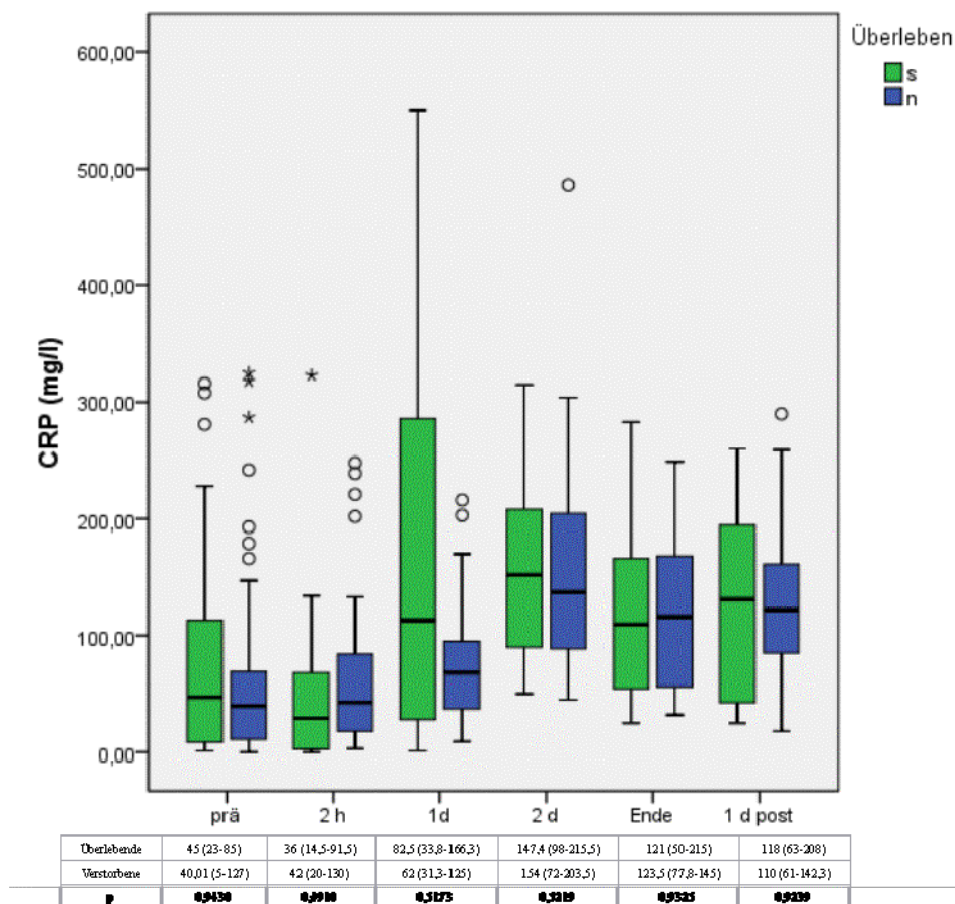


Abb. 25: Darstellung des CRP

### 3.5.5.2. Thrombozyten

Patienten am ECMO-System leiden häufig unter Thrombozytopenien. Zum einen kommt es während der Unterstützung häufig zu einer Verbrauchskoagulopathie durch massive Aktivierung der plasmatischen Gerinnung auf endogenem Weg verursacht durch die Fremdoberflächen des Systems, sowie zu Mikrozirkulationsstörungen im Schock oder nach schweren operativen Eingriffen. Bei gesunden Personen gilt eine Thrombozytenanzahl von 150.000–380.000 pro  $\mu\text{l}$  Blut als Normalwert.

Maßangaben erfolgen in Tausend/  $\mu\text{l}$  Blut. Die nicht-normalverteilten Thrombozytenwerte der Überlebenden und Verstorbenen gleichen sich sowohl im prä-Wert als auch im 2h-Wert an. Erst beim Wert, der einen Tag nach Insertion der ECMO gemessen wird, zeigt sich ein signifikant noch höherer Thrombozytenwert, bei den Patienten, die später überleben (Überlebende 123 (97-172), Verstorbene 90 (59-139),  $p=0,0494$ ). Im weiteren Verlauf sinken jedoch die Thrombozytenzahlen der später Überlebenden auch auf ähnlich niedere Werte ab wie bei den Nicht-Überlebenden und es gibt keine weiteren signifikanten Unterschiede.

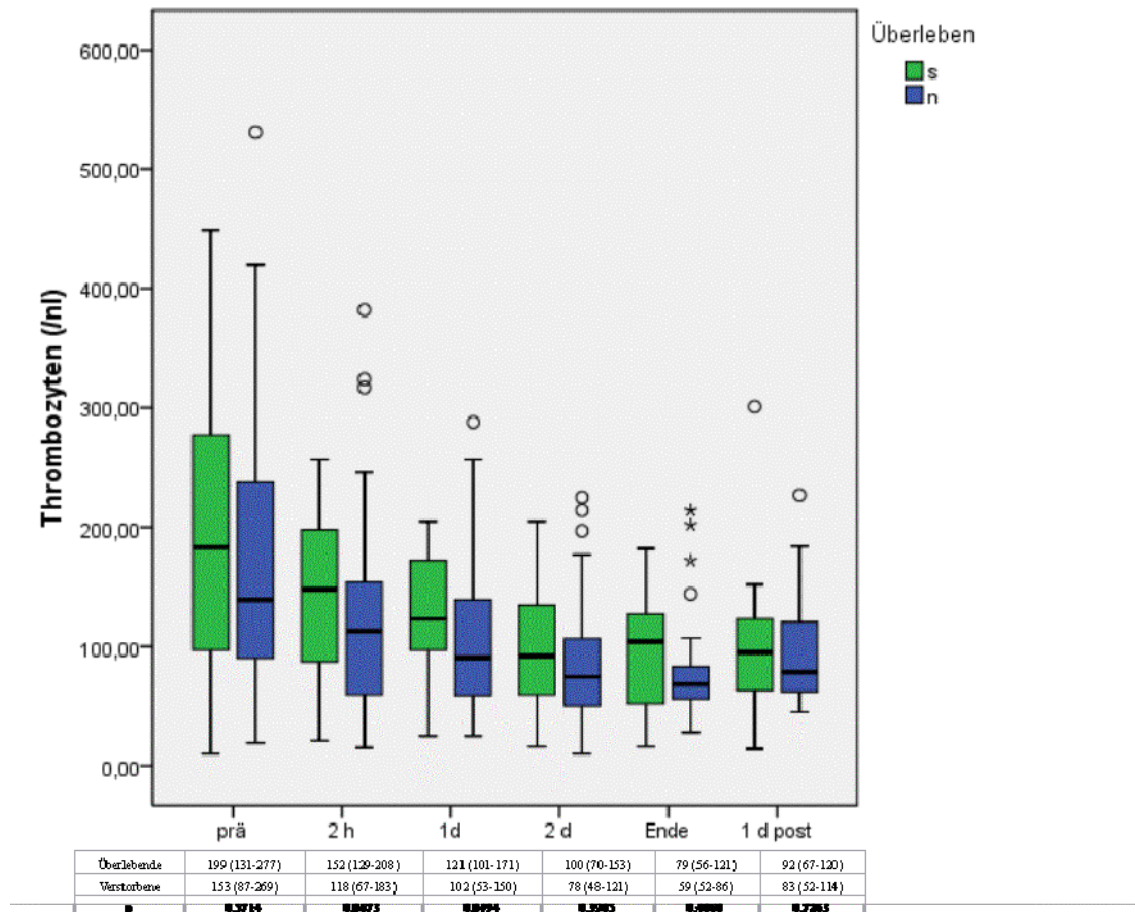


Abb. 26: Darstellung der Thrombozyten

### 3.5.5.3. pH-Wert

Normalerweise beträgt der pH-Wert im Blut zwischen 7,35 und 7,45. Bei Azidose oder Alkalose kann es zu erheblichen Störungen im Stoffwechsel kommen und unter Umständen lebensbedrohlich sein.

Der pH-Wert präsentiert sich als normalverteilte Grösse.

Erst zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes zeigt sich erstmals eine signifikante Differenz: Hier normalisieren die überlebenden ( $7,45 \pm 0,07$ ) im Vergleich zu den später versterbenden Patienten ( $7,36 \pm 0,20$ ) ihre pH-Werte signifikant ( $p=0,0389$ ). Dieser signifikante Unterschied bleibt auch im weiteren Krankheitsverlauf aufrechterhalten. 24 h nach Systemausbau hatten die Überlebenden mit  $7,43 \pm 0,46$  einen pH-Wert, der signifikant deutlicher im Normalbereich lag als der der versterbenden Patienten mit  $7,38 \pm 0,70$  ( $p=0,0144$ ).

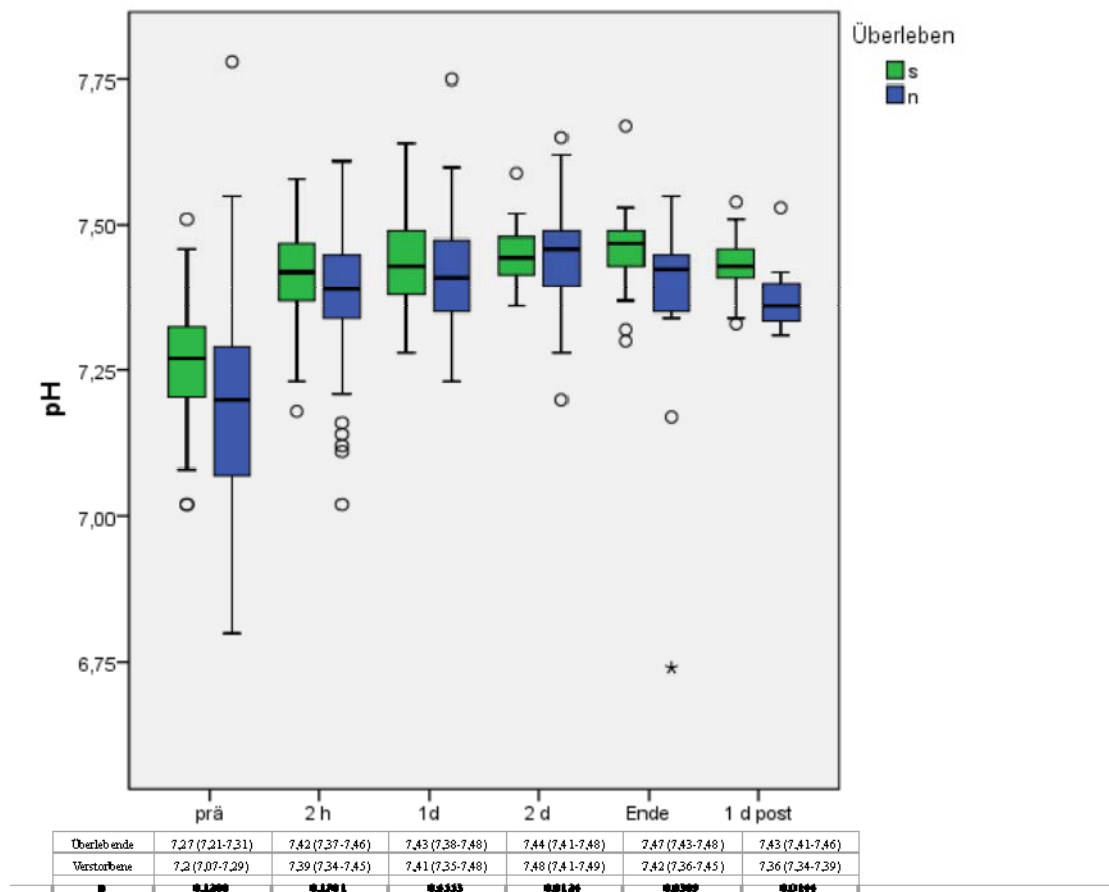


Abb. 27: Darstellung des pH-Werts

### 3.5.5.4. Laktat

Das bei der Glykolyse zur Energiegewinnung entstehende Pyruvat kann normalerweise beim gesunden Menschen bis zu einem gewissen Belastungsgrad direkt wieder in den Zitratzyklus eingeschleust werden. Bei zunehmender Belastung wie es bei intensivmedizinischer Betreuung, Polytrauma, Sepsis und anderen schweren Erkrankungen gegeben ist, werden mehr ADP und Adrenalin ausgeschüttet. Diese sind die wichtigsten Stimuli für die Glykolyse. Dabei wird mehr Pyruvat produziert, das im Zitratzyklus sofort weiterverarbeitet werden kann. Pyruvat wird dann zu Laktat reduziert. Da nur einige Organe (Herz, Niere, Leber) Laktat oxidativ abbauen können, kommt es bei noch weiter ansteigender Belastungsintensität zur Nettolaktatproduktion. Folge ist eine Laktatazidose (Laktatkonzentration im Serumt  $>8$  mmol/l; Folge ist eine schwere, dekompensierte metabolische Azidose  $\text{pH} > 7,25$ ).

Gerade deshalb ist Laktat geeignet, den Verlauf eines Kreislaufschocks zu beurteilen und Gewebshypoxien möglichst früh zu erkennen.

Die Maßangabe dieses nicht-normalverteilten Parameters erfolgt in mg/dl. Bei Betrachtung des Verlaufs erscheint Laktat als der Wert, der am aussagekräftigsten als Prädiktor für Überleben und Versterben gewertet werden kann.

Existieren zu Beginn der Unterstützung und kurz nach Systemeinbau im 2h-Wert noch keine signifikanten Unterschiede bzgl. der Höhe des Laktat-Spiegels, so fällt dieser am ersten Tag der ECMO-Unterstützung signifikant bei den Patienten ab, die später zu den Überlebenden gerechnet werden. Mit 42 (24-64) halten sie hier erstmals signifikant niedrigere Werte und schnelleren Abfall als die versterbenden Patienten mit 73(35-108) ( $p=0,0366$ ). Gleiches Bild zeigt sich auch zwei Tage nach Insertion. Die versterbenden Patienten kommen dem Abfall des Laktats nicht hinterher und bleiben mit 40 (28-53) auf signifikant höherem Wertniveau als die überlebenden Patienten mit 20(15-39) ( $p=0,0227$ ). Auch zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes hatten die Überlebenden mit 12 (11-15) signifikant deutlich niedrigere Werte als die Patienten, die später verstarben mit 32 (21-68) ( $p=0,0052$ ). Auch nach Ausbau der ECMO gelang es den später versterbenden Patienten nicht, ihre Laktatspiegel zu senken bzw. zu normalisieren; sie stiegen sogar mit 55(21-66) auf viel höheres Niveau als die Überlebenden (12(11-15)) ( $p=0,0013$ ), die ihren Laktatspiegel nach Ausbau konstant niedrig halten konnten, an.

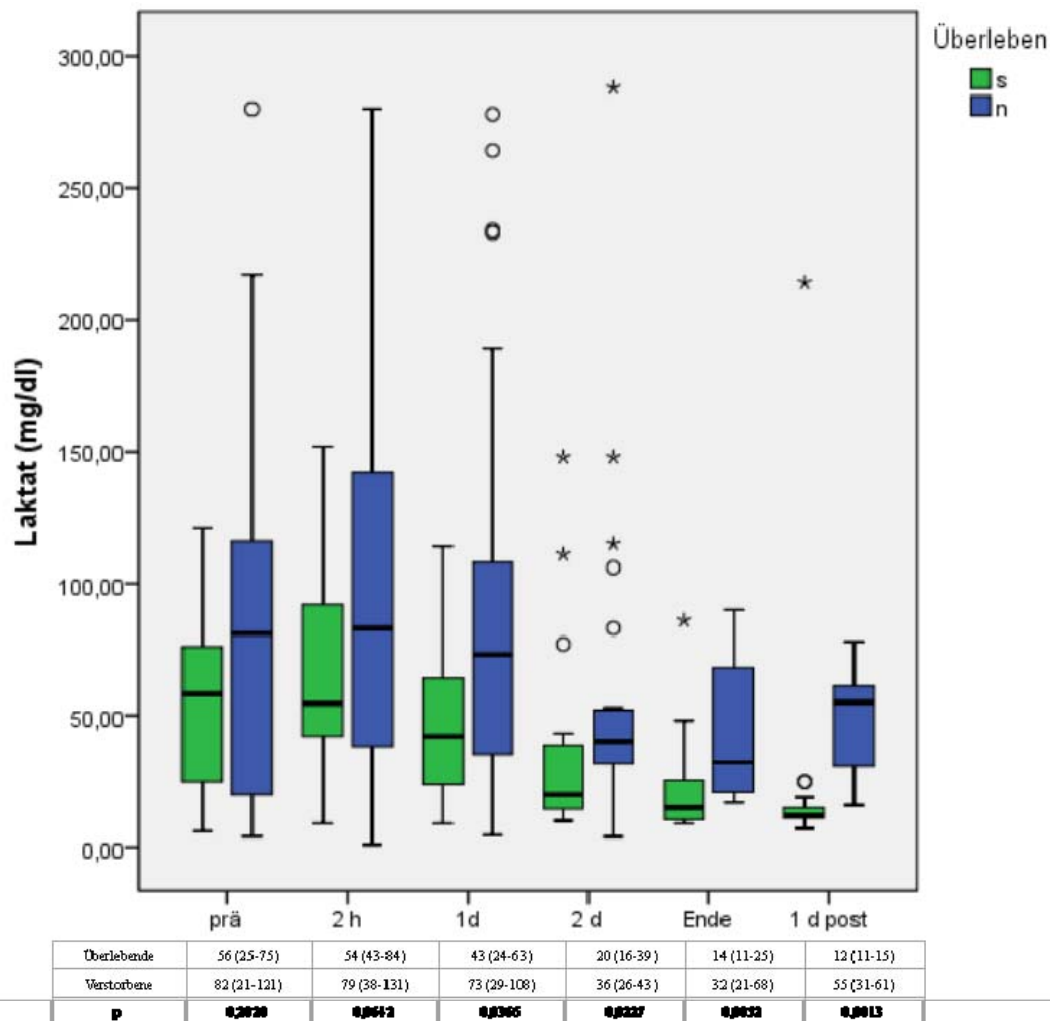


Abb. 28: Darstellung des Laktatspiegels

### 3.5.6. Gerinnung und Blutbild

#### 3.5.6.1. Quick-Wert

Der Quick-Wert gilt als ein empfindlicher Laborparameter zur Erfassung von Hämostase-Störungen. Mit dem Quick-Wert wird insbesondere der extrinsische Teil des

Gerinnungssystems mit den Faktoren II, V, VII und X überprüft. Der Normalwert liegt bei Gesunden >70%

Ein erniedrigter Quick entsteht bei Antikoagulantien-Therapie, wie sie bei ECMO durchgeführt wird, bei Hepatopathien, Vit-K-Mangel, Verbrauchskoagulopathie und Dysfibrinogenämie. Auch eine Hämolyse kann eine Quick-Erniedrigung durch die Freisetzung gerinnungsaktivierender Substanzen bewirken.

Der Quick wird in % angegeben und zeigt sich nicht normalverteilt.

Insgesamt ist feststellbar, dass der Quick-Wert im Verlauf der Unterstützung immer wieder signifikante Unterschiede zwischen den Überlebenden und Versterbenden zeigt: So zeigt sich dies in den Werten, die prä-ECMO, bei 24 h und 1 Tag nach Beendigung der ECMO erhoben werden konnten: prä-ECMO: Überlebende: 78 (55,5-83), Versterbende 48 (28,5-71),  $p=0,0025$ ; 24h: Überlebende: 59 (50-72), Versterbende 43 (35-66),  $p=0,0059$ ; 1d post: Überlebende: 80 (70-93), Versterbende 55,5 (51,75-85),  $p=0,0423$ .

Zu den 2 h und 48 h Werten ist ebenso wie zum Unterstützungsende kein Unterschied feststellbar.

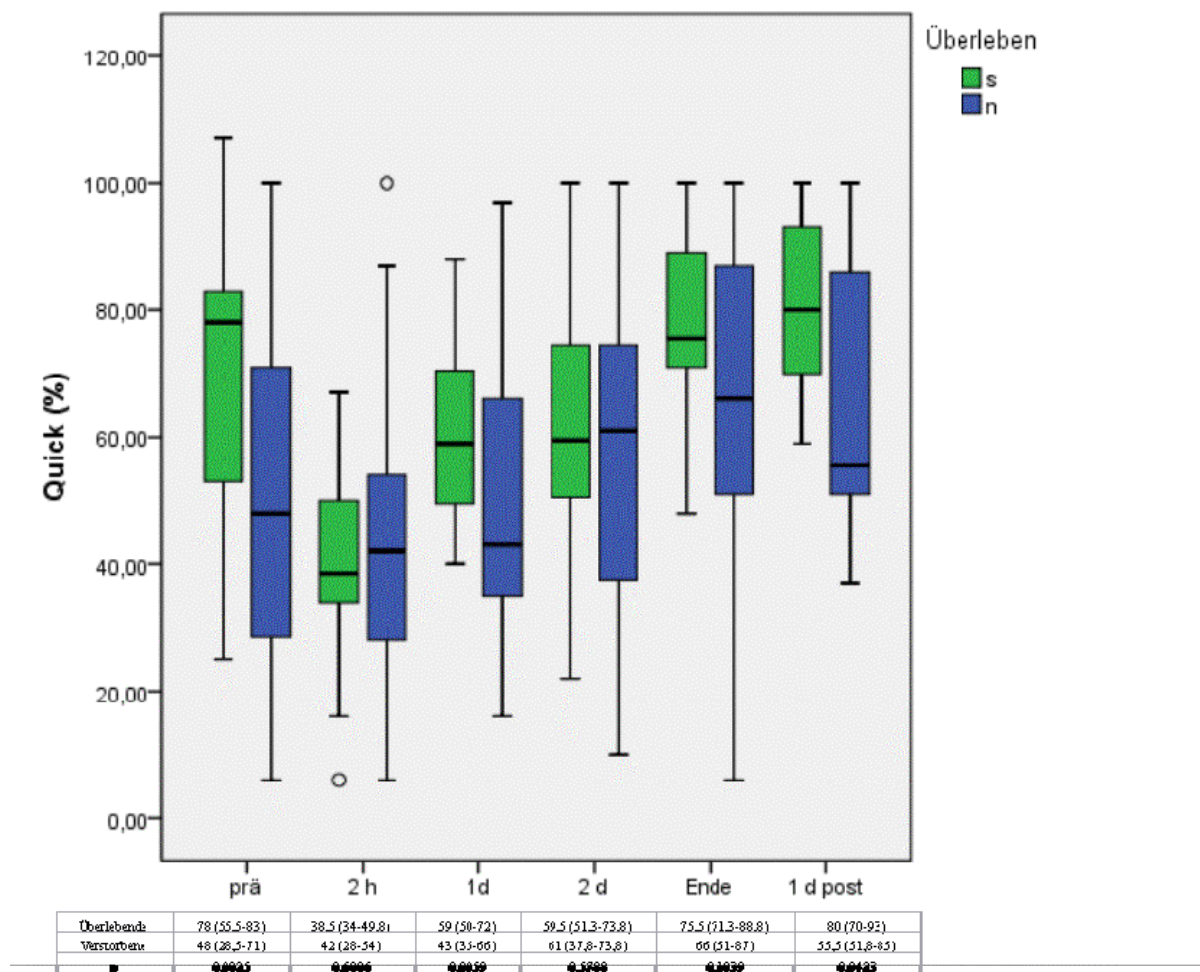


Abb. 29: Darstellung des Quick-Wertes

### 3.5.6.2. Partielle Thromboplastinzeit

Im Gegensatz zum Quick-Wert, der das extrinsische Gerinnungssystem beachtet, ist die Partielle Thromboplastinzeit ein Suchtest für Defekte des intrinsischen Gerinnungssystems,

d.h. für die Gerinnungsfaktoren V, VIII, IX, X, XI und XII. Der Normwert beträgt 20-40 Sekunden und kann unter herkömmlicher, ambulanter Heparintherapie auf 60 bis 90 Sekunden verlängert sein. In der Klinik wird durch Bestimmung der PTT insbesondere die Wirksamkeit der Antikoagulation mittels Heparin-Perfusor und ECMO-Heparin-Beschichtung beurteilt.

Eine Verlängerung der PTT lässt sich bei Mangel an bestimmten Gerinnungsfaktoren, unter einer Heparin-Therapie oder einer Verbrauchskoagulopathie beobachtet werden. Eine Verkürzung tritt bei Hyperkoagulabilität oder Thrombozytose auf.

PTT ist eine nicht-normalverteilte Größe, Angabe erfolgt in s

Bei Betrachtung der PTT fällt dabei auf, dass nach einer kurzen Laufzeit von 24 h erstmals signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen auftreten (24 h: Überlebende: 54 (47-61), Versterbende 62 (49-95),  $p=0,0338$ ). Auch ist eine Signifikanz einen Tag nach Unterstützungsende gegeben (1d post: Überlebende: 38 (35-44), Versterbende 46,5 (44,25-50,75),  $p=0,0075$ ).

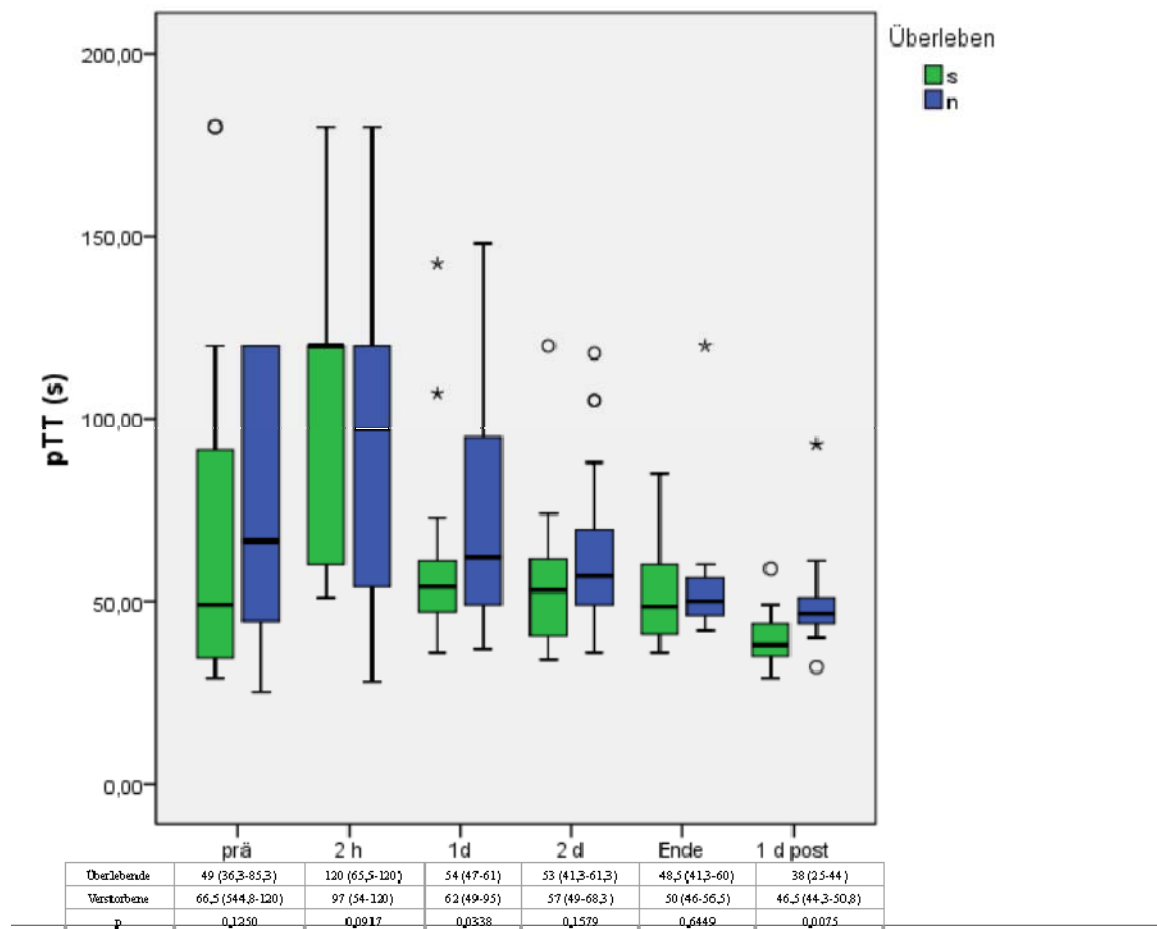


Abb. 30: Darstellung der PTT

## 3.6. Post-ECC- Parameter

### 3.6.1. Dauer der Unterstützung

Die Dauer der ECMO-Unterstützung ist nicht normalverteilt.

Bei Lebenden beträgt sie im Mittel 4 (2-6) Tage, bei den Versterbenden 2(0-5) Tage.

Ein errechnetes Wahrscheinlichkeits-p von 0,0087 ( $<0,05$ ) erlaubt die Aussage, dass sich die überlebenden Patienten einer signifikant längeren ECMO-Unterstützung unterzogen.

## 3.7. Kanülierung

Innerhalb des Patientengutes wurden 8 Patienten primär chirurgisch-zentral, 95 perkutan kanüliert.

Von den 8 zentral kanülierten Patienten überlebten 25%, von den perkutan kanülierten hatten 28,4% ein positives Outcome.

Unter den primär zentral kanülierten Patienten wurde bei einem Patienten ein Systemwechsel vorgenommen (0% Überleben).

Von den perkutan kanülierten Patienten wurden insgesamt 16 Patienten umkanüliert; dabei wurde die venöse Kanüle stets belassen, während die arterielle Kanüle zentral angeschlossen wurde. Gründe dafür sind stattgehabte oder drohende Beinischämie, ebenso wie ein Nicht-Ausreichen der Flusskapazität über rein periphere Kanülierung.<sup>113</sup> Unter diesen 16 umkanülierten Patienten waren 8 Überlebende (50% survival). Neben diesen Patienten wurde bei den primär peripher-kanülierten Patienten noch in 12 Fällen ein Systemwechsel vorgenommen. Survival dabei war mit 7 Überlebenden auch besser als durchschnittlich (58,3% Überleben).

Die weitere, genaue Kanülierung kann der folgenden Tabelle entnommen werden.



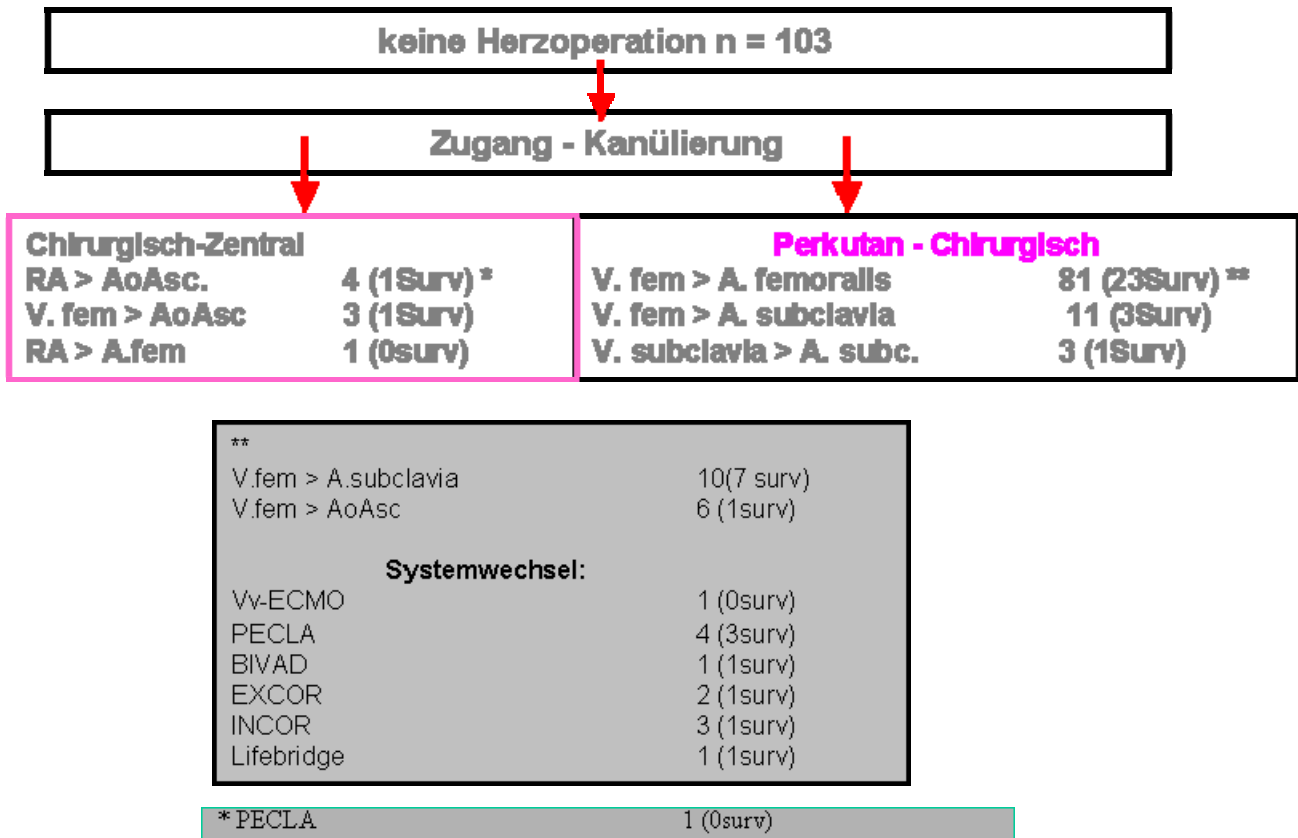


Abb. 31: Kanülierungshäufigkeit in der Studie

### 3.8. Auftretende Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen während einer ECMO ist – trotz vieler Sicherheitsvorkehrungen und Überwachungen- relativ häufig.

Insgesamt traten in 100 Fällen Komplikationen auf, Mehrfachnennungen einzelner Patienten waren dabei möglich.

Häufigste Komplikation dabei war die Beinischämie, die in 25,2% aller Patienten vorkam. In knapp der Hälfte der Patienten musste sich eine Kompartmentspaltung mit Fasciotomie anschließen (9,7% aller Patienten). Ebenfalls mit 18,4% zeigte sich die Kanülierungsproblematik bei Insertion durch verkalkte, kleine oder stark blutende Gefäße als wichtige Komplikation.

Blutungen und hypoxischer Hirnschaden traten in 13,6% aller Fälle auf. Zerebrale Blutungen traten bei 3,9% der Patienten auf, eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) und ein Leberversagen fanden sich bei 2,9%.

Seltener Komplikationen waren Thrombosierung im Kreislauf und Sepsis in jeweils 1,9% der Fälle. Noch seltener wurden Darmischämie, Hämatothorax und Pneumothorax beobachtet (jeweils 1% der Patienten).

Wie sich die Fallzahlen zwischen den Patienten, die überlebten und später überleben, verteilen, kann aus der folgenden Tabelle entnommen werden.

Komplikationen							
	Patienten ohne vorrausgegangene Kardiotomie gesamt		Überlebende (n=29)		Nicht Überlebende (n=74)		p-Wert
	n	%	n	%	n	%	
Blutung	14	13,6	4	13,8	10	13,5	1,00
Hypox. Hirnschaden	14	13,6	2	6,9	12	16,2	0,34
Beinischämie	26	25,2	11	37,9	15	20,3	0,08
Darmischämie	1	1	0	0	1	1,4	1,00
Kanülierungsproblematik	19	18,4	5	17,2	14	18,9	1,00
Sepsis	2	1,9	0	0	2	2,7	1,00
Leberversagen	3	2,9	1	3,4	2	2,7	1,00
Zerebr. Blutung	4	3,9	0	0	4	5,4	0,57
Thombosierung im Circuit	2	1,9	0	0	2	2,7	1,00
Kompartment	10	9,7	2	6,9	8	10,8	0,72
HIT II	3	2,9	3	10,3	0	0	0,02
Hämatothorax	1	1	0	0	1	1,4	1,00
Pneumothorax	1	1	0	0	1	1,4	1,00

Abb. 32: *Komplikationshäufigkeit in der Studie*

Es fallen im Wesentlichen nur wenige Unterschiede auf.

Während bei den meisten Komplikationen keine spezielle Prävalenz bei Überlebenden und Versterbenden auffällt, zeigt die Statistik bezüglich der Beinischämie mit einem Wahrscheinlichkeits-p von 0,008, dass tendenziell diejenigen Patienten, die später überleben, häufiger eine Extremitätenischämie erlitten.

Als signifikant gilt der Unterschied zwischen überlebenden und versterbenden Patienten bezüglich des Auftretens einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie Typ II (HIT II). Hier ist feststellbar, dass später Überlebende viel häufiger eine HIT II entwickeln, als die Patienten, die verstarben (10,3% versus 0%).

### 3.9. Reanimationspflichtigkeit

Innerhalb der Studienpopulation wurde zwischen mehreren Arten der Reanimation differenziert. So wurde primär eine Unterscheidung zwischen nicht reanimierten und reanimationspflichtigen Patienten getroffen, wobei diejenigen Personen, die reanimiert werden mussten, nochmals unterteilt wurden in diejenigen, die eine mechanische Reanimation (Herzdruckmassage, Defibrillation) erhielten und diese, die durch Medikamentengabe am Leben gehalten wurden.

Innerhalb der gesamten Studienpopulation wurden 56 Patienten mechanisch-manuell reanimiert, 31 Patienten erhielten eine medikamentöse Wiederbelebung; 16 Patienten waren nicht reanimationspflichtig.

Während unter den nicht reanimierten 62,5 % verstarben, lag diese Zahl ähnlich bei den rein-medikamentös reanimierten Patienten bei 61,29 % . Im Gegensatz zu diesen beiden Gruppen lag die Zahl der Versterbenden bei den mechanisch reanimationspflichtigen deutlich höher: Innerhalb dieser Patientengruppe verstarben 80,36 %.

So ist die mechanisch-manuelle Reanimation signifikant mit einer höheren Sterblichkeitswahrscheinlichkeit verknüpft ( $p=0,036$ ).

Ebenfalls ein großer Unterschied zwischen diesen drei Reanimationsgruppen ist bezüglich der Dauer am ECMO-System zu erkennen.

Waren die mechanisch-reanimierten Patienten aufgrund der relativen hohen Wahrscheinlichkeit, am System zu versterben, nur kurze Zeit am System (median 1 d (0-3,5 d)), verbrachten die anderen beiden Gruppen signifikant längere Zeit an der ECMO. Dabei waren die nicht reanimierten durchschnittlich 4,5 d (2,5-11 d) am System ( $p=0,0037$  im Vgl. mit den mechanisch reanimierten), die medikamentös reanimierten 4,0 d (2-7 d) ( $p=0,0045$  im Vgl. mit den mechanisch reanimierten).

Die Todesursachen waren dabei innerhalb der nicht reanimierten und medikamentös wiederbelebten Gruppe ähnlich aufgeteilt. Häufigster Grund war das Multiorganversagen. Im Gegensatz dazu war innerhalb der mechanisch-reanimierten Patienten eine zerebrale Todesursache am häufigsten zu verzeichnen.

Die genaue Aufschlüsselung der Todesursache kann der folgenden Tabelle entnommen werden.

	<b>Überleben</b>	<b>Blutung</b>	<b>Zerebrale Schädigung</b>	<b>Low Cardio Output</b>	<b>Multiorgan- versagen</b>	<b>Respirato- rische Insuffizienz</b>	<b>Sepsis</b>
<b>Keine Reanimation</b>	37,5 %	0 %	6,25 %	0 %	31,3 %	6,3 %	25 %
<b>Mechanische Reanimation</b>	19,6 %	14,3 %	23,2 %	16,1 %	19,6 %	1,8 %	5,4 %
<b>Medikamentöse Reanimation</b>	38,7 %	0 %	6,5 %	16,3 %	35,5 %	0 %	3,2 %

Abb. 33: Outcome aufgeschlüsselt nach Reanimationsunterschieden

Unter den Laborwerte gibt es einige, die einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen im Laufe der ECMO-Behandlung aufweisen.

Am auffälligsten ist dabei das Bilirubin, dass sich sowohl im prä-ECMO-erueibaren Wert als auch in Werten während der ECMO deutlich unterscheidet.

Zu Beginn der ECMO haben die mechanisch reanimierten Patienten mit 1,6+/-4,3 mg/dl die höchsten Werte und unterscheiden sich somit signifikant von denjenigen Patienten, die nicht reanimiert wurden (1,9+/-1,7 mg/dl, p=0,0321) und von den medikamentös wiederbelebten Patienten (1,3+/-1,0 mg/dl, p=0,0094). Im weiteren Verlauf der ECMO hatten diejenigen Patienten, die nicht reanimiert wurden, stets deutlich höhere Bilirubin-Werte.

24 h nach Implantation waren sie bereits auf 4,4+/-5,3 mg/dl angestiegen und lagen somit deutlich höher als die mechanisch wiederbelebten Patienten mit 1,5+/-1,5 mg/dl. (p=0,0159). Ebenso verhält es sich 48 h nach Einbau des Systems. Hier lagen die Werte der nicht reanimierten mit 7,6+/-7,7 mg/dl signifikant höher als diejenigen der medikamentös (2,3+/-2,2 mg/dl; p=0,0046) und mechanisch reanimierten (1,8+/-2,1 mg/dl; p=0,0017).

Auch am Ende der Unterstützung zum Zeitpunkt des Ausbaus ist dieser deutliche Trend weiterhin erkennbar, jedoch sind diese Unterschiede gerade nicht mehr signifikant (p=0,0587). Zum Zeitpunkt 1d nach Explantation jedoch ist eine Signifikanz wieder deutlich

erkennbar. Die nicht wiederbelebten Patienten hatten hierbei wieder die höchsten Werte mit  $7,5 \pm 10,8$  und unterscheiden sich somit statistisch signifikant von der Gruppe mit den niedrigsten Werten: die mechanisch reanimierten Patienten hatten dabei lediglich mittlere Werte von  $1,2 \pm 1,1$  mg/dl ( $p=0,0106$ )

Bezüglich der allgemeinen Laborwerte ist besonders auffällig, dass sich am häufigsten die prä-ECMO-Insertion eruierten Werte unter diesen drei Reanimationsgruppen unterscheiden.

So ist der Harnstoff bei den nicht-reanimationspflichtigen Patienten am höchsten mit  $95 \pm 70,7$  mg/dl. Ähnlich hoch waren die prä-ECMO-Werte bei den medikamentös-reanimierten mit  $84,5 \pm 71$  mg/dl. Dabei unterscheiden sich diese Gruppen jeweils signifikant deutlich (Vgl. keine Reanimation und mechanische Wiederbelebung  $p=0,0207$ ; Vgl. medikamentöse Wiederbelebung und mechanische Reanimation  $p=0,0032$ ) von den mechanisch Reanimierten (mittlerer Wert  $54,9 \pm 42,7$  mg/dl).

Bei der Alkalischen Phosphatase verhält es sich ähnlich. Auch hier haben die nicht wiederzubelebenden Patienten zu Beginn der ECMO die höchsten Werte mit  $107,9 \pm 46,7$  U/l. Damit unterscheiden sie sich signifikant von den beiden Patientengruppen, die eine Reanimation vor oder während des Einbaus der ECMO erhielten. Sowohl diejenigen Patienten, die rein medikamentös wiederbelebt wurden, hatten mit  $72,4 \pm 44,3$  U/l signifikant niedrigere Werte ( $p=0,0315$ ), ebenso wie die mechanisch wiederbelebten Patienten mit  $68,1 \pm 26,5$  U/l ( $p=0,0088$ ).

Auch bezüglich des Fibrinogen-Spiegels ist vor Einbau der ECMO ein signifikanter Unterschied ( $p=0,0038$ ) zwischen den verschiedenen Gruppen erkennbar. Dabei haben die mechanisch reanimierten Patienten mit  $235 \pm 158$  mg/dl die bei weitem niedrigsten Werte und neigen somit häufig zu Blutungen. Die medikamentös und nicht reanimierten Patienten hatten dabei weitgehend Normwerte mit  $409 \pm 195$  mg/dl bzw.  $435 \pm 160$  mg/dl. Dabei sind die signifikanten Unterschiede zwischen der mechanisch reanimierten Gruppe und der medikamentös reanimierten Gruppe ( $p=0,0034$ ) sowie den nicht reanimierten Patienten ( $p=0,0142$ ) deutlich.

Da es sich in den meisten Fällen nicht um Organversagen auf der Basis entzündlicher Prozesse handelte, ist es nicht verwunderlich, dass sich die Werte bezüglich Leukozyten oder CRP nicht wesentlich unterscheiden.

Ähnliches gilt bezüglich der respiratorischen Werte. Da die reanimierten meist plötzlich reanimationspflichtig werden und vorher noch keine wesentliche respiratorische Insuffizienz aufwiesen, sind die Werte zu anfangs bezüglich des Horovitz-Quotienten und der Sauerstoffsättigung nicht unterschiedlich. In klinisch bedeutsamer Folge sind diese Werte, ebenso wie der pH-Wert, intensivmedizinisch therapierbar und somit veränderbar.

Die Höhe des Laktat-Spiegels, das zwischen den Überlebenden und später Versterbenden gute Vorhersagen erlaubt, ist innerhalb dieser Gruppe nicht unterschiedlich.

Die Betrachtung der Katecholamin-Dosen hingegen zeigt wieder deutliche Unterschiede unter den drei Reanimationsgruppen. Dabei benötigen die mechanisch reanimierten Patienten vor Beginn der ECMO-Unterstützung mit median 1,5 (0,9-4) ug/kg/min signifikant höhere Suprarenin-Dosen als diejenigen Patienten, die überhaupt nicht reanimiert werden mussten (0,5 (0-1,5) ug/kg/min,  $p=0,0445$ ) und die rein medikamentös reanimierten Patienten (0,5 (0-1,2) ug/kg/min,  $p=0,0066$ ). Im weiteren Verlauf ergeben sich aufgrund der Aufrechterhaltung des Kreislaufs durch das Systems und der Möglichkeit, deshalb die Katecholamin-Dosen zu reduzieren, keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Gruppen.

Die Höhe des Noradrenalin-Spiegels zeigt sich zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes als signifikante Größe. Hierbei unterscheiden sich die nicht reanimationspflichtigen Patienten deutlich von den Patienten, die mechanisch wiederbelebt werden mussten. Mit 0 (0-0,5) ug/kg/min hatten die mechanisch reanimierten signifikant niedrigere Werte als diejenigen Patienten, die keine Wiederbelebung erfahren hatten (0,2 (0-0,8) ug/kg/min,  $p=0,0121$ ).

Eine knappe Übersicht gibt folgende Grafik:

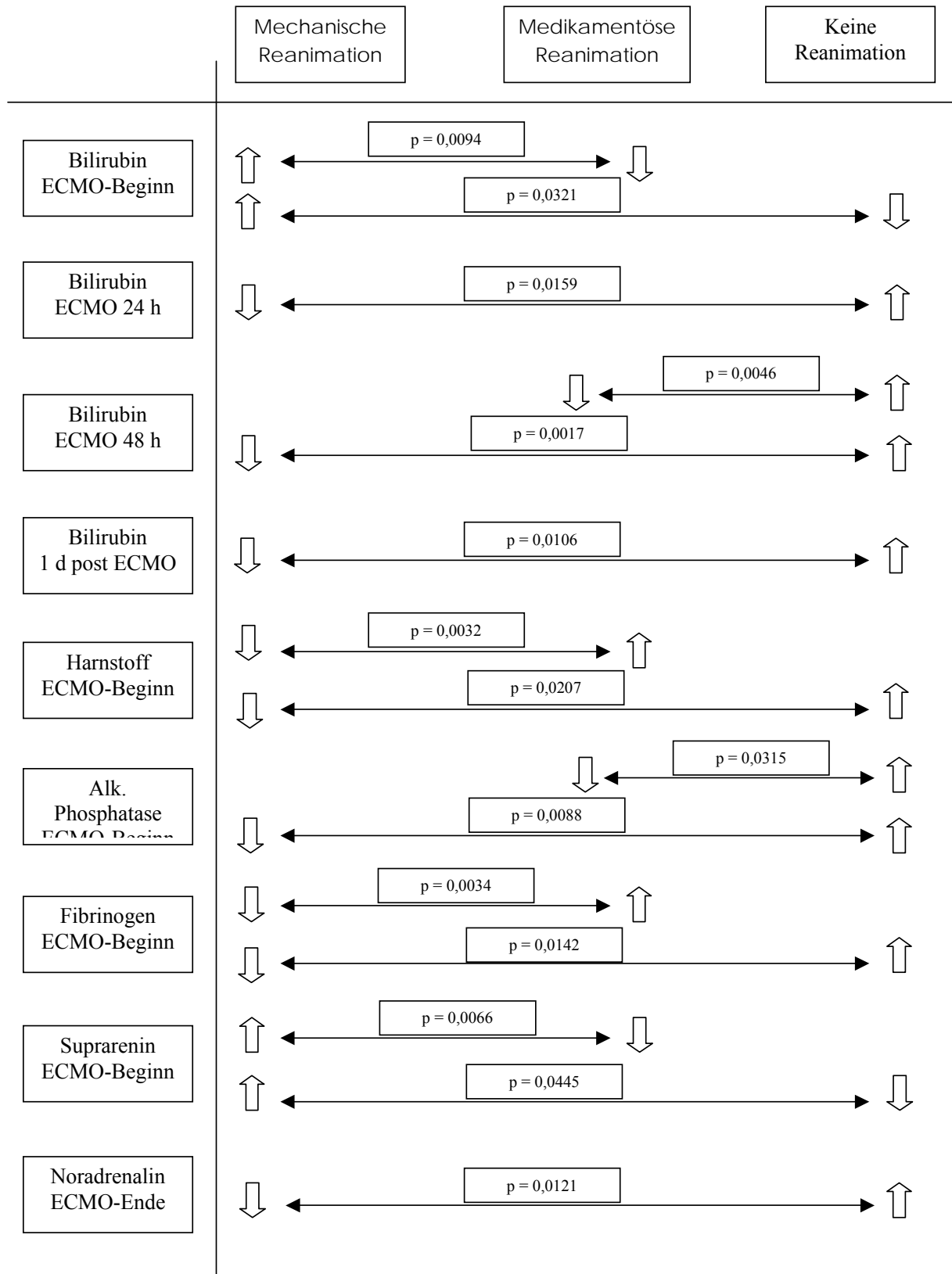


Abb. 34: Outcome prädiktive Laborwerte

### 3.10. Todesursachen der versterbenden Patienten

Die Todesursache wurde bei einem Großteil der Patienten aufgrund klinischer Parameter gestellt, Obduktionen wurden nur in seltenen Fällen vorgenommen.

Die Verteilung der Häufigkeiten zeigt folgende Tabelle.

	N (n ges = 74)	%
Low Cardio Output	15	20,3
Zerebrale Schädigung	15	20,3
Multiorganversagen	27	36,5
Sept. Kreislaufversagen	7	9,4
Respiratorische Insuffizienz	2	2,7
Blutung	8	10,8

*Abb. 35: Aufschlüsselung der Todesursachen*



## 4. Ergebnisdiskussion

### 4.1. Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser Studie ist im Vergleich zu anderen, bereits vorbestehenden Studien groß, da in dieser Studie ausschließlich Patientenfälle inkludiert sind, die ohne eine vorausgegangene Kardiotomie an die ECMO angeschlossen wurden und deshalb eine Vielzahl außergewöhnlicherer Eingangsdiagnosen vorliegen.

Insgesamt war unter den 103 Patienten ein Gesamtüberleben von 28,1% zu verzeichnen. Von der ECMO entwöhnt konnten dabei 42,7 % werden, nach dem Weaning verstarben jedoch weitere 14,5%.

Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit anderen Studien, die sich mit dem selben Thema beschäftigen. So berichten Chen et al. insgesamt von 28,8% Überleben, die Ergebnisse von Lin et al. sind ähnlich mit 29,1% survival bei einer Weaning-Rate von 49,1%.<sup>19, 105</sup>

Formica et al. beschreiben Weaning-Raten von 69%, schlussendlich werden aber auch hier 38,1% aus dem Krankenhaus entlassen.<sup>47</sup>

Im Gegensatz dazu weisen jedoch auch andere Studien höhere Überlebensraten von 50% auf. Dieser Unterschied ist jedoch differenziert zu sehen. In Regensburg sind die Kriterien, die das Team zu einer ECMO-Insertion veranlassen, relativ eng gesteckt und Patienten werden erst ans System genommen, wenn alle konventionellen Möglichkeiten ausgeschöpft sind und ECMO als letzte Option bleibt, den Organismus bis zur kardialen Regeneration zu erhalten. Aufgrund der Invasivität und wegen der hohen Komplikationsrate werden Patienten ans System angeschlossen, deren Outcome mit und ohne ECMO kritisch zu beobachten sind.<sup>137</sup>

Dahingegen wird in anderen Zentren die Indikation deutlich früher gestellt und zeigt sich bei Studien dann in verständlicher Weise besserem Outcome

Das Alter der Patienten ist im Durchschnitt 52,5+-13,0 Jahre. Dieses mittlere Alter erscheint auf den ersten Blick für kardiales Versagen eher erstaunlich, da gewöhnlich Herz-Kreislaufversagen eher im fortgeschritteneren Alter durch Zusammenspiel vieler Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonus, Hyperlipidämie und Diabetes mellitus erscheinen.

Da dieses Patientengut jedoch so unterschiedliche Eingangsdiagnosen ins ECMO-System hat, ist dies außer Kraft gesetzt. So können die meisten Diagnosen wie Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen, Myokarditis, kardiale T-Zell-Lymphome, Ertrinken, Polytraumata und

Aortendissektionen speziell eher bei jüngerem (<65 Jahre) Patientengut auftreten. Dagegen tritt die Koronare Herzerkrankung häufiger bei älteren Patienten auf; so wird auch die obere Grenze des Mittelwerts definiert.

Gleiches gilt für das Geschlecht. Es existieren keine Studien, dass das Geschlecht irgendeine Prädisposition für die Inzidenz in eine der Eingangsdialysen zeigt. Deshalb kann auch kein signifikanter Unterschied beim Outcome beobachtet werden.

Generelle Akzeptanz gibt es hingegen für die Tatsache, dass Adipositas bzw. ein erhöhter Body-Mass-Index die Inzidenz für kardiale und kardiozirkulatorische Probleme steigert; die Prävalenz ist hier deutlich erhöht. Deshalb erscheint es auf den ersten Blick erstaunlich, dass bei Vergleich von überlebenden und versterbenden ECMO-Patienten kein signifikanter Unterschied gefunden werden konnte. So hatten Überlebende einen medianen Wert von 24,9 kg/m<sup>2</sup>, Versterbende von 26,1 kg/m<sup>2</sup>. Dass sich hier keine Unterschiede erkennen lassen, liegt daran, dass bei beiden Patientengruppen unter den Patienten nur durchschnittlich im Normbereich liegende oder nur leicht erhöhte BMIs vorhanden sind. Gäbe es einige Extrema, könnte unter Umständen die Verteilung signifikant unterschiedlich sein und Adipositas sich als nachteilig herausstellen. In unserer Studie hatte jedoch der BMI keine Auswirkung auf das Outcome: Das Körpergewicht wirkt weder protektiv noch nachteilig.

Der SOFA-Score, der zu Beginn der ECMO-Unterstützung gebildet wird, soll eine primäre Einkategorisierung der Schwere des kardialen Versagens erlauben.

Bei den überlebenden Patienten ist ein SOFA-Score von mittelwertig 12+-3,55 vorhanden, die versterbenden Patienten hatten einen Score von 13,8+-2,16. Ein p-Wert von 0,0588 zeigt gerade noch nicht signifikant an, dass möglicherweise diejenigen Patienten, die später versterben, schon zu Beginn einen höheren SOFA-Score haben. Dies wäre weiterhin nicht erstaunlich, da es offensichtlich erscheint, dass diejenigen Patienten, die kränker, also stärker kardial geschädigt und mit geringerem SOFA-Score in die Therapieoption starten, auch schlechteres Outcome haben. ECMO stellt keine ursächliche Therapie dar, sondern kann dem Körper die Zeit verschaffen, das Organ zu regenerieren. Deshalb kann ECMO per se den Score nicht aktiv senken. Fazit ist also, dass eine schlechtere Ausgangssituation ein schlechteres Outcome prädiziert.

Bei zukünftiger Betrachtung eines ähnlichen Patientenguts mit noch grösserer Fallzahl sollte diesem Parameter besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da es sehr wahrscheinlich ist, dass sich bei etwas grösserer Fallzahl ein signifikanter Unterschied ergibt.

Für den Lung-Injury-Scores gilt dasselbe. Aufgrund der genannten Gründe kann auch hier keine signifikante Unterscheidung erkannt werden (Überlebende LIS von 2,5 (2-3), Nicht-Überlebenden LIS von 2,7 (2,3-3,3)).

Entgegen der allgemeinen Einschätzung, dass kardiales Versagen nur mit 50% Überleben vergesellschaftet ist und zusätzliches Nierenversagen das Überleben auf lediglich 20% reduziert, ist innerhalb der Studie kein Zusammenhang zwischen Outcome und Nierenversagen feststellbar. Die Gründe dafür sind vielfältig. So steht das kardiale Problem meist so dominant im Vordergrund, dass es sich auf das Überleben stets stärker determinierend auswirken kann als es Nierenversagen je könnte. Ebenfalls ist während der ECMO eine schnelle, gründliche Überwachung beispielsweise durch Katheter gewährleistet und kann schnellstmöglich durch vereinfachtes Einschalten von Hämofiltration und Dialyse behandelt werden, bevor weitere akute Schädigungen.

#### 4.2. Dauer der Unterstützung

In der vorliegenden Studie ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten bezüglich der Dauer der Unterstützung. Generell gilt dabei, dass die Überlebenden längere Zeit am System waren.

Dies kann auf mehrere Gründe zurückzuführen sein. So sind unter den Patienten, die versterben auch die Patienten miteingeschlossen, die am System – und dies auch kurz nach Insertion - versterben. Jedoch erlaubt eine generell längere Zeit am System eine längere Zeitspanne zur Regeneration und die Patienten werden erst dann vom System entwöhnt, wenn sie eingeschätzt werden, auch ohne artifizielle Kreislaufunterstützung ihren Kreislauf stabil halten zu können.

## 4.3. Laborparameter

### 4.3.1. Metabolismus

Laktat gilt als Hauptmaßstab für die Qualität der Perfusion. Daneben spielt die metabolische Situation des Körpers eine große Rolle.

Die Perfusion wird dabei hauptsächlich durch die Höhe des ECMO-Flusses erreicht, der pH-Wert der Patienten wird dabei intensivmedizinisch gepuffert oder vom Patienten selbst stabil gehalten.

Da der Fluss eine von außen eingestellte Größe ist, ist es nicht verwunderlich, dass beide Patientengruppen ähnliche Verläufe haben. Zu Beginn der Unterstützung wird der Fluss hochgefahren, um adäquaten Perfusionsdruck zu gewährleisten, um alle Organe des Körpers suffizient zu versorgen und das geförderte Blut mit der Prime-Flüssigkeit des Systems zu mischen. Deshalb wird die Höhe des Pumpflusses zum Anfang der Unterstützung auf dem maximal möglichen Fluss betrieben und erst im Laufe allmählich gesenkt bis zu der Flusshöhe, bei der gerade noch adäquate Kreislaufunterstützung geboten wird. Diese Drosselung findet zum Ende der ECMO andauernd statt, um die körpereigene Herzleistung beobachten zu können und ein Weaning anzustreben.

Der Blutfluss wird Patienten-individuell bestimmt. Durchschnittlicher Fluss übernimmt 80% des verbliebenen kardialen Outputs.<sup>151</sup> Als Richtwert gilt hierbei 100-150 ml / kg KG, was einem CI von 2,5-2,7 l / m<sup>2</sup> KÖF entspricht.<sup>81</sup> Das Alter und die Körperoberfläche geben dabei die genaueren Werte vor. Die obere, relative Grenze liegt dabei bei >3,5-4 l/min, um Hämolyse vorzubeugen; Ziel ist immer ein systemischer RR >90 mmHg. Bei diesem Blutfluss ist vollständige O<sub>2</sub>-Genierung und CO<sub>2</sub>-Elimination gewährleistet, wenn durch maschinelle Beatmung die Lunge über die Einstellung des PEEP und niederfrequenter, kleiner Tidalhübe offengehalten wird.<sup>7, 69, 151</sup> Suffizienten Fluss zu garantieren gestaltet sich häufig schwierig: Hauptsächliches Augenmerk ist dabei v.a. auf die Vermeidung von erhöhtem Bluttrauma, auf das Nicht-Auftreten von turbulentem Fluss und vermehrter Scher-Stress-Hämolyse zu richten.<sup>151</sup> Als die beste Messung für den Blutfluss gilt eine adäquate systemische Perfusion; die S<sub>v</sub>O<sub>2</sub> sollte >70% betragen.<sup>37</sup> Ebenso wird der Blutfluss v.a. durch die Größe der Gefäße und somit durch die Größe der verwendeten Kanüle limitiert.<sup>151</sup>

Besonders entscheidend für den Fluss ist der Zeitpunkt der ECMO-Insertion. Prä-ECMO werden höhere Mengen inotropisch-wirksamer Medikamente benötigt, unter ECMO kann

man diese reduzieren. Deshalb sinkt dadurch der vaskuläre Widerstand und als Folge auch der systemische Blutdruck.<sup>37</sup>

Zu Beginn der ECMO haben sowohl überlebende als auch versterbende Patienten azidotische pH-Werte mit einem Median von 7,2-7,27. Daraufhin kommt es zu einer Normalisierung der beiden Werte. Dazu trägt die maschinelle Beatmung bei, die der metabolischen Azidose respiratorisch entgegen wirkt. Ebenfalls kann zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns durch Infusionen von Puffersubstanzen (Bikarbonat, Tris-Puffer) die Azidose therapiert werden.

Zum Ende der ECMO und nach Beendigung der Unterstützung haben sich dabei jedoch nur die später überlebenden insoweit regeneriert, dass sie pH-Werte im Normbereich aufweisen, während die später versterbenden trotz aggressiver intensivmedizinischer Pufferung und Beatmung keine normwertigen pH-Werte erreichen. Dieser Unterschied weist statistische Signifikanz auf.

Bei zu starker Belastungsintensität steigt die Laktatnettoproduktion und kann im Citrat-Zyklus nicht weiter verarbeitet werden. Folge ist eine Laktatazidose. Die Pathophysiologie dabei ist komplex: Durch den Blutdruckabfall im Schock kommt es zur Ausschüttung von Katecholaminen mit resultierendem Herzfrequenz-Anstieg und Verengung der Arteriolen und venösen Kapazitätsgefäße. Dadurch kann anfangs der Blutdruck noch kurzfristig aufrechterhalten werden und normale Werte aufweisen. Durch die unterschiedliche Verteilung von alpha und beta-Rezeptoren erfolgt dann jedoch die Zentralisation. Durch den O<sub>2</sub>-Mangel des peripheren Gewebes ist der aerobe Kohlenhydratabbau erschwert, es kommt zur anaeroben Glykolyse und folglich zur Anhäufung von Laktat. Dies führt zur metabolischen Azidose.<sup>37, 63, 178</sup>

Während anfangs ein kompensatorischer Einstrom von Interstitiums-Flüssigkeit in das Gefäßbett besteht, resultieren aus zunehmender Gewebehypoxie und Ansammlung saurer Metabolite transkapilläre Verluste von intravasaler Flüssigkeit und somit zu verstärktem Volumenmangel. Die präkapillären Gefäße reagieren aber im Vergleich zu den postkapillären Gefäßen noch empfindlicher auf die Azidose: deshalb kommt es bereits zu einer Atonie der präkapillären Gefäßabschnitte bei noch bestehender Konstriktion der postkapillären Teile. Folge daraus ist die lokale Abschließung von Blut, Verstärkung des Sludge-Phänomens der Erythrozyten und Ausbildung von Mikrothromben, die im Extremfall zu Verbrauchskoagulopathie führen kann.<sup>63</sup>

Da Laktat als Parameter für den Maßstab für Hypoxie und Belastung gilt, sind bei allen Patienten a priori die Werte durch die hypoxische Stoffwechsellage im kardiogenen Schock sowie durch die akute Belastung des Körpers erhöht. Bis zum ersten Tag an der ECMO verarbeiten beide Patientengruppen das neugebildete Laktat gleichmäßig, können jedoch das bereits vorhandene Laktat nicht verstoffwechseln. Deshalb sind sowohl bei überlebenden als auch bei versterbenden Patienten erhöhte Werte zu verzeichnen.

Ab diesem Zeitpunkt jedoch entwickeln sich die Spiegel in den beiden Patientengruppen unterschiedlich. Es gelingt den später Überlebenden durch die allmähliche Regeneration des Körpers und der Organe, das vorhandene Laktat zu verstoffwechseln und die Neubildung von Laktat wird weitgehend verhindert. Dahingegen schaffen es die später versterbenden Patienten nicht, oxidativ zu glykosilieren bzw. das vorhandene Laktat rapide abzubauen. Deshalb sind ab Tag 1 bis nach der Unterstützung durchgehend bei denjenigen Patienten, die später versterben, die Laktatwerte signifikant höher.

Es kann eine zu lange Hypoxie vor oder im Verlauf der Unterstützung eine dauerhafte respiratorische Insuffizienz zur Folge haben. Laktat kann dafür als Messparameter gelten.

Bei Beachtung, inwiefern der Laktatspiegel und damit indirekt das Outcome der Patienten, abhängig von Perfusion und metabolischer Situation, also von ECMO-Flow und pH-Wert, sind, ist festzuhalten, dass die Betreuung durch das intensivmedizinische Team keine Relevanz für die Höhe des Laktatspiegels und somit für das Versterben der Patienten hat. So wird der Fluss bei allen Patienten ähnlich hoch gehalten und somit die Perfusion bei allen Patienten ähnlich gut gewährleistet. Gleiches gilt für die pH-Werte, die das metabolische Milieu für die Laktat-Produktion liefern. So werden sowohl überlebende als auch versterbende Patienten während der Laufzeit am System gleich gut gepuffert, durch Infusionen wie Beatmung, sodass sich auch hier keine Unterschiede ergeben.

Dahingegen entwickeln sich die Laktatwerte kontrovers. Trotz optimaler Pufferung des pH-Wertes und suffizientem Flow steigen ab dem ersten Tag der Unterstützung die Laktat-Werte der später Versterbenden signifikant an.

Dass das Überleben nicht primär von der metabolischen Situation des Patienten abhängt, sondern eher auf die Laktatnettoproduktion zurückzuführen ist, zeigt auch die Tatsache, dass ab dem Ende der Unterstützung die pH-Werte der später Versterbenden zwar signifikant ansteigen, sich zu diesem Zeitpunkt jedoch keine höheren Sterbezahlen eruieren lassen.

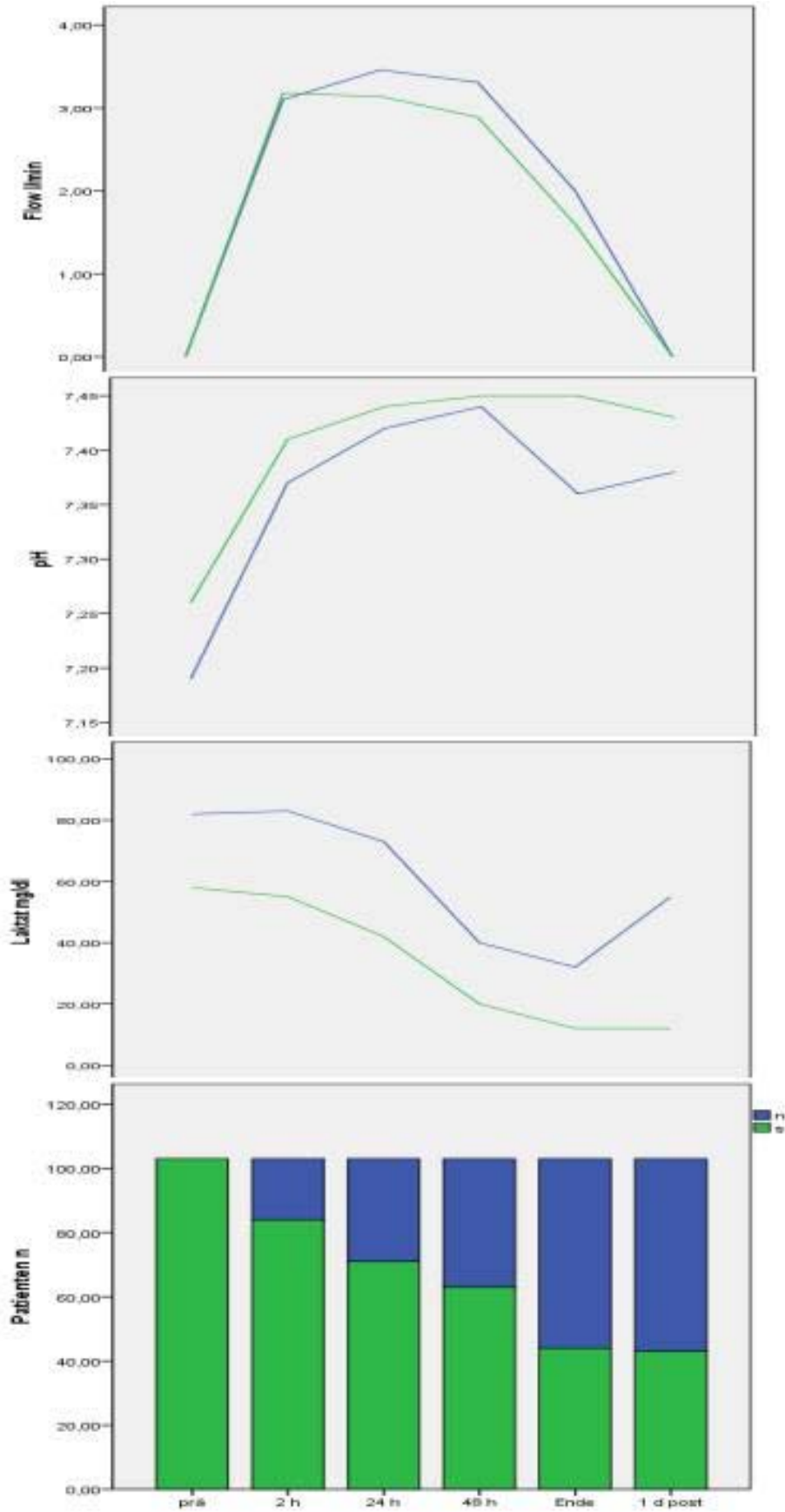


Abb. 36: Metabolismus an der ECMO

Somit zeigt sich das Überleben primär von der Höhe des Laktatspiegels abhängig, obwohl metabolische Pufferung und durch suffizienten Flow garantierte Perfusion keine wesentliche Unterscheidung zwischen lebend und versterbend zulassen.

Aufgrund des starken, signifikanten Anstiegs des Laktatspiegels ab den ersten 24 h der ECMO-Laufzeit zeigt sich eine Zunahme der Sterblichkeit. So steigt die Zahl der Versterbenden zum Zeitpunkt 24 h und bleibt dann bis zum Zeitpunkt des ECMO-Endes auf ähnlich hohem Niveau. Dies kann auch wieder als Zeichen gewertet werden, dass das Überleben direkt mit der Höhe des Laktatspiegels zusammenhängt.

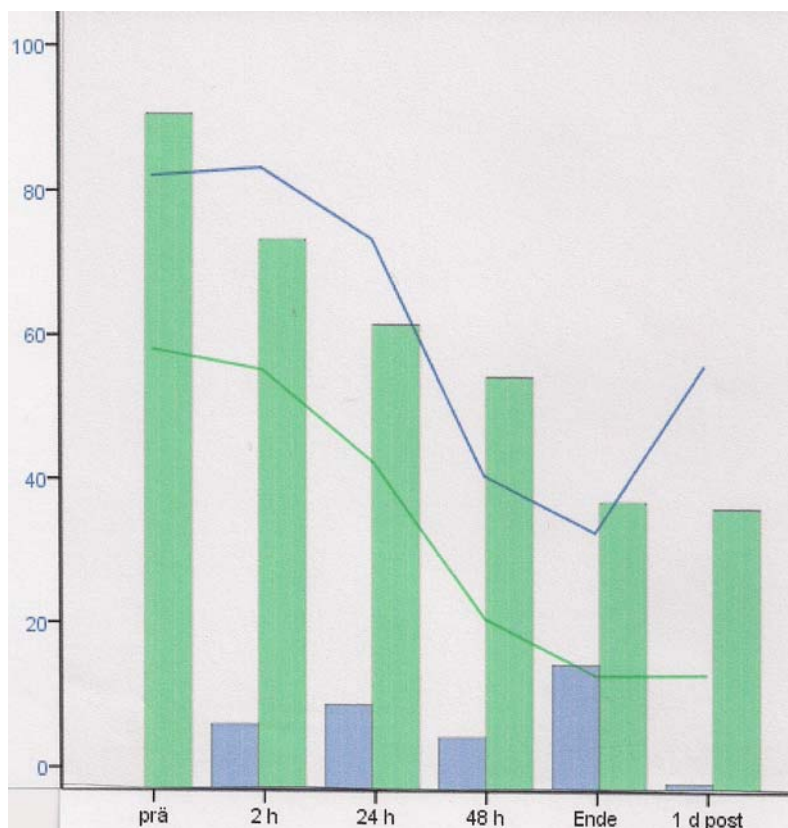


Abb. 37: Zusammenhang von Laktat und Überleben

Bei singulärer Betrachtung des pH-Wertes ist zu sehen, dass der pH-Wert außer zum Messzeitpunkt nach der Unterstützung kaum primäre Auswirkung auf das Überleben hat.

Dies zeigt auch die folgende Tabelle, bei der die Kurven der pH-Werte von Überlebenden und Versterbenden bis zu diesem Zeitpunkt ähnlich verlaufen, obwohl während dieser Zeit vermehrtes Versterben zu verzeichnen ist.



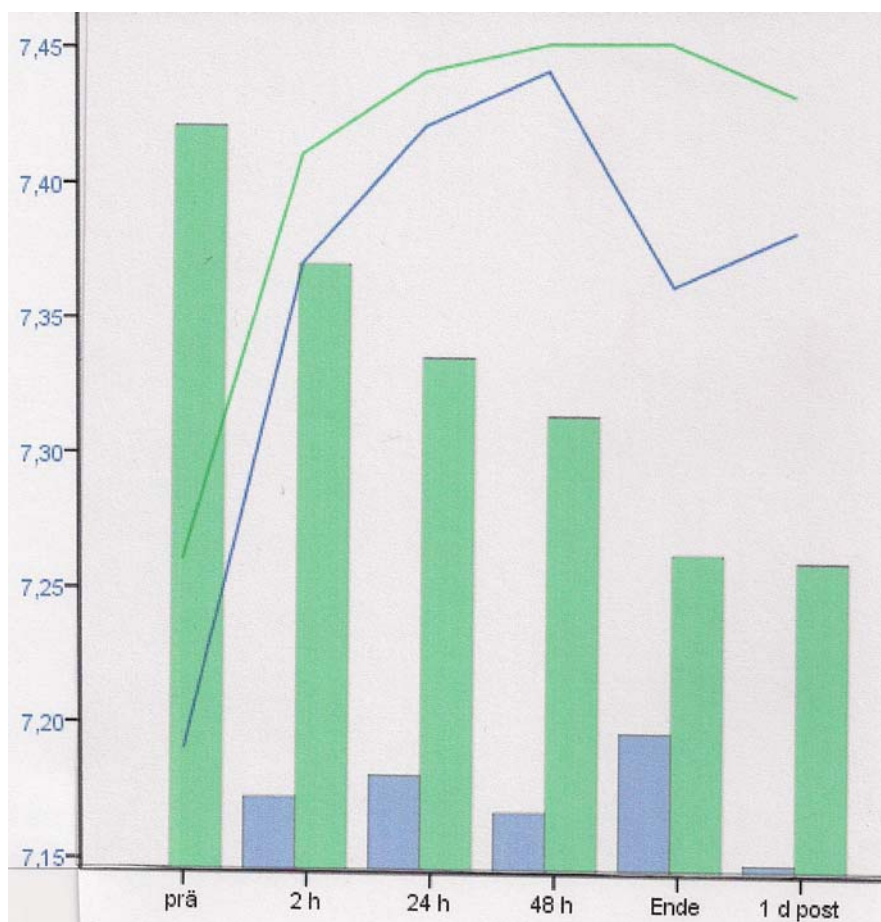


Abb. 38: Zusammenhang von pH-Wert und Überleben

Da jedoch ein Großteil der Patienten vor Beginn der ECMO azidotische Werte aufweisen, ist eine genauere Betrachtung indiziert, ab welchen pH-Werten ein höheres bzw. geringeres, späteres Versterben zu eruieren ist.

Dazu wurden drei Gruppen gebildet und die pH-Werte  $\leq 7,1$ ,  $7,1 < \text{pH-Wert} < 7,3$  und pH-Wert  $\geq 7,3$  im Bezug auf die Mortalität verglichen. Dabei zeigte sich ein pH-Wert  $\leq 7,1$  am statistisch validesten. (Accuracy 54 %, im Vergleich zu 45% bzw. 36,3%).

Dies zeigt sich auch bei numerischer Betrachtung des Mortalität in diesen drei Gruppen.

Dabei gilt, dass ein niedrigerer pH-Wert zu anfangs mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% den Patienten versterben lässt. Dabei liegt diese Patientengruppe mit  $\text{pH} \geq 7,3$  deutlich unter der Gesamtsterblichkeit aller Patienten mit 71,8%. Ebenso liegt ein mittlerer pH-Wert zwischen 7,1 und 7,3 mit 60,7% Mortalitätswahrscheinlichkeit noch unter dem Durchschnitt

aller Patienten. Ein pH-Wert von  $\leq 7,1$  hingegen indiziert eine Sterbewahrscheinlichkeit von 80% und liegt damit deutlich höher als der Durchschnitt.

Insgesamt gilt deshalb, dass mit Zunahme des prä-ECMO-erueibaren pH-Wertes und Abnahme der Azidose die Mortalitätswahrscheinlichkeit eines ECMO-Patienten deutlich abnimmt.

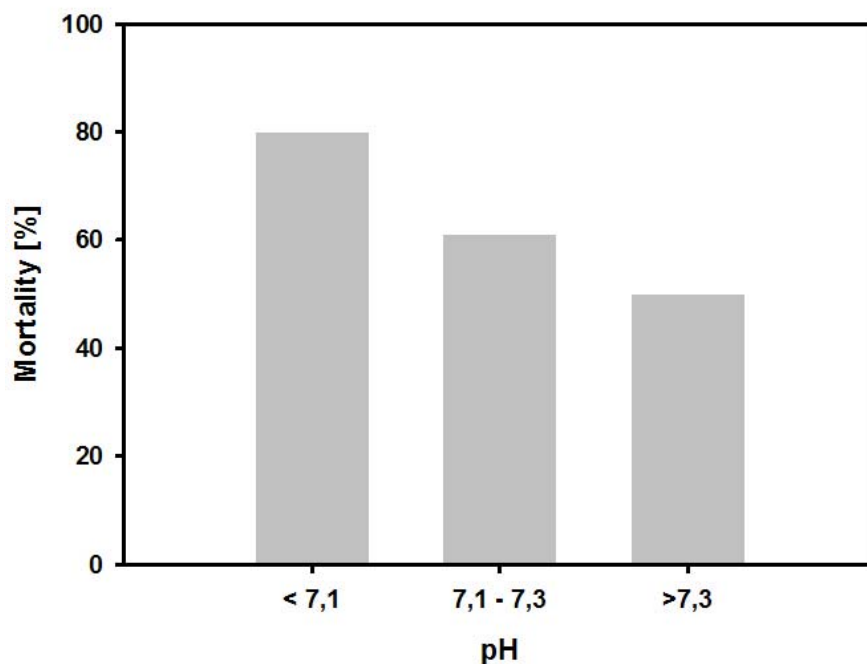


Abb. 39: Mortalität in Abhängigkeit des pH-Werts

#### 4.3.2. Druck

Der MAP gilt als zuverlässigster Wert für die Organdurchblutung und als Maßstab für die Aufrechterhaltung der Gewebsperfusion.

Zu Beginn und während der Unterstützung treten bei Überlebenden und Versterbende ähnliche Werte auf. So haben anfangs beide Gruppen mittlere Werte von 60-65 mmHg. Dann kommt es bei beiden Gruppen 2h nach Insertion zu einem Anstieg auf mittlere 70 mmHg; im weiteren Verlauf bis zur ECMO-Exsertion steigen die Werte nochmals im Mittel auf 75-80 mmHg.

Dieser Verlauf ist verständlich, da zu Beginn der MAP sehr niedrig ist, weil im kardiogenen Schock der Blutdruck nur durch Katecholamine aufrecht erhalten werden kann. Im weiteren

Verlauf erhöht dann der Pumpenfluss den mittleren, arteriellen Druck; so führt jede Steigerung bzw. die kontinuierliche Aufrechterhaltung des Flusses zu einer Steigerung des MAPs. Signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und Versterbenden entstehen erst am Ende der Unterstützung. So erscheint es offensichtlich, dass diejenigen Patienten, die später überleben und das Krankenhaus verlassen können, sich zum Ende der ECMO soweit kardial und kardiozirkulatorisch erholt haben, dass sie aus Eigenleistung den Blutdruck aufrechterhalten können, während der Druck bei den Versterbenden signifikant abfällt.

Neben des Flows des ECMO-Systems sind es v.a. die Katecholamine, die den Blutdruck aufrechterhalten. Dabei bedarf insbesondere die Dosierung der Katecholamine unter der ECMO einer feinen Abstimmung.

Vor ECMO-Beginn brauchen alle Patienten hohe Noradrenalin-Dosierungen, ohne die der Kreislauf nicht stabil gehalten werden könnte, da zu diesem Zeitpunkt noch keine extrakorporale Unterstützung vorhanden ist. Deshalb können nur die Effekte der Katecholamine die Herzfrequenz und den Blutdruck durch Engstellung der Gefäße auf akzeptablem Niveau zu halten. Während der Unterstützung übernimmt dann die Pumpe diese Aufgabe und sorgt für die Aufrechterhaltung des Kreislaufs – während Noradrenalin in beiden Gruppen gleichmäßig zurückgedreht werden kann.

Die Dosierung von Suprenin ist zu anfangs ähnlich der von Noradrenalin. Zusätzlich zu Noradrenalin ist Adrenalin dabei notwendig, vor Beginn der ECMO, zusätzlich zu manueller Reanimation, die Kreislaufparameter hochzuhalten. Bis zum 2. Tag während der ECMO sind auch hier keine Unterschiede erkennbar, da die Höhe von Adrenalin während der ECMO gleichmäßig in beiden Gruppen reduziert werden kann. Jedoch zu diesem Zeitpunkt werden signifikante Unterschiede deutlich. So benötigen die später Überlebenden zum Moment des ECMO-Ausbaus und einen Tag nach der Unterstützung signifikant weniger Adrenalin als diejenigen Patienten, die später versterben. Grund dafür scheint zu sein, dass die später Überlebenden sich während der Zeit an der ECMO so gut regenerieren, dass sie nach der Unterstützung ihren Kreislauf selbst so stabil halten können – die später versterbenden brechen hingegen mit dem Kreislauf ein und benötigen erhöhte Katecholamine.

Während also während der gesamten ECMO-Laufzeit keinerlei Unterschiede zu erkennen sind, ist feststellbar, dass zum Ende der Unterstützung diejenigen Patienten, die später

versterben, mit dem Blutdruck einbrechen und es trotz erhöhter Suprarenin-Gaben nicht schaffen, von selbst adäquates Perfusionsniveau zu erreichen.

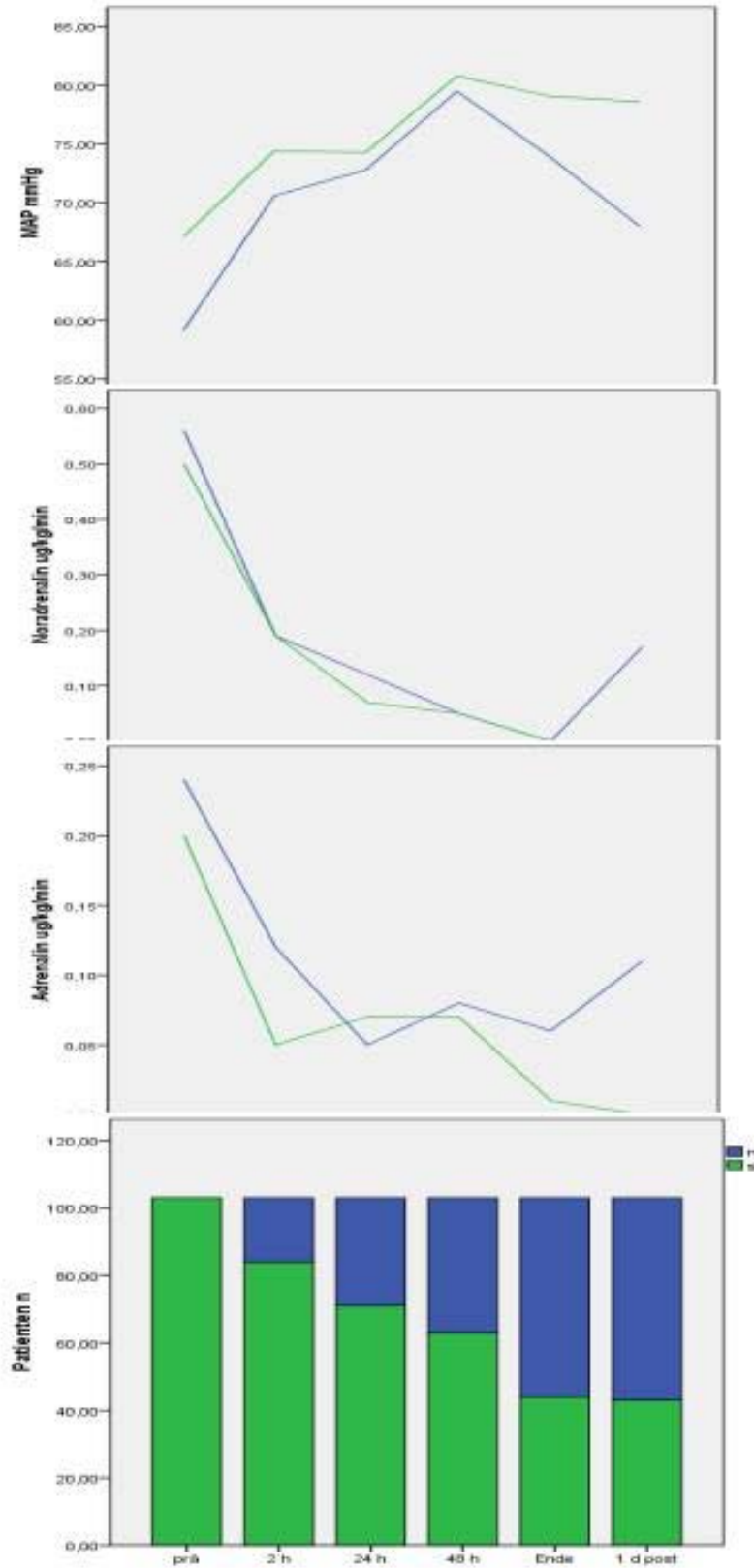


Abb. 40: *Perfusion und MAP an der ECMO*

### 4.3.3. Sauerstoffversorgung

Die Sauerstoffversorgung des Gewebes unter ECMO ist von zahlreichen Faktoren abhängig. So spielt die Beatmung durch das Sauerstoffangebot und die Beatmungsweise eine Rolle, ebenso wie das Vorhandensein von Erythrozyten zum O<sub>2</sub>-Übertrag im Körper. Als Maß dafür gilt der Hämoglobin-Wert. Dieser wird durch tägliche Laborkontrollen und Bluttransfusionen auf normalem bzw. hochnormalem Wert gehalten.

Als optimaler Parameter gilt der Horowitz-Quotient, der den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut in Relation zu dem angebotenen Sauerstoff setzt.

Er gilt dabei als Parameter für die Lungenfunktion und beschreibt das Schädigungsausmaß der Lunge.

Ziel ist dabei, eine Oxy-Hämoglobin-Sättigung nach Passage des Oxygenators von >95% zu erreichen. Unter 100% O<sub>2</sub>-Zufuhr sollte darüber hinaus ein pO<sub>2</sub> >300 mmHg erreicht werden.<sup>37</sup>

Die O<sub>2</sub>-Übertragungs-Kapazität wird außerdem durch den Blutfluss, die Hb-Konzentration, inlet Hb-Sättigung und den Oxygenator-Eigenschaften (Austauschfläche, Kontaktzeit) determiniert, sowie durch metabolische Parameter wie Körpertemperatur und pH-Wert.<sup>2, 37</sup>

Die gemischt-venöse Sättigung ist dabei direkt proportional zum O<sub>2</sub>-Übertrag ; sie sollte >65% sein.<sup>37</sup>

Weiterhin zeichnet sich ECMO durch die Installation einer lungenschonenden Ventilation aus. Dabei ist insgesamt FiO<sub>2</sub> von < 0,3-0,5 normal.

Zu Beginn weisen die Patientengruppen kaum Unterschiede auf. So haben beide vor Insertion der ECMO stark erhöhte Werte. Der Grund dafür ist, dass die vorhandene Lungenschädigung gerade apparent wurde und somit akut die Werte immens erhöht sind. Dann werden die Patienten an die ECMO angeschlossen, mit reduzierter, angepasster Beatmung behandelt und Oxygenierung über den Oxygenator gewährleistet. Deshalb ergeben sich im 2h-Wert die ersten signifikanten Unterschiede zwischen den Überlebenden und Versterbenden. Dabei regenerieren sich die später überlebenden Patienten deutlich schneller als die Patienten, die später versterben. Dies zeigt die schnelle Effektivität der ECMO die Lungenregeneration betreffend. Im weiteren Verlauf gleichen sich jedoch die Werte wieder an. Grund dafür ist die Kompensation des weiteren Lungenschadens durch die Beatmung, die Oxygenierung und die durch Infusionen beeinflussbaren Hb-Veränderungen. Deshalb sind zum Ende der Unterstützung auch keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Gruppen mehr erkennbar. Da in den meisten Fällen die kardiale Schädigung vorherrschend ist, ist die Problematik der

respiratorischen Insuffizienz zum Zeitpunkt des ECMO-Ausbaus zweitrangig. Scheint die kardiale Ursache überwunden, dass auf weitere extrakorporale Unterstützung verzichtet werden kann, kann die respiratorische Problematik durch weitere, fortgeführte Beatmung im Verlauf behoben werden.

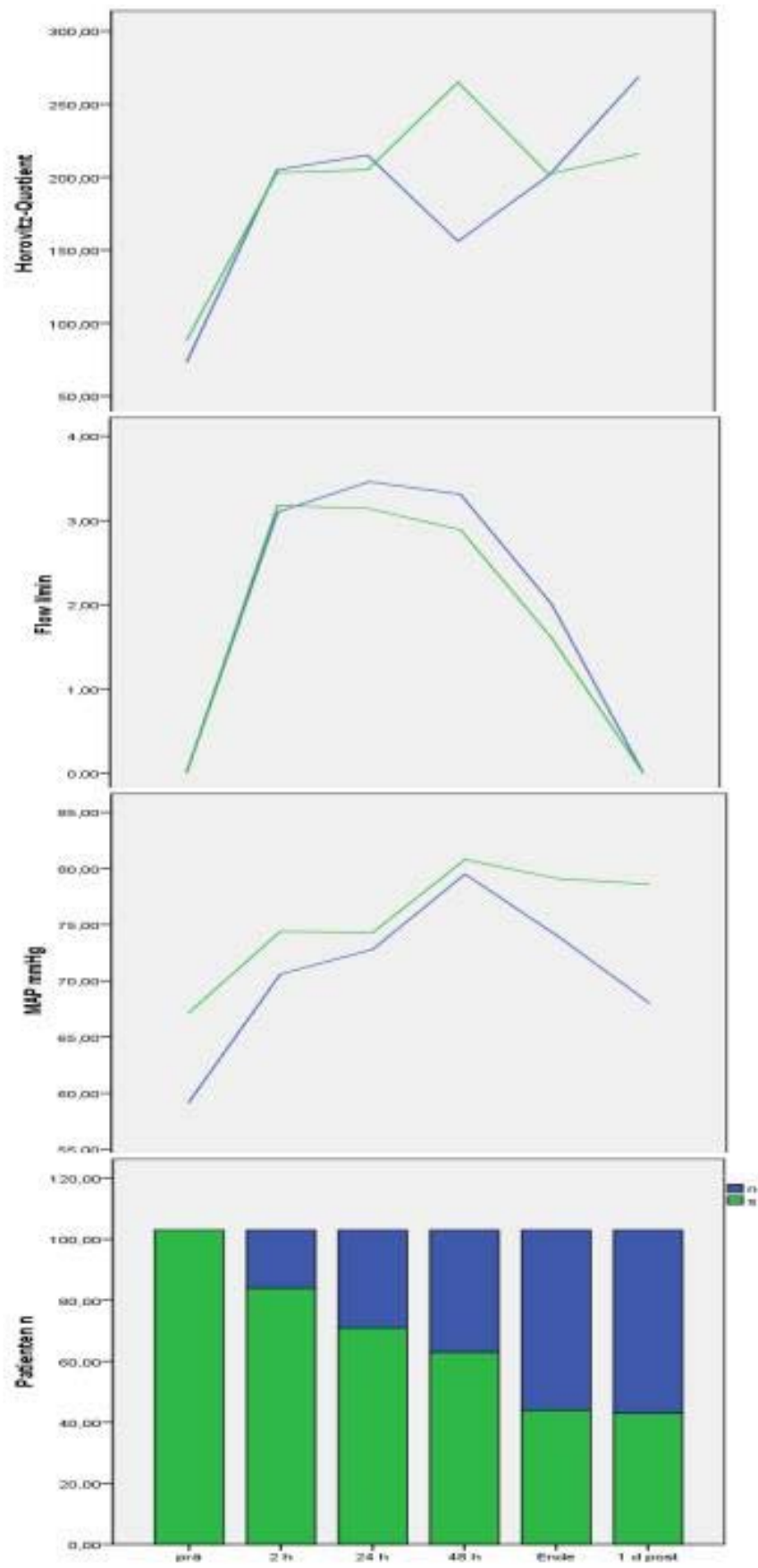


Abb. 41: Sauerstoffversorgung an der ECMO

#### 4.3.4. Leber

Die Leber gilt als Organ, das für den Stoffwechsel des Körpers absolut essentiell, jedoch auch stark funktionsabhängig von der Perfusion ist.

Dabei sind jeweils ein Parameter für die Enzymleistung, die Syntheseleistung und die Stoffwechselleistung beispielsweise ausgewählt.

Für die GOT ist dabei zu Beginn der ECMO eine nur mäßige Erhöhung erkennbar, im weiteren Verlauf steigt sie jedoch durch das weitgehend ungehinderte Fortschreiten der Krankheit und der Minderversorgung der Extremitäten durch die noch vorhandene Zentralisierung des Kreislaufs zu Beginn der ECMO an. Ab Tag 2 gehen jedoch die Werte wieder zurück; Grund dafür ist die sich langsam ausgleichende Versorgung des gesamten Körpers.

Der Quick-Wert gilt als repräsentativer Syntheseparameter der Leber; ebenso gilt er als empfindlicher Parameter, der das Gerinnungssystem beschreibt. Diese Überwachung des Koagulationssystems ist bei einer invasiven Unterstützung wie ECMO ebenso absolut notwendig, weil durch die systemische Heparinisierung das Gerinnungssystem komplett durcheinander gebracht wird.<sup>37</sup>

Generell ist der Quick-Wert dabei bei den Versterbenden niedriger. Dies kann daran liegen, dass diese Patienten häufiger an einer stärkeren Verbrauchskoagulopathie leiden.

Durch die Krankheit, den kardiogenen Schock, die mangelhafte Leberdurchblutung sowie starker Verbrauchskoagulopathie existieren zu Beginn bereits signifikante Unterschiede zwischen Versterbenden und Überlebenden. Gleiches ist zum Zeitpunkt 1d am System und nach Ausbau des Systems erkennbar.

Insgesamt wird jedoch der Quick-Wert unter denjenigen Patienten, deren Gerinnungssystem kontrolliert funktioniert, nicht wesentlich vom Normwert abweichend. Grund dafür ist, dass der Quick-Wert hauptsächlich das extrinsische Gerinnungssystem beobachtet und durch die systemische Heparinisierung nicht beeinflusst wird. Die niedrigen Werte bei den Verstorbenen können jedoch durch eine mangelnde Leberperfusion mit verminderter Syntheseleistung (Vit-K-abhängige Gerinnungsfaktoren) erklärt werden.



Bilirubin gilt als Parameter zur Einschätzung von Hämolyse durch Mikroangiopathie oder mechanische Beanspruchung sowie für Leber-, Blut- und Sauerstoffversorgung.

Zu Beginn der Unterstützung haben dabei beide Patientengruppen ähnliche Werte, wobei die Werte der Überlebenden schon zu Beginn noch niedriger als bei den Versterbenden liegen.

Zu diesem Zeitpunkt liegen die Werte noch im Normalbereich, weil noch keine vermehrte Hämolyse durch die Krankheit selbst oder das ECMO-System stattgefunden hat. Zum Zeitpunkt von 2h und 1 d nach Insertion findet dann Hämolyse bei allen Patienten statt, gleich, welches Outcome später eintritt. Jedoch trifft hierbei zu, dass die Blutzellen derjenigen Patienten, die später versterben, signifikant stärkere Hämolyse aufweisen und deshalb die Bilirubinspiegel signifikant stärker ansteigen. Ebenso wirkt sich zu diesem Zeitpunkt der Schockzustand der Leber nochmals nachteilig aus.

Zwei Tage am System und zum Ende der Unterstützung findet keine extreme Hämolyse mehr statt, die Leber regeneriert sich wieder aus dem Schockzustand, da sie durch die ECMO wieder gut perfundiert wird.

24 h nach Ende der Unterstützung unterscheiden sich die beiden Gruppen wieder signifikant voneinander. Während die Überlebenden ihren Kreislauf adäquat aufrechterhalten können, dass die Leber suffizient durchblutet werden kann, sowie durch die Vermeidung von Mikroangiopathien die Hämolyse so gering wie möglich halten und somit die Bilirubinspiegel niedrig halten, herrscht bei den später Versterbenden wieder eine Minderdurchblutung der Leber und Aufrechterhaltung des Kreislaufs durch Engstellung der Gefäße vor. Diese Mikroangiopathien führt zusätzlich zur Hämolyse und Anstieg des Bilirubin-Wertes.

Die Bewertung dieses Parameter alleine ist jedoch auch kritisch zu sehen, da eine Unterscheidung zwischen einem hämolysebedingtem Bilirubinanstieg und einem Anstieg des Gesamt-Bilirubins aufgrund einer Leberzellschädigung im Rahmen einer Minderdurchblutung oder eines Multiorganversagens nicht möglich ist. Hierzu wäre eine getrennte Erfassung von direktem und indirektem Bilirubin notwendig.

Allerdings ist festzustellen, dass in der vorliegenden Studie beide Faktoren für die Höhe des Bilirubin-Spiegels zusammenspielen müssen, weil im Vergleich mit anderen Leberwerten keine dermaßen starke Erhöhung allein auf Lebererkrankungen beruhend erklärbar sind.

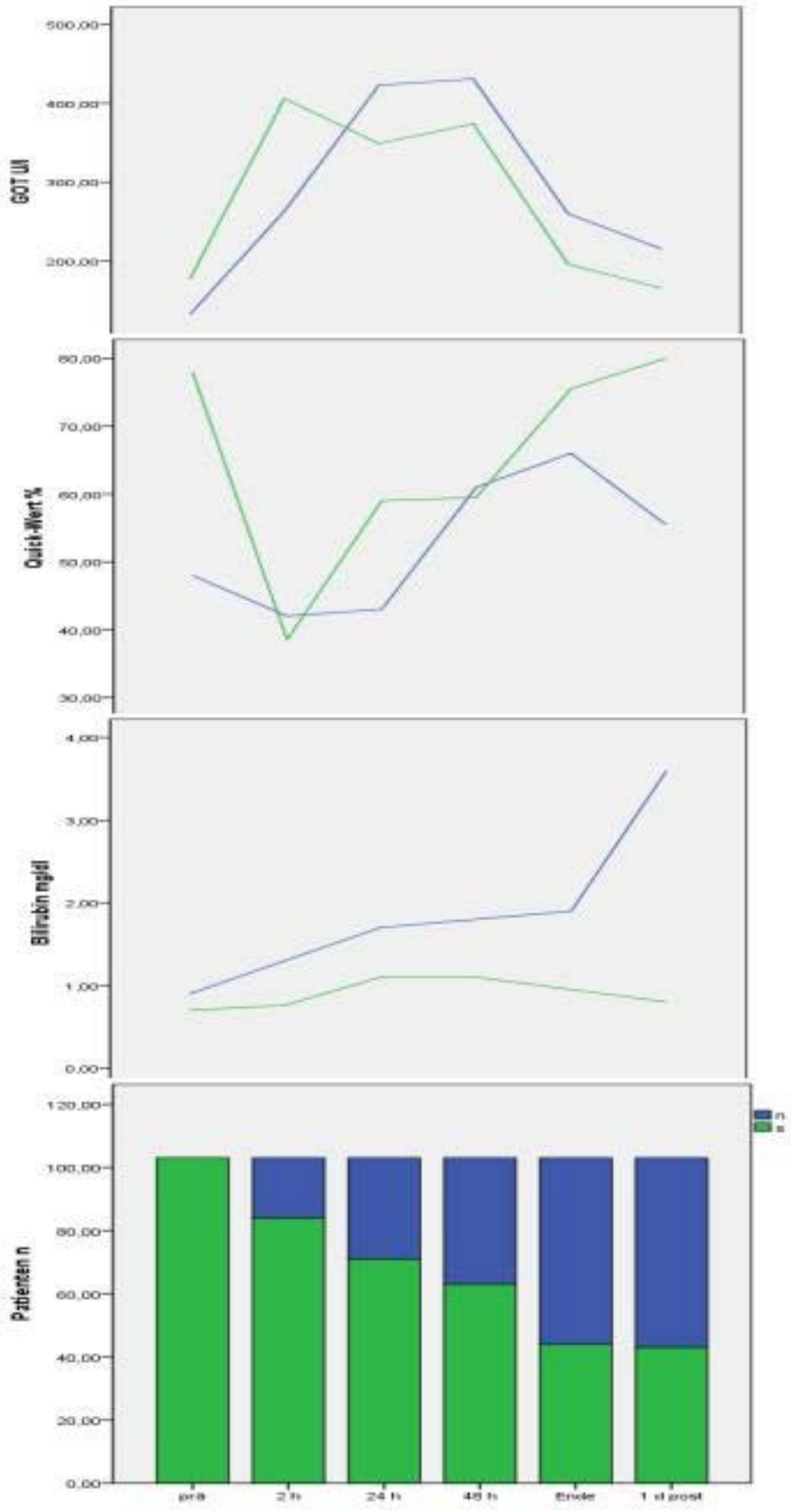


Abb. 42: Leberleistung an der ECMO

#### 4.3.5. Nierenwerte

Bei Kreislaufschwankungen und kardiogenem Schock sowie nicht pulsatilem Fluss sind die Nieren eines der ersten Organe, die mit Insuffizienz reagieren. Kreatinin und Harnstoff sind dabei Parameter, die eine Einschätzung der Nierenfunktion zulassen.

Zu Beginn der ECMO haben beide Patientengruppe gleichmäßig erhöhte Werte, da zu diesem Zeitpunkt der kardiogene Schock bzw. die Kreislaufinsuffizienz zwar bereits die Leistung der Niere beeinträchtigen, aber noch nicht insuffizient machen. Ab 2 h nach Insertion bis zum 2. Tag der Unterstützung erhöhen sich die Werte der später versterbenden Patienten signifikant. Grund dafür kann eine längere Zeitspanne sein, bis die Nieren wieder suffizient perfundiert werden können; u.U. zeigt es auch eine erhöhte Anfälligkeit der Körperorgane für pulsatile Schwankungen. Deshalb retiniert die Niere zunehmend ausscheidungspflichtige Stoffe; deshalb gelten die erhöhten Werte als Indikator für stärkeres Nierenversagen. Zum Ende der Unterstützung hin erholen sich die Werte kontinuierlich in beiden Gruppen.

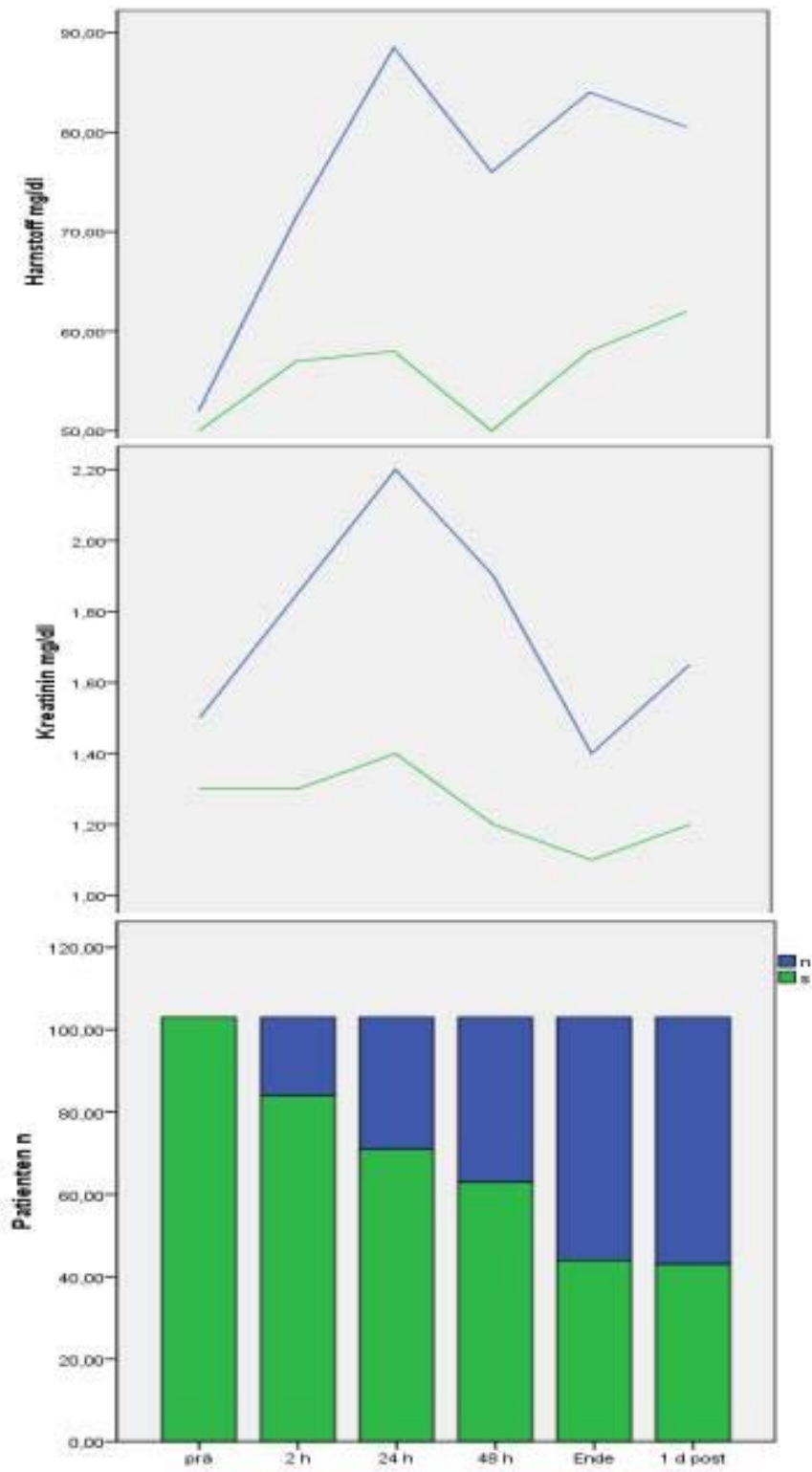


Abb. 43: Nierenwerte an der ECMO

#### 4.3.6. Weitere Werte

CRP als allgemeiner Entzündungswert ist bei allen Patienten primär gleichmäßig erhöht, wobei am ersten Tag an der ECMO der Wert nochmals deutlich ansteigt. Dabei ist kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu erkennen, da davon auszugehen ist, dass in den vorliegenden klinischen Situationen das C-reaktive Protein unspezifisch ansteigt.

Unter ECMO existieren v.a. 2 Manifestationsformen der Sepsis: ARDS und septischer Schock, der sich in hämodynamischen Veränderungen großer Bandbreite manifestiert, bei Erwachsenen v.a. als kombiniertes, ventrikuläres Versagen mit gesenkter Auswurfleistung.<sup>68</sup>

133

Am ECMO-System treten häufig Thrombozytopenien auf. Grund dafür sind Verbrauchskoagulopathien sowie Mikrozirkulationsstörungen im Schock. Ebenso führt die Minderversorgung des Gewebes zur Hypoxie und als Folge zur Laktatazidose. Die Azidose bewirkt zusätzlich die Erschlaffung der Arteriolen; die Venolen erschlaffen jedoch nicht, wodurch vermehrt Mikrothromben entstehen können.

Ist die Höhe der Thrombozyten in beiden Patientengruppen vor Beginn der ECMO noch normwertig, treten ab 2h nach Insertion bei allen Patienten Thrombozytopenien auf. Die Gründe dafür sind offensichtlich: Kommt es zuerst durch den kardiogenen Schock zur Verbrauchskoagulopathie, werden die Thrombozytopenien durch die korpuskulären Schädigungen am System noch verstärkt. V.a erhöhter Fluss vermehrt die Scherkräfte auf die korpuskulären Blutbestandteile und führt zur Clot-Formation, während Hypothermie dem gegenüber inhibierend auf die Thrombenbildung wirkt.

Am ersten Tag nach Systembeginn lassen sich dann signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten erkennen. So scheinen bei den später Versterbenden die Schädigungen durchs System bzw. die verstärkte Verbrauchskoagulopathie deutlich stärker auszufallen, was in signifikant erniedrigten Werten resultiert.

Ebenso kann dies für einen ausgeprägteren Blutverlust im Rahmen eines Multiorganversagens sprechen. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass ein Teil der Thrombozyten im Oxygenator zurückgehalten werden, v.a. bei oder nach langer EKZ. Gefahr dieser Thrombozytopenie ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten intrakranieller Blutungen.

Wie beim Quick-Wert sind auch bezüglich der PTT in beiden Gruppen stets erhöhte Werte zu verzeichnen. Dies liegt daran, dass die systemische Heparinisierung zusätzlich zur aufgrund des Grundleidens oft verminderten Koagulation die Werte nach oben steigen lässt. Da sämtliche Systemkomponenten mit kovalent gebundenem Heparin beschichtet sind, kommt es beim ersten Spülen auch immer zu einer erhöhten Auswaschung des Heparins mit Übertritt in den Patienten-Kreislauf. Dies macht eine engmaschige Überwachung der Gerinnung gerade in den ersten Minuten nach Anschluss unumgänglich. Folgende Werte gelten dabei als Zielbereich: ACT 180-200 s, Antithrombin III im patientenabhängigen Normbereich und Thrombozyten  $>100000/\text{ml}$ , da sonst die Gefahr einer Hirnblutung signifikant ansteigt.<sup>75, 81</sup>

Nach einem Tag am System kommt es dann, wenn sich der Organismus vollständig auf die komplette Heparinisierung eingestellt hat, zu signifikanten Unterschieden bezüglich der Höhe der PTT. Dabei steigen die Werte in der Gruppe der später versterbenden Patienten deutlich an. Im weiteren Verlauf an der ECMO haben die Patienten einigermaßen gleichmäßige Werte um 50 s. Nach Ausbau der ECMO, wenn die systemische Heparinisierung ausgeschlichen wird, haben die Versterbenden noch immer stärker mit ihrem Gerinnungssystem zu kämpfen und haben deshalb signifikant höhere PTT-Werte, die jedoch im Normalbereich liegen.

#### 4.4. Verwendete Kanülierungen

Bei Betrachtung der Kanülierungstechnik ergeben sich keine Unterschiede unter den verschiedenen Techniken bezüglich des Outcomes. Dies liegt daran, dass beide Techniken sowohl Vorteile als auch Nachteile aufweisen.

Die Wichtigkeit der richtigen Kanülierung ist nicht von der Hand zu weisen. So determiniert der Blutfluss-Widerstand der venösen Kanüle die Höhe des totalen Blutflusses und der Förderdruck ist abhängig vom Widerstand des Blut-Rückstroms.

Prinzipiell gilt jedoch immer, eine Kanülierung möglichst einfach und nur minimale Chirurgie erfordernd durchzuführen, um das Blutungsrisiko zu reduzieren und die ECMO schnellstmöglich im Patienten zu installieren und eine suffiziente Kreislaufunterstützung zu garantieren. Deshalb wird in den häufigsten Fällen bei nicht vorab-kardiotomierten Patienten eine perkutane Kanülierungstechnik verwendet (92,2 % perkutane Kanülierung, 7,8% chirurgisch-offen kanüliert).

## 4.5. Auftretende Komplikationen

Das Auftreten von Komplikationen während einer ECMO ist – trotz vieler Sicherheitsvorkehrungen und Überwachungen- relativ häufig.

Während bei den meisten Komplikationen keine spezielle Prävalenz bei Überlebenden und Versterbenden auffällt, zeigt die Statistik bezüglich der Beinischämie mit einem Wahrscheinlichkeits-p von 0,008, dass tendenziell diejenigen Patienten, die später überleben, häufiger eine Extremitätenischämie erlitten. Dies könnte möglicherweise daran liegen, dass diese Patienten, die eine Beinminderversorgung mit Blut haben, im größten Teil der Fälle perkutan in dieser Extremität arteriell kanüliert wurden, ohne dass ein Reperfusionskatheter eingelegt wurde. Die perkutane Kanülierung zeugt aber auch gleichzeitig davon, dass die Patienten relativ schnell, ohne vorausgegangene Kardiotomie ans ECMO-System genommen werden konnten und die Kreislauffunktion wiederhergestellt werden konnte, bevor stärkeres Organversagen auftrat. Dabei wurde die Möglichkeit einer Beinischämie zugunsten der Versorgung zentralerer Organe in Kauf genommen.

Dieser Unterschied könnte bei etwas größerem Patientenkollektiv nicht nur tendenziell, sondern auch statistisch signifikant werden. Als signifikant gilt jedoch der Unterschied zwischen überlebenden und versterbenden Patienten bezüglich des Auftretens einer Heparin-induzierten-Thrombozytopenie Typ II (HIT II) . Hier ist feststellbar, dass später Überlebende viel häufiger eine HIT II entwickeln, als die Patienten, die verstarben (10,3% versus 0%).

Die Ursache für eine HIT II liegt in einer Antikörperbildung gegen Heparin-Protein-Komplexe. Als potentester Faktor wird dabei der Komplex aus Heparin und dem Plättchenfaktor 4 betrachtet. Der Plättchenfaktor 4 wird dabei physiologischerweise primär aus den Thrombozyten freigesetzt.<sup>63</sup> Genau dagegen entwickeln sich auf dem medikamentösen Proteinkomplex Antigene, gegen die einige Patienten Antikörper entwickeln können. Nach der Antigen-Antikörper-Bindung führt dies zur Vernetzung der Thrombozyten über ihren Fc-Rezeptor-Anteil. Dies aktiviert die Thrombozyten auch gleichzeitig. Folge dieser Vernetzung und Aktivierung ist die Bildung von Thromben im venösen und arteriellen System. In sehr seltenen Fällen kann es durch Overload auch zur Inaktivierung der Gerinnung kommen, was wiederum zu Blutungen führen kann.

Das Auftreten einer HIT Typ II ist u.a. abhängig von der Dauer der Heparinisierung, unter fünf Tagen tritt sie seltener auf. Ab einer Dauer von 5 Tagen jedoch liegt die Häufigkeit des Auftretens zwischen 0,5 und 5 %. Außerdem wirkt eine hohe Dosis als zuträglich für ihr Auftreten. Ebenso weisen einige Studien auf ein höheres Risiko bei weiblichen Patienten auf.

Eine HIT kann mit konventionellen laborchemischen Testungen nicht bestätigt werden. Dazu sollte zuerst ein ELISA-Schnelltest durchgeführt werden, ebenso wie Tests zum Nachweis einer heparininduzierten Serotonin-Ausschüttung aus den Thrombozyten. Dieser Test bedarf jedoch immer einer Bestätigung. Hierzu wird in der Regel ein funktioneller Test, der Heparininduzierte Plättchenaggregationsassay (HIPAA) verwendet.

Zur klinischen Feststellung einer HIT II wurden verschiedene Scores entwickelt, generell gilt aber jedes Absinken der Thrombozytenzahl an zwei aufeinanderfolgenden Tagen um 20% des Tagesausgangswerts als verdächtig und interventionspflichtig. In der Herz-Lungenmaschine lassen sich manchmal für die HIT II typische "white-clots" beobachten.

Zur Therapie ist es absolut unerlässlich, dass Heparin bereits beim ersten Verdacht auf HIT Typ II sofort abgesetzt werden muss, um potentiell lebensbedrohliche Komplikationen wie venöse und arterielle Thrombosen, Lungenembolien und Infarkte zu unterbinden.

Um die Antikoagulation aufgrund des laufenden ECMO-Systems weiter zu gewährleisten, muss deshalb sofort auch andere Gerinnungshemmer umgestellt werden. Das hepatisch eliminierte Argatroban ist dabei Mittel der Wahl und hat neben der für Antikoagulantien typischen, erhöhten Blutungsneigung keine relevanten Nebenwirkungen.

Alternativen sind Hirudin (Lepirudin), das in sehr seltenen Fällen sogar tödliche anaphylaktische Reaktionen hervorrufen kann.

Weitere Möglichkeit ist das Heparinoid Danaparoid, das eine ähnliche Struktur wie Heparin besitzt. Deshalb muss hier zuerst die Gefahr einer Kreuzreaktion laborchemisch untersucht werden. Die Kontrolle der Bestimmung eines Gerinnungsfaktors, den das Medikament hemmt, ist unerlässlich.

Antikoagulanzen aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten sind in den ersten beiden Wochen sogar kontraindiziert, weil es die prokoagulatorische Phase paradoxerweise verstärken kann und als Nebenwirkung nekrotische Störungen auftreten können.

Da nach alleinigem Absetzen von Heparin noch immer mit Thrombenbildung in 50 % aller Fälle zu rechnen ist, ist eine Nachbehandlung mit anderen Antikoagulanzen absolut nötig. Bei Patienten an der ECMO werden hier zwei Dinge gleichzeitig erledigt: Die Aufrechterhaltung der für die ECMO notwendigen Antikoagulation ebenso wie die Verhinderung der HIT-II-induzierten Thrombenbildung.

Dies ist essentiell notwendig, denn die Letalität einer HIT Typ II in Verbindung mit dem Auftreten von thrombotischen Komplikationen beträgt rund 30 %.

Im gesamten Patientenkollektiv der vorliegenden Studie bekamen 2,9% der Patienten eine HIT Typ II. Damit liegt die Prozentangabe ungefähr im Mittelwert vieler Studien, wenn man



beachtet, dass die Patienten an ECMO häufig länger als fünf Tage vollheparinisiert werden müssen, um ECMO-System-Komplikationen vorzubeugen. Erstaunlicherweise ist dabei feststellbar, dass keiner der HIT II-Patienten verstarb, sondern alle überlebten. Innerhalb der Gruppe der Überlebenden gilt dabei das Auftreten einer HIT II als vierthäufigste Komplikation. Die Gründe für ein Überleben gerade dieser Patienten erscheinen primär paradox. Keineswegs abwegig erscheint jedoch der Grund, warum diese Patienten häufiger an HIT II erkranken, als diejenigen, die später versterben. Überlebende Patienten verbringen generell eine etwas längere Zeitdauer am System als die Gruppe der Versterbenden. Deshalb müssen gerade diese Patienten über die Zeitdauer von 5 Tagen hinaus oft vollheparinisiert werden, um System-Komplikationen zu verhindern. Diese längere Zeitdauer wirkt sich zwar positiv auf das Überleben aus, fördert jedoch auch das Auftreten einer HIT II.

Entwickeln die Patienten anschließend eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie, kann dies auch als Zeichen gewertet werden, dass der Organismus nicht passiv durch die ECMO aufrecht erhalten wird, sondern versucht, trotz einer solch invasiven Behandlung wie der ECMO und manipulativer Beeinflussung des Gerinnungssystems, eine physiologische Gerinnungslage aufrechtzuerhalten.

Sind die Patienten dann noch längere Zeit an ECMO kann langsam auf eine andere, systemische Gerinnung umgestellt werden; mit diesem Wechsel muss der Organismus jedoch nicht alleine zurecht kommen, sondern wird – neben dieser Belastung- durch die ECMO weiterhin kreislauf-entlastet.

Erschienen die Gründe für Überleben bei HIT II zuerst paradox, lässt sich also bei genauerer Betrachtung feststellen, dass das Auftreten von HIT II sehr gut mit dem Überleben vereinbar sein kann.<sup>63, 83, 89, 167</sup>

#### 4.6. Zu verzeichnende Todesursachen

Der Grund für die häufigste Todesursache, das Multiorganversagen, liegt auf der Hand: Der Schock zu Beginn der Unterstützung ebenso wie die Insuffizienz der Kreislaufzirkulation während und nach ECMO stellen die Basis dafür.

Der Low-Cardio-Output-Syndrom als Todesursache beruht hingegen auf der kardialen Insuffizienz selbst, weil sich der schwere Herzschaden nicht erholt oder überhaupt nicht reversibel ist.

Zerebrale Schäden basieren auf der Minderdurchblutung während des kardiogenen Schocks. Dabei kann es sein, dass eine bereits bestehende zerebrale Schädigung zu ECMO-Beginn nicht erkannt war, bzw. während der ECMO eine Thrombenbildung zu ischämischem Insult führt oder Hirnblutungen durch die systemische Heparinsierung auftreten.

Septische Zustände als Todesursache sind an der ECMO ebenso möglich. Dabei prädiziert die Grunderkrankung für die Infektanfälligkeit des Organismus und lässt durch die vielen Eintrittspforten Erreger leichter eindringen.

Die respiratorische Insuffizienz beruht auf der zu starken Lungenschädigung oder auf der zu aggressiven und zu langen Beatmungstherapie.

## 5. Literaturdiskussion

### 5.1. Fallzahlen der ELSO

In der Neonatologie und Pädiatrie längst anerkanntes Unterstützungssystem kämpft ECMO bei der Behandlung Erwachsener noch immer um seine Rechtfertigung. Die aktuellen Zahlen der ELSO bestätigen genau dies. Erhielten 2010 knapp 30000 neonatologische Patienten ein ECMO-System, waren es im Vergleich dazu lediglich ca. 3500 erwachsene Patienten.<sup>35,37</sup>

	Gesamt	Entwöhnbar	Entlassung aus Krankenhaus
<b>Neugeborene</b>			
Respiratorsich	23558	19964 (85%)	17720 (75%)
Kardial	3909	2338 (60%)	1515 (39%)
E-CPR	537	340 (63%)	203 (38%)
<b>Kinder</b>			
Respiratorsich	4376	2831 (65%)	2431 (56%)
Kardial	4776	2995 (63%)	2250 (47%)
E-CPR	1003	528 (53%)	387 (39%)
<b>Erwachsene</b>			
Respiratorsich	1860	1140 (61%)	968 (52%)
Kardial	1131	541 (48%)	379 (34%)
E-CPR	408	147 (36%)	109 (27%)
<b>Gesamt</b>	<b>41558</b>	<b>30824 (74%)</b>	<b>25962 (62%)</b>

Abb. 44: ELSO-Fallzahlen

## 5.2. Einsatz der ECMO

Trotz allem ist ECMO das Unterstützungssystem, das bei kardialer Indikation am häufigsten verwendet wird, erst weit dahinter rangieren andere pulsatile ventrikuläre Unterstützungssysteme. Die Gründe dafür liegen auf der Hand: Schnelle Insertionsgeschwindigkeit und die synchron mögliche Übernahme von respiratorischer und hämodynamischer Funktion stehen im Kontrast zu einer relativ limitierten Therapiedauer.

Die ELSO hält den a-v ECMO-Einsatz immer bei hohem Mortalitätsrisiko und gleichzeitiger Notwendigkeit von zwei oder mehr kontinuierlicher Infusion inotropisch und vasopressorisch wirksamer Medikamente bei kardiogenem oder septischem Schock für indiziert. Die Überlebensrate gilt dabei als vom Patientenkollektiv, dem Behandlungsprotokoll und der Indikationsstellung abhängig.<sup>5, 35, 36, 81</sup>

Als sehr einfaches, ubiquitär schnell einsetzbares und transportables System kann es Herz- und Lungenfunktion übernehmen. Die dabei eintretende Notwendigkeit, die Blutgerinnung großteils aufzuheben, ist dabei unerlässlich. Technische Problematik mit korpuskulärer Schädigung der Blutbestandteile und Plasmaleckage ist mit erhöhter Inflammationsgefahr verbunden. Fehlende Mobilisierungsmöglichkeiten und metabolische Veränderungen sind außerdem nachteilig.<sup>151, 166</sup>

Veno-venöse Systeme zur isolierten Lungenunterstützung bedürfen keines arteriellen Zugang; ein pulsatiler pulmonaler und systemischer Blutfluss verhindert Hyperoxie und ein stunned Myokard ebenso wie systemische Embolien, da die kardiale Funktion weitgehend nativ gestellt wird. Mit vv-Unterstützung kann allerdings keine keine kardiale Hilfe unternommen werden. Ebenso gilt bei venöser Kanülierung die venöse Kannülengröße als determinierender Faktor für die Leistung. Folglich ist auch nur eine limitierte systemisch O<sub>2</sub>-Sättigung erreichbar. Durch den Bedarf von erhöhter mechanischer Ventilation ist am System keine absolute Lungen-Regeneration möglich.<sup>2</sup>

Voraussetzung für die Insertion ist die potenzielle Reversibilität der zugrundeliegenden Pathologie und/oder die Eignung für eine eventuelle Herztransplantation. Es ist von großer Bedeutung, zum

richtigen Zeitpunkt die Entscheidung für den Einsatz der ECMO zur notfallmäßigen mechanischen Kreislaufunterstützung zu treffen. Zur Anwendung kommt diese

Therapieoption nur bei medikamentös nicht beherrschbaren Kreislaufsituationen, da aufgrund der Invasivität die Komplikationsrate hoch ist. Trotzdem ist die frühzeitige Entscheidung für die ECMO ein zentraler Faktor für das Patientenüberleben, um sekundären, schockbedingten Organschäden vorzubeugen.<sup>35, 80</sup>

### 5.2.1. ECMO bei kardial operativ bedingten Fragestellungen

Eine ECMO aus kardialen Gründen beruht bei Kindern und Erwachsenen meist auf unterschiedlichen Indikationen. Spielt bei Kindern das profunde Herzversagen basierend auf kongenitalen Anomalien die Hauptrolle, sind bei Erwachsenen kardiogener Schock, post-Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Myokarditis oder Weaning-Schwierigkeiten von der Herz-Lungen-Maschine nach vorausgegangener Kardiotomie vorrangig.

E-CPR stellt eine Sonderform der v-a-ECMO dar, die die Indikation auf unmittelbaren Einsatz zur Unterstützung laufender Reanimationsmaßnahmen ausweiten.<sup>5</sup>

ECMO gilt heute als anerkannte Behandlungsoption bei vielen Erkrankungen des kardialen, kardiozirkulatorischen und pulmonalen Organsystems.

Trotz vielseitig verbesserter Operationstechniken im Bereich der Herzchirurgie und exzellenter intraoperativer Myokardprotektion können jedoch ca. 3 % der Patienten aufgrund von postoperativer myokardialer Pumpschwäche (Low Cardio Output Syndrom) nicht von der Herz-Lungen-Maschine entwöhnt werden. Gründe dafür sind prolongierte Ischämiezeiten während der Insertion, Reperfusionsschäden, Dysfunktion nach Einleitung der Kardioplegie oder Aktivierung der Gerinnungskaskade und des Immunsystems aufgrund vorbestehender Krankheiten. Durch die Insertion einer IABP gelingt es jedoch bei einem Großteil dieser Patienten, einen Abgang vom Kardiopulmonalen Bypass zu erreichen.

Bei ca. 0,5-1 % der Prozenten bleibt aber eine therapie-refraktäre akute Herzinsuffizienz bestehen, die eine weitere kreislaufzirkulatorische Unterstützung wie ECMO indiziert.<sup>80, 94, 98,1531</sup> Ziel ist es hierbei v.a. eine „Bridge-Funktion“ zu übernehmen: Als Bridge-to-recovery, als Bridge-to-decision, als Bridge-to-device oder als Bridge-to-transplant.

Neben ECMO als assistierte Kreislaufunterstützung existieren noch einige weitere Devices. Venö-arterielle ECMO wird hierbei nicht als kurative Unterstützung oder als End-Lösung betrachtet, sondern gilt als eine unterstützende Behandlung, bis sich Herz- und/oder Lungenfunktion wieder regeneriert haben. ECMO bietet unterdessen eine Zeitspanne zur

Entlastung und Regeneration des geschädigten Myokards, indem Fluss und Druck im Kreislaufsystem aufrechterhalten werden und somit eine adäquate Organperfusion im Körper gewährleistet werden kann. Eine lungenschonende Beatmung kann auf Basis einer v-a-ECMO ebenfalls gefahren werden.<sup>80, 103, 106, 109, 118, 122, 158</sup>

### 5.2.2. ECMO-Einsatz bei Patienten ohne vorausgegangene Kardiotomie

Neben dieser relativ gut in der Fachwelt akzeptierten Implantationsindikation von ECMO bei postoperativem Herzversagen kann jedoch ECMO auch als Unterstützungssystem bei akutem Herz-Kreislaufversagen verwendet werden; eine Implantation zur Verbesserung und Unterstützung einer Reanimation ist dabei ebenso gängig (E-CPR).<sup>47, 80, 131, 151</sup>

Ebenso ist eine Unterstützung bei akutem Lungenversagen möglich, hierbei kommt jedoch meist eine veno-venöse ECMO zum Einsatz, wenn das native Herz gut funktioniert. Unter dieser Therapie-Option kann neben einer lungenprotektiven Beatmung (mit evtl. permissiver Hyperkapnie) ein positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), assistierte Spontanatmung, Lagerungstherapie, inhalative Vasodilatoren, restriktive Flüssigkeitstherapie, Antibiotikatherapie und Kortisongabe in Stressdosen zur Besserung beitragen.

### 5.2.3. ECMO bei isoliertem Lungenversagen

Als beispielhaft für eine Studie, die sich aktuell mit dem Einsatz von ECMO (v-v-System) bei isoliertem, schwerem, aber potentiell reversiblen Lungenversagen beschäftigte, gilt die CESAR-Studie. Dies stellt eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte, britische Studie dar, deren Ziel es war, die Effektivität-Kosten-Nutzen-Relation von konventionellen Ventilationsunterstützungen und ECMO bei adultem ARDS zu vergleichen. Dabei wurden jeweils 90 Patienten in eine der beiden Gruppen randomisiert, die folgende Eingangsvoraussetzungen erfüllten: Ein Alter zwischen 18 und 65 Jahren, die Diagnose ARDS mit einem LIS  $\geq 3,0$  und einer Hyperkapnie mit einem pH  $< 7,2$ . Während in der konventionell behandelten Gruppe 52,9% verstarben oder nach sechs Monaten schwer behindert waren, waren es in der ECMO-Gruppe dementsprechend nur 36,7%.

Die mittleren Kosten für eine ECMO-Unterstützung beliefen sich dabei auf 73979 englische Pfund, während die konventionelle Behandlung nur auf 33435 englische Pfund kam. Da aber die überlebenden Patienten ihre Lebensqualität im Anschluss deutlich höher beurteilten als die Patienten der konventionellen Ventilationsbehandlung (10,75 versus 7,31 Punkte),

belaufen sich die Kosten für ECMO bezogen auf ein Quality-of-life-year (QALY) nur auf 19252 englische Pfund.

Aufgrund dieser Beobachtung steht fest, dass sich ECMO bezüglich der folgenden Lebensqualitätsoptimierung bei reinem Lungenversagen zur Therapie der ersten Wahl etabliert hat und möglichst vielen Patienten bei Nicht-Besserung durch konventionelle Ventilationsunterstützung die Insertion einer ECMO durch Transport zu einem ECMO-Zentrum ermöglicht werden soll.<sup>2, 12, 29, 48, 59, 91, 101, 112, 132, 123, 132, 134, 176</sup>

Eine Vergleichsgruppe im selben Studienzeitraum war bei dieser Studie nicht gegeben, da sich die Forschung auf den Einsatz der v-v-ECMO beschränkte.

### 5.3. ECMO während Reanimation / E-CPR

E-CPR stellt eine Sonderform der v-a-ECMO dar, die die Indikation der ECMO auf den unmittelbaren Einsatz zur Unterstützung laufender Reanimationsmaßnahmen ausweitet.<sup>147</sup>

Hierbei ist jedoch primär die Definition von Reanimation bedeutsam. Unglücklicherweise lassen sich in der Literatur jedoch keine harten Kriterien finden, ab wann ein Patient als reanimiert gilt. Einen Hinweis darauf geben die temporär neu erscheinenden Reanimations-Guidelines.

Als reanimationspflichtige Patienten gelten dabei Patienten mit absolutem Herz-Kreislaufstillstand oder an Arrest grenzender Bradykardie in nicht-ansprechbaren und (kaum) erweckbaren Patienten bei möglicherweise bestehender Apnoe. Als reanimationspflichtige Herzrhythmen gelten dabei die defibrillierbaren Rhythmen des Kammerflimmerns und der pulslosen ventrikulären Tachykardie und der nicht zu schockenden Asystolie und der pulslosen elektrischen Aktivität.

Herz-Kreislaufstillstand auf Basis von Traumata hat dabei eine hohe Mortalität; Gesamt-Überleben liegt hier mehreren Studien zufolge bei 5,6% (Spannweite 0-17%). Neurologisches Outcome ist dabei relativ schlecht. Nach Trauma gilt ein zu reanimierender Patient als nicht-ansprechbare, nicht erweckbare Person mit Apnoe und Pulslosigkeit.<sup>40</sup>

An den Stillstand sofortig anschließende Maßnahmen wie hoch-qualitative Brustkompression mit minimalen Unterbrechungen, Airway-Management und Ventilation, venöser Zugang und Zufuhr von Katecholaminen haben immense Auswirkungen auf das Überleben und die anschließende Lebensqualität.

Während der Einfluss und die Effektivität von Thorax-Kompression und Defibrillation für das Überleben absolut belegt sind, ist weder der Einsatz von Reanimationsmedikamenten und erweitertem Airway-Management belegt.

Der Gebrauch von Adrenalin erhöht lediglich die Rückkehr spontaner Zirkulation und das Kurzzeitüberleben; bis dato gibt es keine prospektiven Studien bezüglich des Langzeitüberlebens.

Um das primäre Ziel der Wiederherstellung des Blutflusses zu den Vitalorganen oder sogar der Herstellung von spontaner, suffizienter Zirkulation jedoch zu gewährleisten, werden Vasopressoren trotz eines Datenmangels weiterhin eingesetzt, um die zerebrale und koronare Perfusion zu maximieren.

Adrenalin gilt hierbei als Parade-Reanimationsmedikament. Die alpha-adrenergen, vasokonstriktiven Effekte bewirken erhöhte Koronar und Zerebralperfusion, während es gleichzeitig über beta-Rezeptoren den koronaren und zerebralen Blutfluss steigert; gleichzeitig erhöht es aber auch den myokardialen O<sub>2</sub>-Verbrauchs, das Auftreten ektopter, ventrikulärer Arrhythmie, transiente Hypoxämie auf Basis eines pulmonalen AV-Shunts, gehinderter Mikrozirkulation und schlechter myokardialer Dysfunktion nach Arrest. Trotz dieser vielfältigen Nachteile von Adrenalin bewiesen mehrere Studien, dass kein anderer Vasopressor nur annähernd so gute Erfolge bei Reanimation wie Adrenalin zeigt. Bei Erstellung der CPR-Guidelines 2010 hat sich die Kommission aufgrund dessen und mit Beachtung des verbesserten Überlebens und des neurologischen Status entschlossen, Adrenalin als primäre Vasopressor-Behandlung bei Herzstillstand beizubehalten. Obwohl die Evidenz und der Nutzen limitiert sind; Dosis und Timing blieben dabei aber unverändert. So wird Adrenalin im Herzstillstand als 1mg alle 3 bis 5 Minuten der CPR (alternierender Zyklus) eingesetzt. Bei extremen, aber stabilen Tachykardien gelten rapid 6 mg Adenosin i.v. und evtl. zweimalig folgender Bolusgabe von 13 mg als leitliniengetreu; bei instabilen Tachykardien und Kardioversion werden 300 mg Amiodoren in 10-20 mg und anschließend 300 mg über die anschließenden 24 h eingesetzt.

Extreme Bradykardien werden mit 500 ug Atropin i.v. alle 3-5 min (bis zu max. 3 mg) behandelt; bleibt diese Behandlung ineffektiv, sollten Isoprenalin (5ug/min Startdosis), Adrenalin (2-10 ug/min) und Dopamin (2-10 ug/kg/min) angewendet werden.<sup>121</sup>

Wann ein Patient mechanisch reanimiert gilt, ist offensichtlich. Wann jedoch reiner Medikamenteneinsatz eine Patienten als reanimiert gelten lässt, ist bislang umstritten – körperliche Konstitution und Vormedikation des Patienten spielen dabei eine ebenso große Rolle wie die Ursprungsdiagnose. Allerdings geben die Reanimationsleitlinien von 2010



Anhaltspunkte über die Medikamentendosierung, ab wann man eine medikamentöse Wiederbelebung definieren kann.<sup>40</sup>

Dies soll auch in der vorliegenden Studie näher betrachtet werden: welche Reanimationart – mechanisch, medikamentös, keine Reanimation – Einfluss auf Überleben und Versterben hat. Ebenfalls von großem Interesse sollte es sein, ob Reanimation im Krankenhaus bessere Ergebnisse zeigt als Wiederbelebung, die außerhalb des Krankenhauses begonnen wurde. Dies entspricht meist dem Vergleich zwischen professioneller Reanimation, die innerhalb des Krankenhauses verfügbar ist und Laienreanimation, wie sie häufig außerhalb des Krankenhauses begonnen wird.

ECMO-Einbau zur Unterstützung und Förderung der Reanimation gilt als innovative Technik bei refraktärer konventioneller Therapie.

Viele Studien dazu sind meist provokativ und erstellen vage Hypothesen, sind jedoch meist auch selbstlimitierend aufgrund kleiner Fallzahlen, Selektion der Patienten und fehlender Randomisierung. So wollen Lin et al. jetzt eine prospektive observationelle Studie lancieren, die in zwei Gruppen (konventionell <> E-CPR) die wiederkehrende, spontane Zirkulation nach prolongierter CPR > 10 min nach Stillstand im Krankenhaus betrachten.<sup>96</sup> Da es aber bis jetzt kaum Studien mit diesem Design gibt, ist eine Betrachtung auch retrospektiver E-CPR-Studien absolut notwendig.

So veröffentlichten Thiagarajan et al. 2009 eine verhältnismäßig große E-CPR-Studie, bei der der Einsatz in 295 Patienten zwischen 1992 und 2007 aufgeschlüsselt wurde.

Unter den verschiedenen Diagnosegruppen kardial, respiratorisch, traumatisch, Sepsis und andere dominierte ein mittleres Alter von 52 Jahren. Insgesamt war das Überleben bis zur Krankenhaus-Entlassung in 27% beobachtet. Häufig auftretende Komplikationen waren System-bedingt, ZNS-Schädigung, kardiales und pulmonales Versagen ebenso wie Infektionen, metabolische Veränderungen und gastrointestinale und renale Komplikationen.

Als signifikante Unterschiede zwischen denjenigen Patienten, die überlebten und verstarben, wurden ein initial niedriger  $p\text{CO}_2$  und hoher  $p_a\text{O}_2$ , ebenfalls der zeitgleiche Einsatz einer IABP, perkutan durchgeführte Kanülierung und als Eingangsdiaagnose vergleichsweise Myokarditis gesehen. Bei den Nicht-Überlebenden Patienten wurde außerdem signifikant häufiger als Komplikation Hirntod vermerkt; ebenso nachteilig wirkten sich eine metabolische azidotische Veränderung mit  $\text{pH} < 7,2$  an ECMO, Hyperbilirubinämie und Dialysepflichtigkeit aus. Die Komplikationsrate war dabei generell bei den Nicht-Überlebenden höher.

In anderen Studienpopulationen mit Alter > 60 Jahre und der Primärdiagnose einer Asystolie oder PEA zeigten sich die Qualität der durchgeführten CPR und die Prävalenz von Komorbiditäten als entscheidend. Darunter wurden Überlebensraten von 17% berichtet<sup>168</sup>

Die Studiengruppe um Younger und Megarbane erzielten ähnliche Ergebnisse mit 36% bzw. 24% survival.<sup>166</sup>

In der Studie von Thiagarajan wurde jedoch auch ein signifikanter Trend zu höherer Sterblichkeit in den letzten Jahren beobachtet. Dem zugrunde liegen der vermehrte Gebrauch und eine größere Patientenvielfalt. Genau deshalb ist es nötig, Diagnose-Gruppen zu identifizieren, die von einem Einsatz hauptsächlich profitieren.

In den meisten Studien gilt deshalb als Zeichen für Überleben eine primär kardiale Diagnose, bezeugter In-Krankenhaus-Herzstillstand, die Reversibilität der zugrundeliegenden Pathophysiologie, das Fehlen von Komplikationen und die Absenz einer Laktat-Azidose zum Zeitpunkt der ECMO-Insertion ebenso wie die Dauer und Effizienz der CPR als entscheidend: Weiterhin von Vorteil gilt die perkutane Kanülierungstechnik. Grund dafür ist die möglicherweise geringere Zeit bis zur Insertion und die Tatsache, dass die CPR zu keinem Zeitpunkt unterbrochen werden muss.<sup>166</sup>

Als weitere Studie, die sich kompetent mit dem Thema der E-CPR bei kardialem Stillstand bei Erwachsenen beschäftigte, ist die Studie von Cardarelli et al. zu nennen. Diese Metaanalyse behandelt 20 zwischen Januar 1990 und März 2007 auf Pubmed veröffentlichten Studien, die E-CPR- Anwendung bei Patienten älter 18 Jahre, die einen intrahospitalen Herz-Kreislaufstillstand erlitten hatten und mechanisch oder mittels Defibrillationsschock primär reanimiert wurden. Insgesamt wurde somit ein Patientengut von 135 Personen zurückgegriffen. Mittleres Alter war dabei 56 Jahre, mittlere ECMO-Laufzeit 54 h. Ein generelles Survival lag bei 40%; 49,6% (n=67 Patienten) aller Patienten (n=135) konnten geweant werden, von diesen verstarben nach Weaning noch 13 Patienten (19,4%). Innerhalb des Patientenguts erhielten 102 Patienten eine manuell-mechanische CPR für die durchschnittliche Dauer von 40 min (Spannweite 1-180 min); der E-CPR-Einbau erfolgte dabei bei 81 Patienten sofort nach erfolgreicher Reanimation, bei 21 Patienten simultan. Unter den Patienten, bei denen die ECMO während der Reanimation eingebaut wurde, überlebten 46,7% (n=10).

Entscheidend dabei waren mehrere Faktoren. Patienten, die nur kürzere Zeit am System waren, überlebten signifikant häufiger; besonders beachtenswert ist hierbei die Tatsache, dass Frauen signifikant eine kürzere Unterstützungsdauer hatten und somit sich die Chance auf ihr Überleben erhöht. Eine Unterstützungsdauer von 0,875 bis 2,3 Tage ist dabei im Speziellen

mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit verknüpft. Ebenso entscheidend war die Eingangsdiagnose – wenn auch nicht signifikant. So verstarben unglücklicherweise alle Patienten, die einer Herz-Transplantation zugeführt hätten werden müssen. Eine mögliche Erklärung dafür liegt evtl. an der prolongierten Zeitspanne, die die Patienten am System verbringen mussten. Erhöhte Zeitdauer ist unweigerlich mit erhöhter Komplikationsrate verknüpft – gestützt durch die schlagartig auftretende, infauste Prognose negativ prädiktierend. Bei Patienten kann es nach einer Herztransplantation vor allem beim nicht seltenen Rechtsherzversagen zur Notwendigkeit einer ECMO Unterstützung kommen. Eine weitere, mögliche Erklärung hierfür ist, dass ein bereits prä-operativ durch lange Transport- und Ischämiezeiten geschädigtes Spenderherz durch die anschließende Operation noch weiter beeinträchtigt wird und dann primär nicht mehr in der Lage ist eine suffiziente Pumpfunktion herzustellen. Andere Gründe für ein frühes Transplantatversagen nach Herztransplantation stellen sekundäre Reperfusionsschäden und fixierte pulmonale Hypertonie dar. In all diesen Fällen handelt es sich um potentiell reversible Schäden. Eine ECMOTherapie kann somit über einen kurzen Zeitraum das Herz unterstützen, bis es sich erholt hat und wieder die komplette kontraktile Leistung erbringen kann.<sup>80, 111</sup>

Da es sich um eine Metaanalyse handelt, waren die Komplikationen nicht adäquat beurteilbar, da jede der observierten Studiengruppen andere Maßstäbe für die Beurteilung der Komplikationen anlegte. Als häufig gesehene und interventionspflichtige Zwischenfälle gelten der hohe Bedarf für Bluttransfusionen (47%), das Eintreten von Multiorganversagen (30,4%) und das Auftreten neurologischer Zwischen- und Ausfälle (5,6-17,5%). Häufigste Eingangsdiagnose war akuter Myokardinfarkt und gesamt gesehen überlebten jüngere Patienten (17-41 Jahre) häufiger als ältere Patientengruppen.<sup>111</sup>

Chen und Kollegen verweisen ebenfalls darauf, dass E-CPR bei bezeugtem In-Hospital Kreislaufstillstand das Kurz- und Langzeitüberleben verbessert. Sie präsentierten eine zwischen 2004 und 2007 gesammelte, prospektive, observationelle Studie, die Erwachsene bei in-Krankenhaus-geschehenen Herz-Kreislaufstillstand mit zugrunde liegender, kardialer Ursache und prolongierter, kardiopulmonaler Reanimation über 10 min beobachtete, um anschließend einen Vergleich zwischen konventioneller CPR und ECMO unterstützter Reanimation zu ziehen. 113 Patienten wurden dabei in die konventionelle CPR-Gruppe, 59 in die E-CPR-Gruppe randomisiert. In der Patientengruppe, die E-CPR erfuhr, lag das mittlere Alter bei 57,4 Patienten, 57,6% davon waren über 60 Jahre alt. Häufigste Eingangsursache war dabei das akute Koronar-Syndrom (62,7%), sowie kongestives Herzversagen (10,2%) oder nach einer Kardiotomie (11,9%). Die Dauer der ECMO betrug im Mittel 110 h und

49,2% konnten erfolgreich geweannt werden. Während in der konventionellen Gruppe nur 17,4% entlassen werden konntne, waren es in der E-CPR-Gruppe 32,6%; 23,7% davon sogar mit guten Cerebral Performance Categories (CPC) von 1 oder 2 – im Gegensatz dazu nur bei 10,6% der konventionellen Gruppe. Nach einem Jahr, das Long-Term-Survival betrachtend, lag diese Ziel noch immer bei 15,3%, innerhalb der konventionellen Gruppe lediglich bei 8,9%. Als unabhängige Risikofaktoren, die mit Überleben assoziiert sind, wurden das Vorhandensein von ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern als zugrunde liegende Krankheitsursache, das Verwenden von ECMO zur Unterstützung der CPR und die Kürze der ECMO identifiziert. <sup>16, 19, 20,40, 70, 72, 97, 105, 168</sup>

Diese Studien zeigen, dass ECMO heute ein adäquates Mittel zur Verbesserung der CPR sein kann. Ein signifikant besseres Überleben in der ECMO-Gruppe basiert meist auf der Rückkehr spontaner Zirkulation – was den Studien zufolge in der ECMO-unterstützten Gruppe signifikant häufiger passieren kann. Der Initialrhythmus spielt hierbei auch eine entscheidendere Rolle und die Qualität der CPR gilt als wichtig. Eine positive neurologische Determination kann bis dato jedoch noch nicht erkannt werden.

Die Studien betrachten bis zum jetzigen Zeitpunkt immer nur die Unterscheidung reanimierter oder nicht-reanimierter Patienten. Dabei wird meist keine Unterscheidung getroffen, ob die Patienten mechanisch oder medikamentös reanimiert wurden. Auch die Differenzierung, ob die Patienten im Krankenhaus oder außerhalb dessen reanimationspflichtig wurden, wird nicht immer getroffen. Genau dies sind aber entscheidende Befunde, die in ihrer Wichtigkeit nicht unterschätzt werden dürfen. So ist die Unterscheidung bzgl. der Art der Reanimation von besonderem Interesse. Patienten, die hoch-Dosis Katecholamine ohne die Notwendigkeit einer manuellen Reanimation erhalten, sprechen oft auf eine Steigerung der Medikamente zur Unterstützung während der Therapie nicht mehr adäquat an und so bleibt der Einsatz vieler Medikamente inadäquat. Bei Betrachtung des Orts des Herz-Kreislaufstillstands ist unweigerlich die Frage nach der Qualität und Effizienz der Reanimationsmaßnahmen mitinbegriffen. So kann bei Stillstand im Krankenhaus damit gerechnet werden, dass suffiziente, adäquate Hilfe sofort zur Stelle ist, höher qualitative Maßnahmen und supportive Therapien einleiten kann, sowie der ECMO-Einbau ohne vorrausgehende Transport-Maßnahmen schnell verfügbar ist. Bei Stillstand außerhalb des Krankenhaus ist meist im besten Fall Laienreanimation primär verfügbar, bis ärztliche Unterstützung oder gar der Einbau der ECMO erfolgen kann, vergeht oft wertvolle Zeit. Genau diese Aufschlüsselung wurde in der hier vorliegenden Studie getroffen.

## 5.4. Einfluss von therapeutischer Hypothermie

Der therapeutische Einsatz milder Hypothermie innerhalb eines ECMO-Laufes hat im Rahmen der Organprotektion in den vergangenen Jahren keineswegs an Bedeutung verloren, sondern behält zu Recht ihren hohen Stellenwert.

So führt die Reduktion der Körpertemperatur durch eine absolute, generelle Verlangsamung des Stoffwechsels sowohl zur Herabsetzung des Glukose- und Sauerstoffverbrauchs, als auch zu verminderter Bildung von freien Radikalen. Neben dem dadurch verminderten Auftreten metabolischer Veränderungen im Organismus wirkt gerade diese Tatsache neuroprotektiv. Denn reaktive Sauerstoffverbindungen (ROS, reactive oxygen species) führen durch unspezifische Oxidationsvorgänge zu Zellschäden und sind somit entscheidend an der Entstehung postischämischer Reperfusionsschäden beteiligt. Außerdem inhibiert eine leichte Hypothermie direkt die Aktivität der Caspasen, also der die Apoptose inhibierenden Proteasen und führt so zur Stabilisierung der Mitochondrienfunktion.

Darüberhinaus wird die reperfusionsbedingte Aktivierung von VEGF unterbunden und somit indirekt die Freisetzung von Zellmembran schädigendem Sauerstoffmonoxid.

Ebenso von besonderer Bedeutung scheint die Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern (Aspartat / Glutamat) zu sein. So steigt normalerweise nach einer kardiopulmonalen Reanimation überschießend die Menge der exzitatorischen Transmitter an und führt durch eine überschießende Neuronenaktivierung mit konsekutiver intrazellulärer Kalziumübertragung zu erhöhter Caspasenaktivierung und apoptotischen Prozessen.

Bei Hypothermie wird dem präventiv vorgesorgt.

Der Einsatz therapeutischer Hypothermie kann jedoch mit Komplikationen verbunden sein. So kann es durch Elektrolyt-Verschiebungen zu Herzrhythmusstörungen kommen. Gerade aber bei Auftreten von Herzrhythmusstörungen wirkt aber ECMO auch gleichzeitig präventiv. So können diese schnell am bestehenden Überwachungs-Monitor-System erkannt und bei Bedarf defibrilliert werden. Gleichzeitig haben aber die Rhythmusstörungen kaum Auswirkung auf die hämodynamische Situation des Patienten, da der Fluss vom System aufrechterhalten werden kann.<sup>5</sup>

Eine Hemmung der ADH-Ausschüttung verstärkt die Diurese und führt so zu einer konsekutiven Hypovolämie, was durch die Exvasation des Blutes durch die ECMO noch deutlich verstärkt werden kann. Ein weiteres immenses Problem, das mit Hypothermie und ECMO vergesellschaftet ist, ist die Kontrolle des Gerinnungssystems. Durch die Hypothermie

entsteht eine Blutungsdiathese. Ebenfalls wird dadurch eine höhere Infektionsrate beobachtet. Auch die Glukose-Toleranz wird eingeschränkt – eine relative Insulinresistenz ist möglich.

V.a. bei Patienten nach Reanimation ist die Hypothermie von 32-34° C Körperkerntemperatur an ECMO indiziert. Dabei gilt, dass die Patienten generell sediert und auch beatmet muskelrelaxiert werden sollten, um körpereigenes Gegensteuern durch Kältezittern zu verhindern. Dies lässt sich ebenfalls durch niedrig dosierte Opioide wie Pethidin unterstützen.<sup>168</sup>

Den Einsatz der Hypothermie rechtfertigen auch verschiedene Studien. Im Falle kardiopulmonaler-zerebraler Reanimation und Einbau einer Notfall-ECMO halten Nagao et al. eine leichte Hypothermie zur Koronarperfusion als absolut indiziert, da es hilft, die schwierige, zerebrale Wiederbelebung nach kardialem Stillstand zu schaffen.

Innerhalb einer Studie mit 50 Patienten (GCS 3-5) im Alter von 18-74 Jahren und Einsetzen kardiopulmonaler Reanimation innerhalb von 15 min nach Arrest unter Ausschluss der Diagnosen der Aortendissektion und intrakranieller Hämorrhagie versuchten sie, Prädiktoren für eine gute Erholungsprognose herauszufiltern. Hier stellte sich heraus, dass der Einsatz von Hypothermie mit besserem Outcome belegt ist. So hatten die Patienten mit GCS=3 ein gutes zerebrales Endergebnis in 37,5%, Patienten mit GCS=4 in 100% und Patienten mit GCS=5 in 50%. Weitere Faktoren, die einen guten zerebralen Status im Anschluss der Behandlung erwarten ließen, waren der kardiale Index (95% Intervall von 2,4 bis 129,7) und die O<sub>2</sub>-Sättigung (95% Intervall von 1,2 bis 83,2). Während alle Patienten ein survival-to-discharge vom 30% und eine gute zerebrale Leistung in 24% erbrachten, lagen diese Werte innerhalb der Hypothermie-Gruppe höher bei 65,2% und 52,2%.

Als Gründe dafür gab die Forschergruppe die Herunterregelung des zerebralen Metabolismus, die Preservation des Hoch-Energie-Phosphat-Speichers, die Prävention von intrazellulärer Ca<sup>2+</sup>-Akkumulation und zerebralem Thermo-Pooling, ebenso wie die Aufrechterhaltung der Blut-Hirn-Schranke sowie die Reduktion der extrazellulären Konzentration exzitatorischer Neurotransmitters und Suppression der inflammatorisch wirksamen Immunantwort.<sup>142, 168</sup>

## 5.5. Häufig auftretende Komplikationen

### 5.5.1. (Anti)-Koagulationsproblematik

Durch die Grunderkrankung ist das Zusammenspiel von Koagulation und Fibrolyse im Körper meist gestört, durch die zusätzlich nötige Antikoagulation sowie den Einsatz der Heparin-Beschichtung am ECMO-Kreislauf wird dies zusätzlich verstärkt.

Trotz des Einsatzes antifibrinolytischer Substanzen, selektiver Koagulationsfaktoren und Blutprodukt-Transfusionen gilt deshalb die Blutung als eine der häufigsten Komplikationen bei ECMO-Einsatz. Gründe dafür sind Thrombozytopenie, Leukozyten-Aktivierung und antikoagulatorisch-wirksame Behandlung.<sup>200</sup>

Als die primäre Aufgabe ist es also zu betrachten, einerseits das Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten und andererseits das Auftreten thrombembolischer Ereignisse zu verhindern.

Durch die komplett Beschichtung des ECMO-Systems mit Heparin ist nur eine geringe Gabe von zusätzlichem Heparin notwendig.

Als optimaler Zwischenpunkt zur Vermeidung von Blutungen und Thromben gilt das Einstellen der Aktivierten Clotting Time ACT auf 160-200s, eine PTT (partielle Thromboplastinzeit) von 60 – 80 s ist dabei wünschenswert.

Falls notwendig, können Blutprodukte transfundiert werden. Ziel ist eine Thrombozytenzahl von 100 - 150 x 10<sup>9</sup>/l, ein Fibrinogen-Wert von über 2,0 g/l und eine Prothrombinzeit (Quick-Wert) von über 14 s. Um optimale Sauerstoffversorgung des Gewebes aufrecht erhalten zu können und eine gute Osmolarität und Viskosität des Blutes zu erreichen, sind Erythrozytenkonzentrate ab einem Hb-Wert von unter 8 – 9 g/dl indiziert.<sup>80, 108, 167</sup>

### 5.5.2. Beinischämie / Fasciotomie

Unzureichende Perfusion der distalen Extremität, wie sie bei peripherer Kanülierung auftreten kann, führt meist unweigerlich zur Ischämie der betroffenen Extremität. Wird eine solche Situation zu spät oder gar nicht erkannt, ist eine irreversible Schädigung der Extremität durch ein Kompartment-Syndroms unumgänglich. In der Ischämiephase selbst ist eine späte Reperfusion jedoch noch möglich, muss aber auch hier wegen erhöhter Gefahr für Gewebe-Verlust, Rhabdomyolyse und Kompartment-Syndrom streng beobachtet werden.

In der Fallstudie von Rastan et al. trat eine Beinischämie in 5,4% aller Patienten auf; in 19,9% alle Patienten mit femoraler, arterieller Kanülierung. Diese Rate entspricht auch der anderer Studien.<sup>142</sup> Diese Studiengruppen gehen aber auch davon aus, dass durch die Verwendung von distalen Perfusionskathetern das Auftreten von Beinischämie und Fasciotomie auf weniger als 40% reduziert werden kann.<sup>142</sup>

### 5.5.3. Neurologische Zwischenfälle

Ein Bridging zur Erholung bzw. Transplantation oder Entscheidung für ein definitiveres Assist-Device kann mit ECMO Tage bis zu mehreren Wochen dauern. Im Laufe der Zeit limitiert sich jedoch dies durch das vermehrte Auftreten insbesondere neurologischer Defizite. Dies liegt zumeist an der höheren Antikoagulation und der damit verbundenen Inzidenz kranieller Blutungen.

Ein Grund für das Risiko des Auftretens intrakranieller Blutungen sind die häufig bestehenden Thrombozytopenien. Diese sind mit einer Mortalität von 92,3 % als eine wichtige Komplikation unter ECMO-Therapie anzusehen.<sup>83</sup> Ein vernünftiger Grad der Antikoagulation, Verhinderung von Nierenversagen und offensiver Thrombozytensersatz könnten das Risiko minimieren. Außerdem wird angenommen, dass hierdurch entstehende neurologische Spätschäden der Überlebenden gemindert werden könnten.<sup>5, 80</sup>

Deshalb erscheinen gerade bei längerer Therapiedauer pulsatile Verfahren aufgrund ihrer physiologischeren Hämodynamik, der reduzierten Schädigung korpuskulärer Blutbestandteile und der geringeren Inzidenz an Multiorganversagen und Kapillarleckagen dem ECMO-System überlegen: hier gilt physiologischer, pulsatiler Fluss als vorteilig gegenüber kontinuierlichem Fluss.<sup>5</sup>

Neurologische Ausfälle werden auch in den meisten Studien beschrieben. Rastan et al. beschrieben das Auftreten zerebrovaskulärer Komplikationen bei 17,4% der Patienten; Smedira et al. berichten über 33% neurologische Insulte innerhalb eines Patientenkollektivs. Andere Studien beschreiben ebenfalls eine neurologische Komplikationsrate von 10-16%.<sup>42</sup> Rastan et al. sind jedoch der Überzeugung, dass bei vielen ECMO-Patienten die meisten neurologischen Pathologien nicht entdeckt werden. Durch Autopsie-Studien zeigte sich, dass 51,9% aller zerebralen Pathologien klinisch unentdeckt blieben.

Deshalb muss – in Betracht des prä-ECMO-Status und des ECMO-Einsatzes an sich – das Gesamtrisiko für das Auftreten neurologischer Effekt im Vordergrund gesehen werden und



sollte zu morphologischer Diagnostik-Bewertung führen, bevor eine weitere Therapie erwogen wird.<sup>42</sup>

In der Studie von Thiagaran et al. wurde in 33% eine zentralvenöse Schädigung beobachtet. Dazu zählen Blutung, Schlaganfall und plötzlicher Hirntod. Die Komplikation trat dabei viel häufiger bei Nicht-Überlebenden in Vergleich zu den Überlebenden auf (42% versus 10%). Auffallend hierbei ist, dass schwere zentral-nervöse Schädigungen häufiger bei Patienten mit initial niedrigerem  $p_aO_2$  auftraten, hingegen seltener wurden sie bei Patienten mit perkutaner Kanülierung beobachtet.<sup>168</sup>

Im Vergleich des zerebralen Status zwischen einer ECMO-Gruppe und einer konventionellen Patientengruppe fanden Chen et al. heraus, dass die Patientengruppe, die mit ECMO behandelt wurde, signifikant besseres neurologisches Outcome hatte als die konventionelle Gruppe: 23,7% der ECMO-Gruppe hatten einen guten Cerebral-performance-category-score von 1 oder 2, innerhalb der konventionellen Gruppe waren es lediglich 10,6%.<sup>19</sup>

## 5.6. Transportmöglichkeiten an ECMO und Mobilisation

War in den Anfangszeiten von ECMO Transport eine beinahe unmögliche Situation, hat sich heute interhospitaler oder intrahospitaler Transport mit ECMO zur Routine entwickelt.

Grund dafür ist v.a. die Tatsache, dass die Systeme der ECMO mittlerweile so handlich geworden sind, um beim Transport leicht zu verstauen und tragbar zu sein.

Das MAQUET Heart Lung Support<sup>®</sup> (HLS) System mit CARDIOHELP<sup>®</sup> und Einmalprodukten ist das weltweit kleinste und leichteste Herz-Lungen-Unterstützungssystem. Das CARDIOHELP<sup>®</sup> Life Support System ist mit seinen 10 kg leicht genug, um von einer Person allein am Handgriff getragen zu werden und kompakt genug, um von einem Hubschrauber oder einem Fahrzeug an Bord genommen zu werden. Mit Hilfe seiner integrierten Sensoren und Softwareversionen ermöglicht es das CARDIOHELP<sup>®</sup> Life Support System, einen Patienten auch auswärts für den Transport mit einem handlichen ECMO-System zu versorgen, ohne von apparativen Überwachungs- und Diagnostikmonitoren eingeschränkt zu werden. Gerade aufgrund dieser intuitiven Bedienbarkeit und des Plug-and-Play-Prinzips ermöglichen den schnellen Einsatz selbst in Notfallsituationen.

Das CARDIOHELP<sup>®</sup> Life Support System ist das erste echte, komplette System, das für bodengebundenen oder Lufttransport zugelassen ist und kann deshalb auch in jedem Rettungswagen und Hubschrauber befestigt und an die bordeigene Stromversorgung

angeschlossen werden. Der integrierte Akku ermöglicht zudem den 90-minütigen Einsatz ohne externe Stromversorgung.<sup>114, 115, 116</sup> Dieses System ist außer zum Transport auch für die ECMO-Therapie bis zu 14 Tagen Dauer zugelassen ist.<sup>178</sup>

Interhospitaler Transport ist in der Mehrzahl der Fälle notwendig, wenn die Patienten vor Einbau der ECMO zu krank und instabil waren und eine Implantation vor Transport im außerhalb gelegenen Krankenhaus notwendig ist. Ein weiterer Grund ist es, wenn Patienten mit bereits inserierter ECMO in einem nicht-ECMO-qualifiziertem Klinikum nicht adäquat weiterbehandelt werden können. Weiterhin besteht auch mittlerweile die Möglichkeit, den Patienten gerade dort aufzusuchen und dort in situ das System zu implantieren, wo der Patient seinem Leiden droht zu erliegen. So ist es beispielsweise heute möglich, direkt zum Unfallort zu eilen und dort, wenn nötig, sofort eine Kanülierung und den Start der ECMO vorzunehmen.

Intrahospitaler Transport ist hingegen v.a. zu diagnostischen und interventionellen Eingriffen von Nöten. So müssen manche Patienten vom Aufenthalt auf der Intensivstation zur Diagnostik ins MRT oder CT gebracht werden, um den Krankheitsverlauf zu dokumentieren oder zu filtern. Ebenso der Transport zum Operationssaal bei Bedarf einer neuen Intervention ist dabei mit inbegriffen.

Hier ist ebenfalls nötig, den Patienten so ruhig wie möglich ohne Hektik zu transportieren, um eine Dislokation der Kanülen auf jeden Fall zu vermeiden. Auch hier ist eine apparative Überwachung per Monitor unerlässlich und muss in jedem Fall mittransportiert werden. Alle ECMO-Komponenten sind dabei auf transportablen Magazinen montiert und stehen neben dem Patientenbett. Spezielle Halterungen lassen die Hauptkomponenten wie Pumpe und Oxygenator auch am Patientenbett befestigen und erleichtert so die Patientenbetreuung. Eine batteriebetriebene Stromversorgung ist über eine Stunde gewährleistet.

Verschiedene Studien beschäftigen sich mit diesem Thema. Dabei wird meist beobachtet, ob die Transport-Art bei interhospitalen Transport für das Überleben irgendein prädiktierender Faktor ist oder ob intrahospitaler Transport mit Mortalität verknüpft ist.<sup>33,56,157</sup>

Eine der letzten Studien stammt von der Studiengruppe um Clement. Sie observierten, ob es bei interhospitalen Transport per Boden, Helikopter oder Flugzeug Einfluss auf die weitere Entwicklung hatte. Aufgrund der ausgefeilten ECMO-Transport-Technik erscheinen ihre Ergebnisse nicht verwunderlich: Solange es während des Transports keine patienten- oder

systembezogenen Komplikationen gab, war der Transport keineswegs mit höherer Mortalität verknüpft.<sup>22, 33, 56, 137, 139,178</sup>

## 5.7. Mobilisation an ECMO

Bei Langzeittherapie gestaltet sich die Mobilisierung des Patienten schwierig. Dabei sind die Patienten meist bettlägrig und durch das System auch ans Bett gebunden. Selbst wenn die Patienten extubiert werden können und keine Sedation mehr benötigen, kommt es kaum zu Besserung.

Mithilfe neuerer Kanülen und kürzerer Schlauchsysteme können heute schon Patienten länger als 50 Tage extubiert mit einer ECMO versorgt werden und dabei schon für kurze Zeitspannen die Intensivstationen verlassen.<sup>178</sup>

## 5.8. Einfluss von präexistenten Risikofaktoren

Herz-Kreislaufstillstand beruht im Wesentlichen auf einer Insuffizienz der Sauerstoff- und Blutversorgung des Herzens und der Lunge. Ursache dafür ist stets eine Koronarinsuffizienz. Dabei ist es zum Verständnis der Pathophysiologie unumgänglich, zwischen einer Verminderung des Sauerstoffangebots und einer Erhöhung des Sauerstoffbedarfs zu unterscheiden.

Eine Verminderung des Sauerstoffangebots kann unter anderem aus einer Verengung des Gefäßlumens resultieren. Als Ursache dafür kommt in erster Linie die Arteriosklerose in Betracht. Zu den Risikofaktoren für die arteriosklerotische Herzerkrankung gehören konstitutionelle Risiken wie genetische Prädisposition, Alter und Geschlecht. Weiterhin zählen dazu Fettstoffwechselstörungen im Allgemeinen und eine Hypercholesterinämie, Adipositas, Tabakrauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Bewegungsmangel und psychosoziale Faktoren. Die einzelnen Faktoren wirken dabei synergistisch. Neben Arteriosklerose sind vor allem Thrombosen und Embolien, infektiöse oder autoimmune Vaskulitiden und Koronarspasmen entscheidend. Spasmen der Koronargefäße können auch durch verschiedene Medikamente und Drogenmissbrauch verursacht werden. Kompressionen der Koronararterien von außen, wie es bei Hypertrophie oder verschiedenen Tumoren entstehen kann, führen ebenfalls zu einer Verminderung des Sauerstoffangebots.<sup>63</sup>

Darüber hinaus sind hypoxische Zustände bei Anämie, respiratorischer Insuffizienz und Kohlenmonoxidvergiftung, bei denen generell der O<sub>2</sub>-Gehalt im Blut vermindert ist, eine Entstehungsursache für die Koronarinsuffizienz.

Eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs tritt unter anderem bei Myokardhypertrophie, Kardiomyopathie, Klappenerkrankungen, Hyperthyreose, arteriellem Hypertonus, Infektionskrankheiten und Fieber auf. Auch körperliche Belastung und emotionaler Stress erhöhen den Sauerstoffbedarf. Diese Belastungen lösen aber nur eine Koronarinsuffizienz aus, wenn entsprechende Erkrankungen vorliegen.<sup>63</sup>

Aufgrund dieser Menge an Risikofaktoren ist es auch von Interesse, festzustellen, ob das Vorhandensein irgendwelcher Risikofaktoren Einfluss auf Morbidität und Mortalität hat. Chen et al. beschäftigten sich auch mit dieser Frage und beobachteten in einer Gruppe von 59 ECMO-Patienten, welchen Einfluss die prä-existenden Komorbiditäten von Diabetes mellitus (37,3%), arterieller Hypertonus (49,2%), Dyslipidämie (17,0%), malignes Geschehen (8,5%), respiratorische Insuffizienz (3,4%), vorausgegangener Schlaganfall (17,0%), chronische renale Insuffizienz (8,5%), kardiovaskuläre Erkrankung (62,7%) und chronische Hepatitis (3,4%) auf das Überleben und Versterben hatten. Dabei stellten sie fest, dass das Vorhandensein von Dyslipidämie und vorbestehende kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Erkrankung ebenso negativ mit Überleben assoziiert sind wie das Vorhandensein von renaler Insuffizienz im Endstadium.<sup>19</sup>

## 5.9. Für das Überleben prädiktive Werte

Die Identifikation für das Überleben prädiktiver Faktoren ist aufgrund der Spannweite der Auswirkungen und Beeinflussung des Lebens des Patienten sowie aufgrund der Intensität und Invasivität der Behandlung mit der ECMO elementar.

Genau dieses Ziel haben sich auch viele Studien gesetzt, die sich mit dem ECMO-Einsatz beschäftigen. Trotz einiger Faktoren, die immer wieder in verschiedenen Studien identifiziert werden, gibt es auch häufig Unstimmigkeiten zwischen den Ergebnissen verschiedener Studiengruppen.

Wichtige zu untersuchende Faktoren sind dabei prä-ECMO-eruierebare Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Adipositas, die prä-Existenz verschiedenster Risikofaktoren wie Diabetes

mellitus oder Hypertonus, das Vorhandensein von KHK und verschiedenen Scores, die die Situation des Patienten am besten beschreiben; so beispielsweise der Cardiac Index.

Neben den Faktoren, die man vor der Implantation der ECMO erhoben werden können, wird auch immer wieder die Eingangsdiagnose der Patienten auf die Relevanz bezüglich des Überlebens überprüft. Außerdem zählt dazu die Art der Kanülierung, mit der die Patienten versorgt werden und die Art und Schwere der Komplikation, wie sie während der Behandlung mit ECMO auftreten können.

Während des ECMO-Verlaufs stellen sich auch die Veränderungen von Laborwerten wie Laktat, pH, Bilirubin und respiratorischen Werten wie  $p_aO_2$  und  $pCO_2$  in den Vordergrund.

Bezüglich des Alters sind sich die meisten Studien einig. Viele Gruppen sind der Ansicht, dass höheres Alter negativ prädiktierenden Wert hat. Während die Studiengruppe um Rastan et al. der Meinung ist, dass ein Alter ab 70 Jahre signifikant entscheidend ist<sup>142</sup>, definieren Andere das Alter bereits am 60 Jahren<sup>168, 29</sup>

Während beim Alter relative Einigkeit herrscht, stellen sich bei Betrachtung des Geschlechts Kontroversen dar: Beschreiben die einen Forscher das männliche Geschlecht als für das Überleben signifikant prädiktierender Faktor<sup>23</sup>, stellte die Forschergruppe um Cardarelli genau das Gegenteil fest: Bei ihnen gilt das weibliche Geschlecht als Überleben prädiktierend.<sup>111</sup>

Bezüglich der prä-ECMO-existenten Risikofaktoren sind sich die Forscher jedoch wieder weitgehend einig. Ein höheres Gewicht und eine niedrigere Körpergröße <170 cm, sowie ein an Adipositas grenzender BMI wirken ebenfalls prädiktierend für das Überleben.<sup>93</sup>

Ein im Vergleich zu Normalwerten niedrigerer mittlerer arterieller Druck zu Beginn der ECMO zeigt sich bei manchen Forschergruppen ebenso negativ.<sup>175</sup>

Ebenso sind sich viele Studiengruppen einig, dass die Prä-Existenz von Diabetes mellitus negativen Einfluss auf das Überleben hat.<sup>29, 142</sup>

Dagegen positiv wirkt sich der prä-ECMO-Einsatz von einer IABP auf das Überleben auf.<sup>29, 168</sup>

Die Betrachtung von verschiedenen Scores, zur objektiveren Einschätzung der Patientenlage, zeigt sich ebenso bei vielen Forschergruppen aussagekräftig. Ein niedriger Organ-Dysfunktions-Score lässt auf ein positives Outcome schließen, während ein hoher SOFA-Score und ein niedriger Wert auf der Glasgow Coma Scale zu ECMO-Beginn Mortalität indizierend sind.<sup>20, 23</sup> Auch ein niedriger Wert im Simplified Acute Physiology Score SAPS II zeigt sich negativ prädiktiv.<sup>23</sup>

Neben diesen demographischen Faktoren zeigt auch der Grund für die Insertion einer ECMO signifikante Auswirkungen auf das Outcome. So identifizierten mehrere Studien bestimmte Faktoren, die zu einem positiven Überleben beitragen. So wirken sich isolierte KHK oder KHK mit anschließender, isolierter CABG-Operation wie auch Myokarditis ohne vorausgegangenen Herzstillstand im Vergleich dazu signifikant positiv auf das Outcome aus.<sup>20, 23, 29, 142</sup> Hingegen ist die Primärdiagnose einer Asystolie oder einer pulslos elektrischen Aktivität oder die Durchführung eines Kombinationseingriffs mit Bypass und Aortenklappenersatz signifikant mit schlechterem Ergebnis verknüpft.<sup>29, 168</sup>

Herzstillstand vor Beginn der ECMO zeigt dabei generell schlechtes Outcome.<sup>23</sup>

Auch die Art der Kanülierung gilt als entscheidend für das Überleben. So fanden Studien heraus, dass eine perkutane Kanülierung vorteilhaft für das Überleben ist. Grund dafür scheint es zu sein, dass beispielsweise bei einer Reanimation keine Unterbrechung für die Kanülierung nötig ist.<sup>168</sup>

Komplikationen sind ebenfalls aus dem ECMO-Lauf bei den Patienten nicht wegzudenken. Dabei sind meist die Komplikationen die entscheidendsten, die direkt den Organismus des Patienten betreffen. So wirken sich neu aufgetretenes Nieren- und Leberversagen ebenso negativ auf das Überleben aus wie starke Blutungen und Hirntod.<sup>23, 142, 168, 175</sup>

Auch im Verlauf der Laborwerte während der Zeit an ECMO lassen sich an bestimmten Faktoren prädiktierende Werte für das Überleben festmachen. So ist der Laktatwert ein determinierender Faktor dafür – insbesondere Laktatwerte zu Beginn der Unterstützung. Ein Laktatwert  $>10$  mmol/l sofort nach Implantation ließ die meisten Patienten versterben (83% Mortalität): Bei Spiegeln  $>10$  mmol/l in den 24 h nach Insertion verstarben sogar 93,6%, in den ersten 48 h nach Einbau lag die Quote noch höher bei 97,6%<sup>23, 142, 175</sup>

Ebenfalls entscheidend sind ein initial niedriger  $p\text{CO}_2$  und ein primär hoher  $p_a\text{O}_2$ , die sich positiv auf das Outcome auswirken, sowie negativ gesehen ein pH-Wert  $<7,2$ , der Vorbote einer metabolischen Azidose ist. Ebenso wirkt sich ein zu geringer Bikarbonat-Wert zu Beginn der Unterstützung aus – auch hier ist das Abrutschen in die Azidose schnell möglich. Weiterhin spielt auch eine Hyperbilirubinämie und ein zu niedriger Hämatokrit-Wert eine negative Rolle.<sup>23, 102, 168</sup>

Als weiteres Zeichen für das Schwerwiegen des Herzfehlers und des Low Cardio Outputs gilt die  $\text{SvO}_2$  vor ECMO-Insertion. Je niedriger hier die venöse Sättigung ist, desto häufiger versterben die Patienten.<sup>171</sup>

Auch die Prothrombinzeit und die Urinproduktion sind entscheidende Prädiktoren. Liegt die Prothrombinzeit  $<50\%$  versterben 79% der Patienten, ist die 24-h-Diurese weniger als 500 ml, versterben 83%. Tritt beides zusammen auf, versterben einer Studie zufolge 90%.<sup>23</sup>

Da die ECMO auch zur Unterstützung der kardiopulmonalen Reanimation nach und nach häufiger verwendet werden, ist es absolut notwendig, auch die E-CPR-Studien miteinzuschließen. Bei E-CPR spielt die Effizienz einer möglichen Reanimation die größte Rolle – dabei ist vor allem die Qualität und die kürzere Dauer einer Wiederbelebung von maximaler Wichtigkeit. Genau dies sind deshalb auch die Faktoren, die einen Im-Krankenhaus-geschehenen Stillstand bessere Überlebenschancen verleihen als Stillstand außerhalb des Krankenhauses.<sup>20, 111</sup> Generell ist aber der Einbau einer ECMO unter laufender Reanimation häufiger mit Mortalität verbunden.<sup>23</sup> Wichtig ist dabei, dass der Einbau einer ECMO zwar das Überleben unter Reanimationsmaßnahmen bis zu einem gewissen Grad verlängern kann; fest steht aber auch, dass niedrigere CPR-Zeiten signifikant mit besserem Survival verknüpft sind.<sup>63</sup> Manche Studien identifizieren sogar eine Zeitdauer, bis der signifikant mit Überleben gerechnet werden kann. Bis zu 30 min Reanimation bis zum Einbau der ECMO werden vom Patienten toleriert und prognostizieren signifikant das Überleben. Ab 40 min E-CPR ist jedoch mit Versterben zu rechnen.<sup>77</sup>

Retrospektiv gesehen wirkt sich auch die Dauer der Unterstützung negativ auf. Eine Dauer von 0,875-2,3 d lässt noch auf gutes Survival hoffen, längere oder deutlich kürzere Unterstützungszeiten prädikieren späteres Versterben.<sup>23, 111</sup> Dabei gilt generell, dass die Reversibilität aller zugrunde liegenden Pathophysiologien gegeben sein muss.<sup>23, 29, 111, 142, 168</sup>

## 5.10. Bisherige Studien für v-a-ECMO bei nicht vorab kardiotomierten Patienten

Aufgrund der vielen Gründe für die Insertion einer ECMO gestaltet es sich äußerst schwierig, geeignete Studien zu finden, die der hier vorliegenden vergleichbar sind. Größte Problematik bereitet es dabei, dass die meisten Studien, die sich adäquat mit dem Thema beschäftigen, sich v.a. auf die Behandlung mit ECMO bei Patienten nach Kardiotomie konzentrieren und dabei stets die unterschiedlichen herzchirurgischen Eingriffe miteinander verglichen werden. Folglich existieren kaum Studien, die sich vorrangig mit ECMO bei Patienten ohne vorausgegangene Kardiotomie beschäftigen.

Doch genau die soll Ziel der vorliegenden Studie sein: Die Beschäftigung damit soll ausführliche Behandlungsabläufe bei ECMO ohne vorausgegangene Kardiotomie schildern

und analysieren, um möglichst frühzeitig erkennbare Faktoren zu identifizieren, die eine erfolgsgekrönte ECMO-Behandlung prädiktieren.<sup>169, 173</sup>

### 5.10.1. Fallzahlen

Aufgrundessen, dass es nur äußerst wenige Studien zur ECMO-Therapie bei Patienten ohne vorausgegangene Kardiotomie gibt, ist eine Betrachtung der Fallzahlen der zur Verfügung stehenden Studien absolut notwendig.

Vanzetto et al. lanzierten 2009 eine monozentrische Studie, in der der Erfolg von ECLS-Maßnahmen bei 100 erwachsenen Patienten zwischen 2002 und 2007 betrachtet wurde. Unter diesen 100 Patienten befanden sich u.a. 50% im refraktären kardiogenen Schock und 38 Patienten im kompletten Herz-Kreislaufstillstand.<sup>169</sup>

Eine Studie von Luo et al. beschäftigte sich ebenfalls mit ECMO als Behandlungsoption für kardiales Versagen bei erwachsenen Patienten. Von den insgesamt 45 Patienten erhielten 9 Patienten die ECMO-Behandlung aufgrund dekompensiertem Herz-Versagen. Unter diesen neun Patienten hatten 44% ursächlich eine koronare Herzerkrankung und 56% eine Kardiomyopathie.<sup>109</sup>

Nichol et al. veröffentlichten 2005 eine systemische Übersichtsstudie für ECMO bei Herzstillstand oder kardiogenem Schock. Dabei wurden systematisch alle Medline-Studien von 1966 bis 2005 miteingeschlossen, die sich mit ECMO bei ebendiesen Eingangsdagnosen beschäftigen. Gemeinsamkeiten aller Patienten war ein Low Cardio Output, Reperusionsproblematik und die Notwendigkeit von Interventionen wie CPR (mechanisch und Defibrillation) und Insertion eines AED. Diese Studie stellte zudem fest, dass in den letzten 30 Jahren ein Absinken der Mortalität und Morbidität beobachtet werden kann. Grund dafür seien v.a. die Risiko-Modifizierung und verbesserte Behandlungsmöglichkeiten bei kardiogenem Schock. Eine frühe Revaskularisation und ein zeitabhängiger Defibrillationseinsatz bei auf ventrikulärer Tachykardie beruhendem Stillstand.<sup>127</sup>

Eine schwedische Studiengruppe um Liden betrachtete zwischen 2000 und 2007 an zwei Zentren eine Patientengruppe von 19 Patienten, die ECMO ohne vorausgegangene Kardiotomie benötigte. 9 Patienten (47%) hatten dabei einen akuten Myokardinfarkt, 4 Personen (21%) Pumpversagen auf Basis einer Arrhythmie, 2 Patienten (11%) litten an Myokarditis und 21 % (4 Patienten) litten an weiteren diversen Erkrankungen.<sup>103</sup>

Die Forschergruppe um Cardarelli publizierte eine Studie über 135 Patienten, eine Metaanalyse, die alle Pubmed-Studien zwischen 1990 und 2007 mit einschloss, deren Inhalt



ECMO-Einsatz bei erwachsenen Patienten (>18 Jahre) im intrahospitalen Herz-Kreislaufstillstand war. Insgesamt wurden hierbei 20 Studien eingeschlossen. Bei einer Anzahl von 135 Patienten in 20 Studien lässt sich unweigerlich darauf schließen, wie gering die einzelnen Fallzahlen in den verschiedenen Studien sind. Unter diesen 135 Patienten wurden insgesamt 111 Patienten ohne vorausgegangene Kardiotomie miteingeschlossen.<sup>15</sup>

Chen et al. beschäftigten sich mit 59 Patienten, die ebenfalls einen intrahospitalen Herzstillstand erlitten hatten, der primär auf kardialen Ursachen beruhte. Gemeinsamkeit aller Patienten war dabei, dass sie eine CPR-Dauer >10 min hatten. Diese prospektiv angelegte Studie wurden zwischen 2004 und 2006 durchgeführt.<sup>19</sup>

Ebenfalls prospektiv war die Studie um die Gruppe von Lin angelegt, die sich ebenfalls ähnlich mit innerhospitaler Reanimation bei kardialen Ursprung in 59 Patienten beschäftigte.  
105

Formica et al. beobachteten zwischen Januar 2002 und August 2009 mit 42 Patienten im refraktären kardiogenen Shock.<sup>47</sup>

Angesichts dieser Fallzahlen ist also zu erkennen, dass es bis dato keine wirklich relevanten, fallzahl-intensiven Studien gibt, die sich mit dem vorliegenden Thema auseinandersetzen. Genau dies zeigt auch die Wichtigkeit, Studien vorzulegen, die sich mit ECMO bei nicht-kardiotomierten Patienten beschäftigen, um die Therapie für diese Personen besser primär und sekundär planen zu können.

### 5.10.2. Überleben-Weaning-Versterben

Die Weaning- und Überlebensraten innerhalb der verschiedenen Studien unterscheiden sich – mit in Betracht Ziehen der individuellen Fallzahlen – nur wenig voneinander.

Vanzetto et al. unterscheiden bei ihrer Patientengruppe zwischen solchen im kardiogenen Shock und im absoluten kardialen Arrest. Während im kardiogenen Schock 44% geweant werden konnten und 26% schlussendlich das Krankenhaus verlassen konnten, wurden im Stillstand lediglich 13% entwöhnt und nur 10,5% entlassen.<sup>169</sup>

Ebenfalls eine Unterscheidung treffen Nichol und Kollegen. Im kardiogenen Schock wurden im Mittel 82,8+/-5,7% geweant und 51,6+/-6,5% entlassen. Bei Stillstand wurden insgesamt auch geringere Zahlen verzeichnet. Nur 71,5+/-6,6% konnten entwöhnt werden, schlussendlich überlebten 44,9+/-6,7%.<sup>127</sup>

Luo et al. sprechen ebenfalls von jeweils 33%, die geweant oder zur Transplantation übergebrückt werden konnten, sodass schließlich 44 % aus dem Klinikum gehen konnten.<sup>109</sup>

Die Gruppe um Liden berichtet von noch höheren Zahlen: In ihrer Studie wurden 63% entlassen. <sup>103</sup>

Chen et al. berichten insgesamt von 28,8% Überleben, die Ergebnisse von Lin et al. sind ähnlich mit 29,1% survival bei einer Weaning-Rate von 49,1%. <sup>19, 105</sup>

Formica et al. beschreiben Weaning-Raten von 69%, schlussendlich werden aber auch hier 38,1% aus dem Krankenhaus entlassen. <sup>47</sup>

### 5.10.3. Eingangsd Diagnose

Leider ist bei nicht allen Studien genau aufgeschlüsselt, welche Diagnosen zum ECMO-Einbau geführt haben. Oft ist es lediglich als primär kardialer Ursprung beschrieben. <sup>127, 169</sup>

Andere beschreiben jedoch ihre Eingangsd Diagnosen genau und mit Angabe, welcher Prozentanteil der Patienten dabei überlebt habe.

Luo et al. halten sich hierbei relativ allgemein: 44% der Patienten hatten eine zugrunde liegende KHK mit Exazerbation im akuten Koronarsyndrom, die restlichen 56% litten an Kardiomyopathie. <sup>109</sup>

Bei Formica et al. wiesen 40% einen akuten Myokardinfarkt auf, 26,2% hatten Low Cardio Output. Die restlichen Patienten waren vorher kardioto miert. <sup>47</sup>

Bei Chen und seinen Kollegen hatten 62,5% ein akutes Koronarsyndrom, 10,2% ein kongestives Herzversagen, 8,5% eine Myokarditis, 1,7% einen pulmonalen Embolus und 5,1% eine unspezifische Erkrankung. In dieser Gruppe wurden lediglich 11,9% vorne ab operiert. <sup>19</sup>

Liden und Kollegen behandelten ausschließlich nicht kardioto mierte Patienten: Unter den 19 Patienten hatten 47% einen Myokardinfarkt, bei 21% lag eine Arrhythmie, bei 11% eine Myokarditis und bei 21% diverse, andere Krankheiten zugrunde. <sup>103</sup>

Ähnlich zeigt es sich bei Lin: KHK mit akutem Koronarsyndrom lag in 65,6% der Fälle vor, bei 7,3% dilatatives Herzversagen. In 5,5% der Gefäße war eine Myokarditis der Grund, in 1,8% ein pulmonaler Embolus und in 5,5% unspezifische Erkrankung. Hier war in 12,7% eine Kardioto mie vorhanden. <sup>105</sup>

Cardarelli et al. wenden sich ihren Eingangsd Diagnosen am intensivsten zu: Unter den 111 Patienten, die vorab nicht kardioto miert wurden, hatten 46 Patienten einen Myokardinfarkt mit Überlebenswahrscheinlichkeit von 36,9% (22,1-49,8%). Bei 21 Personen war ein pulmonaler Embolus der Grund; eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 57% (35,8-78,1%) war hierbei gegeben. 7 Patienten hatten eine Kardiomyopathie (0% survival), 5 eine

anschließende Herztransplantation (0% survival). 6 Patienten litten primär an einem Trauma, Überleben dabei lag bei 50%, wobei der Wert in den verschiedenen Studien weit zwischen 9,9 und 90 % streute. Eine Linksventrikuläre Ruptur in vier Patienten führte zu einem Survival von 25%, ein ARDS von sechs Patienten zu einem Überleben von 33%. Arrhythmien in drei Patienten ließ alle Patienten versterben.<sup>77,111</sup>

#### 5.10.4. Präexistente und eruierbare Werte

Das Alter lag bei den meisten Studien im ähnlichen Rahmen, da sich alle Studien mit erwachsenen Patienten >18 Jahre beschäftigten.

Luo et al. hatten ein Durchschnittsalter von 46,6+/-11,4 Jahren, bei der Veröffentlichung von Chen lag es bei 57,4+/-12,5 Jahren, dabei waren 57,6% über 60 Jahre alt. Ähnliches zeigt sich bei Lin mit 59,0+/-11,7 Jahren, bei dem 61,8% älter als 60 Jahre waren. Formica et al. hatten ein Durchschnittsalter von 64,3+/-11,3 Jahre. Diese Studiengruppe setzte auch nach oben keine Grenze wie sie in den andere bei < 75 Jahren bestand, sondern zeigte eine Spannweite von 41 bis 83 Jahren.<sup>19, 47, 105, 109</sup>

Gewicht bzw. BMI wird nur in wenigen Studien beobachtet. Allerdings berichten die Studien, die es abhandeln, stets von einem erhöhten BMI bzw. Adipositas. So berichten die Forscher um Formica von einem BMI von 26,1+/-4,4 kg/m<sup>2</sup> und auch Luo berichtet über eher übergewichtige Patienten mit durchschnittlich 77,4+/-15,0 kg.<sup>47, 109</sup>

Das Geschlecht wird häufig als prädiktierender Faktor zu erfassen versucht. Dabei stellt man generell fest, dass häufiger Männer eine ECMO-Behandlung erfahren als Frau. Dies bestätigen die verschiedenen Studien, die jeweils ein Verhältnis von männlich:weiblich von 89% : 11%, 61,5% : 38,5%, 84,7% : 15,3%, 85,8% : 14,2% und 66,7% : 32,3% aufwiesen.<sup>15, 47, 105, 109</sup>

Ebenfalls ist es stets von großem Interesse, ob die Existenz von Komorbiditäten die ECMO-Behandlung beeinflusst. Damit beschäftigen sich jedoch nur wenige Studien:

Innerhalb der Studie von Chen hatten 37,3% einen Diabetes mellitus, 49,2% einen arteriellen Hypertonus, 17,0% eine Dyslipidämie und in 8,5% war ein maligner Prozess vorhanden. Respiratorische Insuffizienz war in 3,4% vorhanden, ein Schlaganfall war bereits bei 17% der Patienten schon aufgedeckt und bei 8,5% waren chronische Nierenerkrankungen bekannt.

Während nur wenige Patienten eine COPD (4,3%) und eine chronische Hepatitis (3,4%) hatten, litten 62,7% der Patienten kardiovaskuläre Vorerkrankungen. Dies lässt hierbei den Schluss nahe, dass die Existenz von kardiovaskulären Prädispositionen die Inzidenz einer kardialen Erkrankung mit ECMO-Bedarf erhöht.<sup>19</sup>

Bei Lin et al hatten 38,2% einen bestehenden Diabetes mellitus, 18,2% einen Hypertonus, ein Schlaganfall war bei 18,2% in der Vorgeschichte und auch hier waren die kardiovaskulären Erkrankungen mit 63,6% führend.<sup>105</sup>

Formica et al. beschrieben in 66,7% einen primären, arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus bei einem Drittel der Patienten und eine Dyslipidämie in 40,5% der Patienten. Eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin >2 mg/100 ml war in 9,5% der Patienten bekannt.

Insgesamt lag der Logarithmus des EuroScores bei 25,5+-21.<sup>47</sup>

#### 5.10.5. Dauer

Liegen die Studien bei Betrachtung der Komorbiditäten ziemlich nahe beieinander, unterscheiden sich die Studien bezüglich der Dauer des ECMO-Einsatzes.

Während die Studiengruppen um Luo, Chen und Lin ähnliche Ergebnisse von 106,9+-75,8 h, 110+-128 h und 112+-130 h zeigten, liegt die Dauer der ECMO bei Formica und Liden mit 7,9+-5,3 Tagen und 11,6+-17,7 Tagen deutlich höher.<sup>19, 47, 103, 105, 109</sup>

#### 5.10.6 Bridging-Möglichkeiten

Als eine der Hauptindikation für ECMO gilt das Bridging. Ebendies beobachten auch verschiedene Studien.

Bei Chen et al. werden insgesamt 61% der Patienten später interventionspflichtig. 44,1% davon wurden revaskularisiert, bei 52,4% musste eine Reperfusion der kanülierten Extremität durchgeführt werden. Als End- bzw. weitere Übergangslösung erhielten 5,1% ein VAD, 8,5% wurden einer Transplantation zugeführt.<sup>19</sup>

Ähnliches zeigt sich bei Lin: Hier wurde insgesamt in 63,6% der Fälle interveniert: 47,3% wurden revaskularisiert, 3,6% erhielten ein VAD und 7,3% wurden herztransplantiert.<sup>21, 64,</sup>

100, 105

### 5.10.7. Auftreten von Komplikationen

Die Komplikationsrate bei ECMO liegt generell sehr hoch. Auch die Betrachtung der vorliegenden Studien beweist dies.

Vanzetto et al. beschreiben Komplikationen in 56% der Fälle, die häufigste davon sind hämorrhagische Blutungen aus der Kanülierungsseite mit anschließendem Transfusionsbedarf in 26% aller Fälle; weitere häufige Komplikation ist die Bein-Ischämie.<sup>169</sup>

Ähnliches berichten Luo und Kollegen: In 44% der Patienten traten Infektionen auf, 22% hatten anschließend neurologische Schäden und in jeweils 11% trat Beinischämie und Oxy-Leckage auf.<sup>109</sup>

Liden et al. beschreiben als einzige Komplikation in 60% jedoch Nierenversagen.<sup>103</sup>

Die Mediziner um Cardarelli zeigten in 47% erhöhten Blutverlust mit anschließendem Transfusionsbedarf, in 30,4% Multiorganversagen und neurologische Zwischenfälle in 5,6-17,5%.<sup>25</sup>

Chen et al. beschreiben das Auftreten zerebrovaskulärer Ereignisse in 13%, die Notwendigkeit von Hämodialyse in 10,9% und Leberschädigung in 4,3%.<sup>99</sup>

Formica et al. beschäftigen sich ebenfalls ausführlich mit dem Auftreten von Komplikationen. In ihrer Studienpopulation von 42 Patienten wurde eine Blutung mit evtl. Tamponade in 54% beobachtet, bei 26,2% war eine zerebrale Schädigung zu verzeichnen, Hirntod bei 7,1%. Eine Dialyse war bei 47,6% der Patienten nötig, respiratorische Insuffizienz trat in 35,7% der Fälle auf, Leberversagen in 19% aller Fälle. Als weitere Hauptkomplikationen waren Multiorganversagen bei 40,5% und Beinischämie bei 21,4% zu verzeichnen. Beinischämie kam dabei ausschließlich bei Patienten vor, die arteriell peripher kanüliert waren.<sup>47</sup>

### 5.10.8. Häufigkeit und Dauer von Reanimationen

Da die E-CPR eine immer häufiger Einsatzindikation für ECMO wird, ist es unumgänglich, zu beachten, wie viele und wie lange die Patienten vor Einbau reanimiert wurden.

Es ist feststellbar, dass relativ viele der Patienten vor Insertion wiederbelebt werden mussten. Waren es bei Liden 47%, liegt diese Zahl bei Luo mit 78% noch höher.<sup>103, 104</sup>

Bei Cardarelli wurden alle Patienten vor ECMO reanimiert. 112 von 135 wirklich vor dem Einbau von ECMO, 21 sogar simultan.<sup>15</sup>

Bei Chen hatten ebenfalls alle Patienten eine CPR > 10 min, wobei 100% defibrilliert wurden. Die Dauer betrug dabei ähnlich wie bei Lin (48,7+/-26,9 min) 52,8+/-37,2 min.<sup>19, 105</sup>

### 5.10.9. Einfluss verschiedener Kreislauf- und Laborparameter

Die verschiedenen Kreislauf- und Laborparameter, die vor oder während des ECMO-Einsatzes erhoben werden können, können bedingt Auswirkungen auf das Überleben oder Versterben der Patienten haben.

So gibt die Studie von Chen an, dass 93,2% der Patienten vor der ECMO-Insertion inotropische Medikamente benötigen. Später Überlebende benötigen dabei im Mittel 55,9+-65,6 ug/kg/min während der Reanimation. Ähnliches zeigt sich in der Studie bei Lin. Hierbei benötigten 92,7% inotropische Unterstützung in Form von Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin, Isoproterenol und Milrinon. Mittlere Dosis war hierbei 54,0+-66,6 ug/kg/min.<sup>19,105</sup>

Ein weiterer Faktor, der in fast allen Studien behandelt wird, ist der Einfluss des Laktatwerts. Formica et al. stellten fest, dass ein Blutlaktatspiegel >3 mmol/48 h mit einer erhöhten 30-d-Mortalität von 52% verbunden ist. Der Grund dafür scheint die geringere Organperfusion trotz optimalem Blutfluss zu sein.<sup>47</sup>

Ähnliches stellten Chen und Kollegen fest. Diese sind der Meinung, dass das maximale Laktatlevel innerhalb von 24 h entscheidend ist. Während die Überlebenden zu Beginn ein höheres Level von 12,7+-6,2 ( median 12 (2,4-39,7)) hatten, lag es bei den Versterbenden deutlich niedriger mit 6,2+-5,5 (median 3,7 (1,1-20)).<sup>19</sup>

Weitere Studien, die sich damit beschäftigten, ließen jedoch auf keinen signifikanten Unterschied schließen. So stellten Koetal keinen signifikanten Unterschied in den ersten 24 h erkennen, ebenso verhielt es sich bei Luo. Hierbei ist jedoch auch anzumerken, dass diese Gruppe die Laktatwerte nur bis zu 24 h verfolgte und im Anschluss nicht weiter beachtete. Die Gruppe um Bakhtary stellte jedoch auch bei 72 h keine statistisch signifikanten Unterschiede fest.<sup>47, 105</sup>

Die Gruppe um Formica definierte die Anzahl der zu transfundierenden Produkte auch als entscheidend: je mehr infundiert werden musste, desto höher war die 30-d-Mortalität.

Ebenfalls ist die Höhe der CK-MB entscheidend. So ist feststellbar, dass die CK-MB signifikant häufiger bei den Patienten erhöht, die nicht geweant werden können. So ist es nicht erstaunlich, dass bei einer CK-MB in 48 h >11,26% die 30-d-Mortalität bei 30% liegt.<sup>47</sup>

### 5.10.10. Prädiktierende Faktoren

Als speziell für nicht-kardiotomierte Patienten haben die verschiedenen Studien mehrere für das Überleben prädiktierende Faktoren identifiziert.

So wirken sich die Präexistenz von Dyslipidämie und die Absenz früherer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Ereignisse ebenso negativ auf das Überleben auf wie das Vorhandensein von end-Stadium-Nierenversagen und höherem Alter.<sup>19</sup>

Dahingegen wirken sich das weibliche Geschlecht, eine signifikant kürzere Unterstützungszeit zwischen 0,875- 3,2 d und eine kürzere CPR-Dauer < 30 min positiv auf das Überleben auf.<sup>15, 118, 171</sup>

### 5.10.11. Todesursache

Die Häufigkeiten der Todesursachen sind bei den Studien relativ ähnlich.

Besonders oft trat Multiorganversagen und Hirnschäden auf. So war Multiorganversagen in der Studie von Liden mit 42,8% eine sehr häufige Todesursache, genauso viele Patienten verstarben an einem bleibenden Hirnschaden und 14,3% hatten einen Low Cardio Output.<sup>103</sup>

Bei Formica et al. war Multiorganversagen ebenfalls am häufigsten mit 53,8%, Hirntod mit 11,5% stand an zweiter Stelle. Jeweils 3,8% der Patienten erlitten Herzstillstand, Peritonitis, Leberversagen, Motilitätsstörung des Herzens und respiratorische Insuffizienz. In jeweils 7,7% trat Herzversagen und schwere Hämorrhagie auf.<sup>47</sup>

## 5.11. Kosten-Nutzen-Relation

Die Kosten für eine ECMO-Therapie setzen sich aus vielen verschiedenen Teilen zusammen. Dazu zählen neben prä- und post-ECMO-Krankenhaus-Kosten auch Transport und Mehraufwand für ICU-Pflege.

Aufgrund der Komplexität existieren bis heute nur sehr wenige Studien, die dieses Thema genauer durchleuchten. Während die Studien-Verantwortlichen der CESAR-Studie planen, das Kosten-Nutzen-Risiko im 6-Monate-follow-up in den Vergleich zum konventionellen Management zu setzen, existieren heute erst wenige retrospektive Studien- meist unter Neugeborenen.

ECMO verursacht im Vergleich zum konventionellen Management höhere Gesamt-Kosten,

darunter initiale Krankenhaus-Kosten, zzgl. der Kosten für den erhöhten Pflege-Bedarf und Transportkosten, entlässt aber auch mehr behinderungsfreie Überlebende aus der Therapie. Die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr werden mit 13385 Pfund angegeben; die für jedes behinderungsfreie Lebensjahr liegen bei 23566 Pfund. In einer niederländischen Studie unter 80 pädiatrischen Patienten werden die Gesamtkosten pro Überlebendem mit 176467 \$ beziffert; die Studiengruppe um Vats et al. explorierte Kosten von \$4190 pro gewonnenem Lebensjahr.

Gerade in heutigen Zeiten bei stets steigenden Krankenhauskosten und Druck des Gesundheitssystems sind kosten-effektive Therapien notwendig, um dem Prinzip der evidenz-basierten Medizin Rechnung zu tragen.

Eine kürzliche Studie von Stevens zeigt, dass Kosten von \$4500-30000 pro gewonnenem Lebensjahr weiterer gut-designter randomisierter Studien bedürfen.

Während ECMO heute in seiner Effektivität bei Neugeborenen und Kindern gut akzeptiert werden, ist es bei Erwachsenen immer noch umstritten.

Hilfreich zur Einschätzung ist dabei der Vergleich von ECMO mit anderen medizinischen Kostenfaktoren. So liegt das 10-Jahres-Überleben nach Herztransplantation bei 54,1% und bedeutet Kosten von 126695 \$ pro Überlebenden; dezidiert gesehen sind dies \$ 26900 pro gerettetem Lebensjahr. ECMO liegt im Vergleich zu diesen Kosten etwa auf gleicher Höhe oder verursacht in bestimmten Fällen weit weniger Kosten – diesbezüglich ist die Kosten-Nutzen-Relation bei ECMO gegeben.<sup>27</sup>

Morbidität und Mortalitätsdaten allein sind im Vergleich zu den Kosten nur inkomplette Messparameter des Outcomes. Ebenso zählen dazu der geistig-seelische Zustand, die Fähigkeit zur Ausübung der sozialen Rolle, die generelle Zufriedenheit, die Rückkehr in die Arbeitswelt und die Möglichkeit zur unabhängigen Lebensführung.

Eine kürzlich veröffentlichte Studien von Wang et al. zeigt aber, dass ECMO-Patienten post-Therapie ihre Lebensqualität signifikant niedriger bewerten und v.a. über physikalische und emotionale Einschränkungen klagen. Bei stets wachsender Anzahl von ECMO-Therapien sollte gerade dies in den Fokus klinischer Forschungen gerückt werden. So könnte früherer ECMO-Beginn Myokard-Schäden und Hypoxie sekundär vermeiden und weniger Nachbehandlungen nötig machen; Folge davon sind zufriedener Patienten und geringere Kosten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte als multidimensionales Konzept betrachtet werden, das auf der Patienten-Selbstwahrnehmung der eigenen Gesundheit und der integrierten



physikalischen Funktion mit dem psychologischen Status und der sozialen Dimension basiert. Bestehen Zweifel an der Evidenz-Basiertheit einer Therapie kann gerade diese Gesundheitsstatus-Forschung helfen, die Patientensicht in die klinische Praxis zu setzen und Therapien zu evaluieren. Trotz kompletter Zufriedenheit, durch ECMO überlebt zu haben, bedeutet ECMO größeren Stress und post-operatives Risiko als konventionelle Therapien. Überlebende sind auch nachhaltig in ihrer physischen Vitalität beeinträchtigt; mentale Beeinflussung entsteht durch prolongierte ICU-Aufenthalte während ECMO und Komplikationen wie Nierenversagen und Infektionen.

ECMO als Schlüssel zum Überleben ist belegt; um die Lebensqualität der Überlebenden jedoch weiterhin noch mehr zu verbessern, sind weitere klinische Forschung nötig: So zeigen sich unter Umständen frühe physikalische Betreuung, psychiatrische Unterstützung und ein engmaschiges Follow-up-Programm als evident, um den Nutzen von ECMO auch bzgl. der Lebensqualität zu preservieren.<sup>173</sup>

## 5.12. Ethische Fragestellung

Bei Betrachtung, welche ethische Fragen eine ECMO-Therapie aufwirft, ist primär das klinische Setting entscheidend. Zum Zeitpunkt der Insertion ist der Patient extrem vulnerabel und vollständig von medizinischen Entscheidungen abhängig. Man versucht, potentiell Organversagen durch eine temporäre Ersatztherapie zu umgehen – eine Entscheidung, die auf schmalen Grad zwischen Leben und Tod wandelt.

Eine besondere Rolle kommt dabei den behandelnden Ärzten zu: klinische Erfahrung und pflichtgestützte Moral sind unerlässlich. Eine Entscheidung für oder gegen ECMO darf nicht nur auf evidenz-basierten Daten beruhen, sondern muss die gesamten Umstände durchleuchten. Deshalb wird aus ethischen Gründen meist auf den Einsatz bei profunder neurologischer Behinderung, kongenitalen Anomalien oder anderen Konditionen, die inkompatibel mit würdigem Leben sind, verzichtet.<sup>129, 162</sup>

Nebenbei muss Ethik aber auf Wissen gestützt sein und Patienten-zentrierte Werte rücken in den Mittelpunkt, wenn das weitere Geschehen ungewiss ist. Im kritischen Fall ist aber meist die Meinung und die Einschätzung eines erfahrenen Kliniklers beeinflusst von den Techniken und Erfahrungen einer Institution entscheidend.<sup>27, 129</sup>

ECMO gehört wohl zu den wenigen medizinischen Therapien, für die es bis dato keine adäquaten kontrollierten, randomisierten Studien gibt. Für ECMO wird es stets eine verhältnismäßig nur geringe Anzahl an Patienten geben und die Entscheidungen für und

gegen eine Insertion werden meist schnell und unter Notfall-Bedingungen getroffen. Am entscheidendsten ist hierbei aber die Protektion von menschlichen Forschungsteilnehmern: unethisch dabei wäre es, Patienten – aufgrund der randomisierten Zuordnung zu einer Studiengruppe- eine effektivere medizinische Therapie vorzuenthalten.

Während einige Vertreter evidenz-basierter Medizin auf einen höheren Studienstandard für ECMO pochen, gilt es als ethischer Imperativ, auch neuere, nicht komplett durchforschte Therapien wie ECMO offen zu betrachten und zu erwägen, was der angemessene und nicht unbedingt Evidenz-prädiktive Erfolg ist. Im größeren Kontext heißt dies für ECMO, dass am bedeutendsten der informed consent ist: Risiko, Nutzen und Alternativen müssen als Grundlage für eine korrekte ethische Entscheidung gegeneinander abgewogen werden.<sup>27, 133</sup>

## 6. Zusammenfassung

### 6.1. Studienziel

Obwohl sich die fundamentale Technologie über die Jahre nicht wesentlich verändert hat, werden stets neue Bemühungen und Forschungen aufgewendet, um die einzelnen Komponenten zu verbessern und die Komplikationsraten zu senken.<sup>158</sup> Da sich die Komplexität der Fälle deutlich erhöht hat, wurde die Entwicklung neuerer, modernerer und weniger komplikations-behafteter Kreislauf-Komponenten unumgänglich.<sup>120</sup>

So wurden über die Jahre biokompatiblere, leichter zu handhabende Pumpen entwickelt – andere Pumpprinzipien, -kontrollenrichtungen und –größen gelten als entscheidende Meilensteine. Die entscheidendste und augenblicklich erfolgreichste verwendete Neuerung ist dabei eine nicht-okklusive Pumpe, die servokontrolliert arbeitet. Die neuen Pumpenarten sollten einerseits miniaturisiert sein, andererseits aber trotzdem dazu fähig, einen adäquaten Blutfluss zwischen 0 und 10 l / min aufrecht zu halten. Durch sehr kleine Füllvolumina können sie dann als sog. Intubing-Pumpen theoretisch an jeder Stelle im System eingesetzt werden. Inline-Pumpen wie die Deltastream-Pumpe garantieren maximale Flexibilität, da sie sowohl für veno-arterielle und veno-venöse Zirkulation einsetzbar sind. Darüberhinaus wurden dadurch auch erhöhte Sicherheitseinstellungen und höhere Effizienz bei geringer Erythrozyten-Traumatisierung etabliert.<sup>6, 10, 17, 22, 120, 158</sup>

Neben der Weiterentwicklung der Pumpensysteme wurde v.a. eine Verbesserung der Oxygenatoren angestrebt. Dabei wurden folgende Prinzipien in den Vordergrund gerückt: Die Verbesserung des Gas-Austausches, die Erhöhung der Biokompatibilität, das Senken von thrombolischen bzw. embolischen Risiken durch vermehrten Einsatz von Filtern, die Verminderung des Scher-Stresses auf das Blut, um Hämolyse zu vermindern und einer damit verbundenen Senkung des inneren Widerstands.<sup>11, 120, 158</sup>

Daraus resultierte die Entwicklung von kleineren, Leckage-resistenten Hohlfasermembran-oxygenatoren.<sup>120</sup> Ein weiterer Schritt war die Herstellung von mikroporösen, Microfaser-Polymethylpropylen-Membranen wie sie in den Oxygenatoren von QuadroxD, Medos und Novalung verwendet werden. Durch ihren geringeren Widerstand dulden sie geringere Drücke im Blutkreislauf, weniger Bluttrauma (v.a. bei zusätzlicher Verwendung von Zentrifugalpumpen), sowie höherem Blutfluss und verlängerter Produktlebensdauer.<sup>135</sup>

Das Problem der starken Blutung und der Thrombembolisation wurde durch bioaktiven Überzug der artifiziellen Oberflächen besser beherrschbar. Heparin als kostengünstige und hoch negativ polare Substanz zur Beschichtung senkt das Maß der benötigten, systemischen Antikoagulation bzw. verhindert es in manchen Fällen sogar komplett – und senkt so das Risiko für das Auftreten von unkontrollierten Blutungen bei zu viel und von Thrombemboli bei zu wenig Antikoagulation.<sup>120</sup> Darüberhinaus können mit herkömmlicher Antikoagulation nicht kontrollierbare Blutungen durch neu entwickelte rekombinante Faktoren in den Griff gebracht werden.<sup>38, 125, 172</sup>

Neben den technischen Veränderungen machten v.a. die Einsatzbereiche von ECMO einen Wandel durch.

War ECMO anfangs v.a. bei ARDS in Neonaten genutzt, gipfelte diese Nutzung schon im Jahr 1992. Galt das Unterstützungssystem davor als einzige relevante Behandlungsoption bei neonatalem ARDS, wurden dann auch andere, weniger invasive Maßnahmen entwickelt: Die Verwendung von hochfrequenter oszillierender Beatmung, die Entwicklung von inhalativem NO sowie der Einsatz von rekombinantem Surfactant führten dazu, dass ECMO bei neonatalem ARDS jetzt nicht mehr als erste, sondern als nächste Option gilt, wenn der Patient auf maximale, konventionelle Therapie oder weniger invasive Technologien nicht anspricht.<sup>6, 24, 27</sup> Dabei wurden einige Prädiktoren für erhöhte Mortalität identifiziert und in verschiedenen Studien verifiziert. Dazu zählen Alter << 1 Monat, renale und hepatische Dysfunktion, prä-ECMO-Ventilation und männliches Geschlecht.<sup>5, 27, 155</sup>

Jedoch präsentiert sich ECMO seit geraumer Zeit auf anderem Gebiet neonataler Behandlung. Heute können komplette tracheale Obstruktionen und kongenitale Diaphragma-Hernien prä partum so erfolgreich therapiert werden, dass ECMO sogar in das ex-utero intra-partum Treatment (EXIT) integriert wurde. Aufgrund der Invasivität, der experimentellen Natur, dem unbekanntem Effekt der Gefäßligation und der hohen Inzidenz von mechanischen und Patienten-Komplikationen herrschen hier jedoch strenge Selektionskriterien.<sup>27, 155, 178</sup>

So wie die ECMO-Therapie bei Neugeborenen auf andere Behandlungsoptionen verlegt wurde, schlägt sie auch bei adulten Patienten neue Wege ein. Anfangs nur zur Behandlung bei ARDS, also reinem Lungenversagen, und zur pulmonalem Embolektomie konzipiert, kann heute ein viel breiteres Patientengut bei der Behandlung Erwachsener erschlossen werden. Neben der Unterstützung bei Lungenversagen übernimmt v-a ECMO heute als eine

der Hauptaufgaben die kardiale Funktion bei postoperativem Low-Cardio-Output-Syndrom, anderem Pumpversagen, verursacht durch kardiale Grunderkrankungen, oder als bridge-to-transplant oder als bridge-to-decision, ebenso wie zur Unterstützung von Kardiopulmonalen Reanimationsverfahren (E-CPR).<sup>70,72,178</sup>

Diese Erweiterung bzw. Verschiebung der Einsatzmöglichkeiten ist heute v.a. auf besseres Kompletverständnis der Biologie bzw. Pathophysiologie der zu therapierenden Krankheiten und effizienteres „Know-how“ der benötigten Techniken zurückzuführen – aber auch auf besseres Patienten-Management und den Einsatz von ECMO an speziell trainierten Zentren.<sup>62</sup>

Nach eingehender Betrachtung der aufwendigen Managementstrategien eines ECMO-Patienten und der Vielzahl von möglichen, zu ECMO führenden Ausgangsdiagnosen unterschiedlicher Schwere und oft nicht überschaubarer und plötzlich eintretender Pathophysiologie erweist sich eine Therapie mit Extrakorporaler Membranoxygenierung oft als eine der letzten Option, um dem Patienten Zeit zur Organ-Erholung zu verschaffen.

Das Fehlen von adäquaten Therapieoptionen zu ECMO und der großen Streubreite von möglicherweise auftretenden Komplikationen machen eine Entscheidung für oder gegen den Einsatz von ECMO diffizil.

Obwohl in den letzten Jahren seit der technischen Weiterentwicklung der ECMO-Systeme die Forschung von prädestinierenden Überlebensfaktoren enorm vorangetrieben wurde, existieren heute nur wenige, größere Fallzahlen beurteilende Studien ausgebildeter Zentren.

Darunter gibt es kaum Studien, die die prädiktiven Überlebensfaktoren bei Patienten mit ECMO-Bedarf ohne vorausgegangen Kardiotomie, beruhend auf anderen Organversagen, betrachten. Grund dafür mag eine relativ geringe Fallzahl über viele Jahre hinweg in den großen Zentren sein, ebenso ist eine große Spannweite der vorhandenen Eingangsdagnosen häufig schwer einzuordnen. Als weitere Herausforderung gilt zudem die Tatsache, dass diese Patienten häufig aus guter Gesundheit ein Organversagen entwickeln und die Entscheidung für oder gegen ECMO nicht durch vorausgegangen Beobachtung des Patienten, dessen Status und dessen Einschätzung beeinflusst werden kann.

Gerade bei diesen Patienten ist es aber deshalb von enorm großer Wichtigkeit, Vorhersagewerte über den Nutzen-Risiko-Quotienten und die möglichen Überlebenschancen bei Abwägen des möglichen Einsetzens von Komplikationen schnellstmöglich zu erwägen,

um eine ethisch und medizinisch korrekte, sowie gesundheitspolitisch richtige Entscheidung zu treffen.

Im Zeitraum vom 1. Januar 2002 bis zum 31.12.2009 wurden insgesamt 208 Patienten am Universitätsklinikum Regensburg, Deutschland, mit einer veno-arteriellen Extrakorporalen Membranoxygenierung versorgt; 103 Patienten wurden ohne vorausgegangene Kardiotomie aus diversen Gründen an das System angeschlossen.

Das Patientengut besteht dabei aus den 103 Patienten im Alter von 51,2 $\pm$ 16 Jahren und einer Geschlechterverteilung weiblich/männlich von 35 / 68. Sie wiesen einen durchschnittlichen BMI von 27 $\pm$ 4,9 kg/m<sup>2</sup> auf und hatten in 23,6% ein bereits vorbestehendes chronisches Nierenversagen. Darüberhinaus hatten sie als definierende Eingangswerte einen SOFA Score von 13 $\pm$ 2,7. Bei den 103 Patienten, von denen insgesamt 29 (28,1%) überlebten, gab bei 54 Patienten ein primär kardiales Problem den Ausschlag. Innerhalb dieses Patientenguts überlebten 17 (31,5%). Bei den verbleibenden 49 Patienten initiierte eine sekundär kardiale Problematik den ECMO-Beginn. Unter diesen Personen überlebten 12 (24,5%).

## 6.2. Ergebnisdarstellung

Insgesamt überlebten 28,2% der Patienten (29 von 103), 71,8% (74 von 103) verstarben ungeachtet des Todeszeitpunktes; am System direkt verstarben 57,3% der Patienten (59 von 103), post-weaning nochmals 14,5% (15 von 103).

Innerhalb des Patientengutes wurden 8 Patienten primär chirurgisch-zentral, 95 perkutan-chirurgisch kanüliert.

Von den 8 zentral kanülierten Patienten überlebten 25%, von den perkutan kanülierten hatten 28,4% ein positives Outcome.

Bei Beobachtung der prä-insertionell erfahrbaren Faktoren, ist innerhalb dieser Studienpopulation feststellbar, dass vor dem Einbau der ECMO keine demographischen oder faktischen Werte das spätere Überleben oder Versterben prädiktieren.

Da jedoch die Höhe des SOFA-Scores zwischen den Gruppen innerhalb unserer Studiengruppe ein Wahrscheinlichkeits-p von 0,0588 errechnen lässt, ist ein Trend zu erkennen, dass diejenigen Patienten, die zu Beginn der ECMO-Unterstützung einen höheren

SOFA-Score haben, öfter versterben. Bei Betrachtung einer größeren Studienpopulation kann dieser Trend u. U. statistisch signifikant verifiziert werden.

Zu den Parametern, die während der ECC neu auftreten oder sich im Krankheitsverlauf ändern, zählen die Laborwerte. Dabei fallen unter den Faktoren, die sich im Laufe der Unterstützung ändern, einige ins Auge, die im Verlauf auf ein späteres Überleben oder Versterben hindeuten. Zum Zeitpunkt des Unterstützungseinbaus zeigt ein höherer, eher im Normalbereich liegender Quick-Wert signifikant höhere Überlebenschancen an. ( $p=0,0025$ ; Überlebende 78 (55,5-83); Versterbende 48 (28,5-71)). Innerhalb einer noch größeren Studiengruppe könnte auch die Aktivität der Lipase eine statistische Signifikanz aufweisen. Bei uns zeigt sie einen extrem starken Trend, bei denjenigen Patienten, die später versterben, zum Zeitpunkt der ECMO-Insertion stark erhöht zu sein ( $p=0,0595$ ): So hatten Überlebende einen mittleren Wert von 26 U/l (23-41), die Versterbenden deutlich höhere mit 45 U/l (28,25-63,5).

Zwei Stunden nach Insertion wirkt sich der Horowitz-Koeffizient prädiktiv auf das spätere Outcome aus. So ist er bei den später überlebenden Patienten signifikant höher mit 203 (168-414) als bei den versterbenden mit 205 (178-517) ( $p=0,0460$ ). Außerdem zeigt ein niedrigeres Kreatinin ( $p=0,0210$ ; Überlebende 1,3 (0,9-1,85); Versterbende 1,85 (1,21-2,65)) ebenso wie eine geringere Aktivität der Alkalischen Phosphatase ( $p=0,0136$ ; Überlebende 53 (36,8-64,8); Versterbende 75 (55,25-94)) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen auf. Bei mehreren Studienteilnehmern wird möglicherweise auch der Trend, dass ein erhöhter Harnstoff-Wert zum Zeitpunkt 2h nach Insertion die Patienten häufiger versterben lässt, statistisch signifikant ( $p=0,0534$ ; Überlebende 57 (40-65); Versterbende 48 (42,25-117)).

Zeigte der 2h-Wert des Kreatinin-Spiegels bereits signifikante Unterschiede zwischen versterbenden und überlebenden Patienten an, wird diese Signifikanz auch im weiteren Verlauf aufrechterhalten. Auch 1 d nach Einbau prädiktieren erhöhte Werte späteres Versterben ( $p=0,0095$ ; Überlebende 1,4 (0,9-1,7); Versterbende 2,2 (1,2-2,8)). Bei Betrachtung des Harnstoff-Spiegels verhält es sich ähnlich: hier war 2h nach Einbau gerade noch keine Signifikanz darstellbar, zum Zeitpunkt von 24 h nach Insertion zeigt sich aber ein statistisch deutlicher Unterschied. Überlebende hatten dabei mittlere Werte von 58 (39,25-85,25), Versterbende von 88,5 (69,25-138,25) ( $p=0,0022$ ).

Auch die Anzahl der Thrombozyten zum Zeitpunkt 24 h gilt für das weitere Outcome als entscheidend. So sind die Thrombozytenzahlen bei den Überlebenden mit mittleren Werten von 123 (97-172) signifikant höher als bei den Versterbenden (90 (59-139)) ( $p=0,0494$ ).

Innerhalb des Gerinnungssystem lassen sich zu diesem Zeitpunkt, bei dem sich der Körper bereits an die ECMO gewöhnt hat, noch weitere Faktoren, die signifikant besseres oder schlechteres Überleben vorraussagen. So gilt, dass höheren Quick-Werte mit besserem Überleben verbunden sind ( $p=0,0059$ ; Überlebende 59 (50-72); Versterbende 43 (35-66)), während höhere PTT-Werte häufigeres Versterben vorhersagen ( $p=0,0338$ ; Überlebende 54 (47-61); Versterbende 62 (49-95)). Ebenso gilt der Laktatspiegel entscheidend: Bei den später Überlebenden ist er generell signifikant niedriger. Mittlere Werte der Überlebenden bei 42 (24-64) mg/d und der später Verstorbenen von 73 (35-108) zeigen deutliche Unterschiede an ( $p=0,0366$ ).

Wie auch zum Zeitpunkt von 1 d nach Insertion prädiktieren auch die Kreatinin- und Harnstoff-Werte zum Zeitpunkt von 48 h am System das Outcome. (Kreatinin:  $p=0,0136$ ; Überlebende 1,2 (0,8-1,6); Versterbende 1,9 (1,4-2,8); Harnstoff:  $p=0,0050$ ; Überlebende 50 (38-68,5); Versterbende 48 (61,25-112)). Ebenso zeigt sich zu diesem Zeitpunkt der Wert des Laktats wieder als prädiktiv. Auch hier sind höhere Werte für das Überleben signifikant nachteilig. ( $p=0,0227$ ; Überlebende 20 (15-39); Versterbende 40 (28-53)). Dazu zeigt sich auch die Höhe der benötigten Katecholaminunterstützung bezüglich des Bedarfs an Suprarenin prädiktierend. So ist die benötigte Dosis mit 0,1 (0,07-0,13) bei den Überlebenden signifikant niedriger als bei den später versterbenden mit 0,02 (0,09-0,35) im Mittel ( $p=0,0400$ ).

Zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes, wenn der Ausbau der ECMO vorgenommen wird, bleibt dieser signifikante Unterschied zwischen lebenden und versterbenden Patienten bezüglich der benötigten Suprarenindosis bestehen. Auch hier brauchen die trotz dessen später versterbenden deutlich größere Mengen mit 0,15 (0,1-0,18) im Mittel im Vergleich zu 0,07 (0,03-0,111) bei den Überlebenden ( $p=0,0493$ ). Gleiches gilt auch für die Höhe des Laktatspiegels, wie sie bereits zu den vorherigen Zeitpunkten statistisch entscheidend war. Deutlich angestiegene Werte von 32 (21-68) bei den Versterbenden stehen hier im scharfen Gegensatz zu mittleren 14 (11-25) bei den Überlebenden ( $p=0,057$ ). Zum Zeitpunkt des ECMO-Ausbaus zeigt sich auch der pH-Wert als eine signifikant prädiktierende Variable. Während die überlebenden Patienten dabei mittlere Werte von  $7,45 \pm 0,07$  großteilig im



Normbereich liegend haben, zeigt sich bei den später versterbenden eine deutliche Azidose mit  $7,36 \pm 0,2$  ( $p=0,0389$ ).

Die meisten signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zeigen sich jedoch erst einen Tag nach Unterstützungsende, wenn die Patientensituation und –konstitution nicht mehr nur artifiziell vom System aufrecht erhalten wird, sondern die Patienten selbst ohne künstliche Unterstützung ihr Kreislaufsystem auf der Höhe halten müssen.

Dazu zählt primär der mittlere arterielle Druck (MAP). Dabei schaffen es die überlebenden Patienten, selbst einen höheren Druck aufrecht zu halten als diejenigen Patienten, die später versterben ( $p=0,0441$ ; Überlebende  $78,6 \pm 12$  mmHg; Versterbende  $68 \pm 12$  mmHg).

Weiterhin zeigt sich auch die Höhe des Biliubin-Spiegels als entscheidend; so haben die überlebenden mit  $0,8$  ( $0,6-1,7$ ) im Mittel deutlich niedrigere Werte als die später toten mit  $3,6$  ( $0,7-11,3$ ) ( $p=0,0084$ ). Wie schon zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes präsentiert sich auch der pH-Wert als prädiktiver Faktor. Auch hier gilt, dass die Patienten, die das Krankenhaus später verlassen, eher normwertig sind ( $7,43 \pm 0,46$ ), während sich die versterbenden mit durchschnittlich  $7,38 \pm 0,7$  eher azidotisch zeigen ( $p=0,0144$ ). Ein weitere bekannte Variable ist der Laktat-Spiegel. Dabei ist die Menge des freien Laktats bei den Verstorbenen mit durchschnittlich  $55$  ( $21-66$ ) sehr viel höher als bei den Überlebenden ( $12$  ( $11-15$ )) ( $p=0,0013$ ) und bildet somit Grundlage für die entstehende Laktat-Azidose, die dann ebenfalls signifikante Unterschiede im pH-Wert zwischen den Gruppen hervorruft. Nach Beendigung des ECMO-Systems und damit dem Stop der systemischen Heparinisierung ist die Beeinträchtigung des Gerinnungssystems ebenfalls ein prädiktiver Faktor. Diejenigen Patienten, die es schaffen, einen einigermaßen im Normalbereich liegenden Quick-Wert trotz der vorausgegangenen systemischen Antikoagulation aufrecht zu halten, überleben häufiger ( $p=0,0423$ ; Überlebende  $80$  ( $70-93$ ); Versterbende  $55,5$  ( $51,8-85$ )). Ein niedriger PTT-Wert wirkt sich ebenfalls positiv auf das Outcome aus ( $p=0,0075$ ; Überlebende  $38$  ( $35-44$ ); Versterbende  $46,5$  ( $44,3-50,8$ )).

Die Komplikationsinzidenz während der ECMO gilt generell als hoch. Dabei gilt, dass Beinischämie tendenziell eher bei Überlebenden auftritt ( $p=0,0800$ ). Diese Tendenz kann sich dabei bei Betrachtung einer größeren Patientengruppe durchaus als statistisch signifikant entwickeln. Hingegen bereits gesichert ist, dass Überlebende häufiger in die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II inzidieren ( $p=0,02$ ).

Retrospektiv betrachtet gilt auch die Dauer der Unterstützung als signifikant unterschiedlicher Faktor. Dabei gilt, dass eine kürzere ECMO-Dauer mit höherer Mortalität assoziiert ist ( $p=0,0087$ ; Überlebende 4 d (2-6); Versterbende 2 d (0-5))

	<i>prä</i>	<i>2 h</i>	<i>24 h</i>	<i>48 h</i>	<i>Ende</i>	<i>1 d post</i>
<i>Horovitz-Quotient</i>		0,0460				
<i>Suprarenin-Dosis</i>				0,0400	0,0493	
<i>Kreatinin</i>		0,0210	0,0095	0,0136		
<i>Harnstoff</i>		0,0534	0,0022	0,0050		
<i>Alkalische Phosphatase</i>		0,0136				
<i>Lipase</i>	0,0595					
<i>Thrombozyten</i>			0,0494			
<i>PH-Wert</i>					0,0389	0,0144
<i>Laktat</i>			0,0366	0,0227	0,0052	0,0013
<i>Quick-Wert</i>	0,0025		0,0059			0,0423
<i>PTT</i>			0,0338			0,0075
<i>MAP</i>						0,0441

Abb.45: Prädiktive Variablen im Zeitverlauf (Angabe mit Wahrscheinlichkeit-p)

Innerhalb der gesamten Studienpopulation wurden 56 Patienten mechanisch-manuell reanimiert, 31 Patienten erhielten eine medikamentöse Wiederbelebung; 16 Patienten waren nicht reanimationspflichtig.

Während unter den nicht reanimierten 62,5 % verstarben, lag diese Zahl ähnlich bei den rein-medikamentös reanimierten Patienten bei 61,29 % . Im Gegensatz zu diesen beiden Gruppen lag die Zahl der Versterbenden bei den mechanisch reanimationspflichtigen deutlich höher: Innerhalb dieser Patientengruppe verstarben 80,36 % . So ist die mechanisch-manuelle Reanimation signifikant mit einer höheren Sterblichkeitswahrscheinlichkeit verknüpft ( $p=0,036$ ).

Ebenfalls ein großer Unterschied zwischen diesen drei Reanimationsgruppen ist bezüglich der Dauer am ECMO-System zu erkennen.

Waren die mechanisch-reanimierten Patienten aufgrund der relativen hohen Wahrscheinlichkeit, am System zu versterben, nur kurze Zeit am System (median 1 d (0-3,5 d)), verbrachten die anderen beiden Gruppen signifikant längere Zeit an der ECMO.

Innerhalb der Laborwerte gibt es einige, die einen deutlich signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Gruppen im Laufe der ECMO-Behandlung aufweisen.

Dabei am auffälligsten ist das Bilirubin, das sich sowohl im prä-ECMO-erueibaren Wert als auch in Werten während der ECMO deutlich unterscheiden.

Zu Beginn der ECMO haben die mechanisch reanimierten Patienten mit  $1,6\pm 4,3$  mg/dl die höchsten Werte und unterscheiden sich somit signifikant von denjenigen Patienten, die keine Reanimation hatten ( $1,9\pm 1,7$  mg/dl,  $p=0,0321$ ) und von den medikamentös wiederbelebten Patienten ( $1,3\pm 1,0$  mg/dl,  $p=0,0094$ ). Im weiteren Verlauf der ECMO hatten diejenigen Patienten, die keine Reanimation erhielten, stets deutlich höhere Bilirubin-Werte.

So ist der Harnstoff bei den nicht-reanimationspflichtigen Patienten am höchsten mit  $95\pm 70,7$  mg/dl. Ähnlich hoch waren die prä-ECMO-Werte bei den medikamentös-reanimierten mit  $84,5\pm 71$  mg/dl. Dabei unterscheiden sich diese Gruppen von den mechanisch Reanimierten (mittlerer Wert  $54,9\pm 42,7$  mg/dl).

Die Höhe des Laktat-Spiegels, das zwischen den Überlebenden und später Versterbenden gute Vorhersagen erlaubt, ist innerhalb dieser Gruppe nicht unterschiedlich.

Die Betrachtung der Katecholamin-Dosen hingegen zeigt wieder deutliche Unterschiede unter den drei Reanimationsgruppen. Dabei benötigen die mechanisch reanimierten Patienten vor Beginn der ECMO-Unterstützung mit  $1,5$  ( $0,9-4$ )  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  signifikant höhere Suprarenin-Dosen als diejenigen Patienten, die überhaupt nicht reanimiert werden müssen ( $0,5$  ( $0-1,5$ )).

ug/kg/min,  $p=0,0445$ ) und die rein medikamentös reanimierten Patienten (0,5 (0-1,2) ug/kg/min,  $p=0,0066$ ). Die Höhe des Noradrenalin-Spiegels zeigt sich zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes als signifikante Größe. Hierbei unterscheiden sich die nicht reanimationspflichtigen Patienten deutlich von den Patienten, die mechanisch wiederbelebt werden mussten.

Die häufigsten Todesursachen waren eine verminderte Herzauswurf-Leistung, zerebrale Schädigung und das Auftreten von Multiorganversagen. Seltener Ursachen waren septisches Kreislaufversagen, unstillbare Blutungen und bleibende, respiratorische Insuffizienz.

### 6.3. Ergebnisdiskussion

Das Patientengut dieser Studie ist im Vergleich zu anderen, bereits vorbestehenden Studien relativ groß, da in dieser Studie ausschließlich Patientenfälle inkludiert sind, die ohne eine vorausgegangene Kardiotomie an die ECMO angeschlossen wurden und deshalb eine Vielzahl außergewöhnlicherer Eingangsdagnosen hier vorliegen.

Insgesamt war unter den 103 Patienten ein Gesamtüberleben von 28,1% zu verzeichnen. Von der ECMO entwöhnt konnten dabei 42,7 % werden, nach dem Weaning verstarben jedoch noch 14,5%.

Damit liegen unsere Ergebnisse direkt im Mittel zu anderen Studien, die sich mit dem selben Thema beschäftigen. So berichten Chen et al. insgesamt von 28,8% Überleben, die Ergebnisse von Lin et al. sind mit 29,1% survival ähnlich bei einer Weaning-Rate von 49,1%.<sup>19, 105</sup> Formica et a. beschreiben Weaning-Raten von 69%, schlussendlich werden aber auch hier 38,1% aus dem Krankenhaus entlassen.<sup>47</sup>

Im Gegensatz dazu weisen jedoch auch andere Studien höhere Überlebensraten von 50% auf. Dieser Unterschied ist jedoch differenziert zu sehen. In Regensburg sind die Kriterien, die das Team zu einer ECMO-Insertion veranlassen, relativ eng gesteckt.

Bei Betrachtung möglicher, prädiktiver Faktoren gilt Laktat als wichtigster Parameter für die Qualität der Perfusion. Dabei spielt die metabolische Situation des Körpers eine große Rolle. Die Perfusion wird hauptsächlich durch die Höhe des ECMO-Flusses erreicht, der pH-Wert der Patienten wird dabei intensivmedizinisch gepuffert oder vom Patienten selbst stabil gehalten.

So wird der Fluss bei allen Patienten ähnlich hoch gehalten und somit die Perfusion bei allen Patienten ähnlich gut gewährleistet. Gleiches gilt für die pH-Werte, die das metabolische Milieu für die Laktat-Produktion liefern. So werden sowohl überlebende als auch versterbende Patienten während der Laufzeit am System gleich gut gepuffert, durch Infusionen wie Beatmung, sodass sich auch hier keine Unterschiede ergeben.

Dahingegen entwickeln sich die Laktatwerte kontrovers. Trotz optimaler Pufferung des pH-Wertes und suffizientem Flow steigen ab dem ersten Tag der Unterstützung die Laktat-Werte der später Versterbenden signifikant an. Parallel dazu zeigt sich, dass ab diesem Zeitpunkt die Zahl der toten Patienten ansteigen.

Dass das Überleben nicht primär von der metabolischen Situation des Patienten abhängt, sondern eher auf die Laktatnettoproduktion zurückzuführen ist, zeigt auch die Tatsache, dass ab dem Ende der Unterstützung die pH-Werte der später Versterbenden zwar signifikant ansteigen, sich zu diesem Zeitpunkt jedoch keine höheren Sterbezahlen eruieren lassen. Somit zeigt sich das Überleben primär von der Höhe des Laktatspiegels abhängig, obwohl metabolische Pufferung und durch suffizienten Flow garantierte Perfusion keine wesentliche Unterscheidung zwischen lebend und versterbend zulassen.

Aufgrund des starken, signifikanten Anstiegs des Laktatspiegels ab den ersten 24 h der ECMO-Laufzeit zeigt sich eine Zunahme der Sterblichkeit. So steigt die Zahl der Versterbenden zum Zeitpunkt 24 h und bleibt dann bis zum Zeitpunkt des ECMO-Endes auf ähnlich hohem Niveau. Dies kann auch wieder als Zeichen gewertet werden, dass das Überleben direkt mit der Höhe des Laktatspiegels zusammenhängt.

Bei singulärer Betrachtung des pH-Wertes ist zu sehen, dass der pH-Wert außer zum Messzeitpunkt nach der Unterstützung kaum primäre Auswirkung auf das Überleben hat.

Da jedoch ein Großteil der Patienten vor Beginn der ECMO azidotische Werte aufweisen, ist eine genauere Betrachtung indiziert, ab welchen pH-Werten ein höheres bzw. geringeres, späteres Versterben zu eruieren ist.

Insgesamt gilt deshalb, dass mit Zunahme des prä-ECMO-eruierbaren pH-Wertes und Abnahme der Azidose die Mortalitätswahrscheinlichkeit eines ECMO-Patienten deutlich abnimmt, während bei azidotischen Patienten mit einem pH-Wert  $<7,1$  zum Anfang mit erhöhter Sterblichkeit zu rechnen ist.

Der MAP gilt als zuverlässigster Wert für die Organdurchblutung und als Maßstab für die Aufrechterhaltung der Gewebsperfusion. So haben anfangs beide Gruppen mittlere Werte von 60-65 mmHg. Dann kommt es bei beiden Gruppen ab 2h nach Insertion zu einem Anstieg. Dieser Verlauf ist verständlich, da zu Beginn der MAP sehr niedrig aus, weil nach im kardiogenen Schock der Blutdruck nur durch Katecholamine aufrecht erhalten werden kann. Neben des Flows des ECMO-Systems sind es v.a. die Katecholamine, die den Blutdruck aufrechterhalten. Dabei bedarf insbesondere die Dosierung der Katecholamine unter der ECMO einer feinen Abstimmung. Während also über die gesamte ECMO-Laufzeit keinerlei Unterschiede zu erkennen sind, ist feststellbar, dass zum Ende der Unterstützung diejenigen Patienten, die später versterben, mit dem Druck einbrechen und es trotz erhöhter Suprarenin-Gaben nicht schaffen, von selbst adäquates Perfusionsniveau zu erreichen. Dies präsentiert sich auch als Grund dafür, dass zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes aufgrund des Druckverlusts und der erniedrigten Gewebsperfusion vermehrt Patienten versterben.

#### 6.4. Literaturdiskussion

ECMO gilt heute als anerkannte, artifizielle Kreislaufunterstützung, die auf einem modifizierten kardio-pulmonalem Bypass-System basiert und ist heute v.a. bei aggressivem Herz- und Lungenversagen verwendet, um die verbliebene Organ-Funktion zu unterstützen, während dem Organ Zeit zur Erholung gegeben wird. ECMO übernimmt dabei teilweise oder vollständig die Herz- und/oder Lungenfunktion, um bei einer schweren, aber reversiblen Schädigung der Organe Zeit zur Wiederherstellung der vollständigen Organfunktion zu geben oder als "bridge to decision or transplant" die Zeit zum Organersatz zu überbrücken.<sup>10, 41, 42, 120, 126, 153, 161, 170</sup>

Dabei sorgt zur Unterstützung oder vollständigen Übernahme der Herz- und Lungenfunktion oder wahlweise auch nur der Lungenfunktion eine Pumpe für Fluss- und Drucküberwachte Drainage von venösem Blut, CO<sub>2</sub>-Elimination und Oxygenierung in einer artifiziellen Lunge und einer drucküberwachten Rückgabe des arterialisierten Blutes an den Patienten. Es stellt vereinfacht einen zweiten, parallelen Kreislaufsystems für den Patienten dar, der in direkter Abhängigkeit zum Patientenkreislauf steht.<sup>8, 42, 126, 151</sup> Dabei existieren zwei unterschiedliche Verfahren: venoarteriell und venovenös.<sup>2, 43, 75, 107, 156</sup>

E-CPR als Sonderform bezeichnet die Insertion eines ECMO-Systems zur Unterstützung laufender kardio-pulmonaler Reanimation. Bei nicht adäquat erreichbarer Perfusion durch die CPR ist es oft die einzige Möglichkeit, Patientenleben zu retten oder zumindest die Zeit bis zur endgültigen Entscheidungsfindung („bridge to decision“) zu überbrücken.<sup>151</sup>

Während konventionelle ECMO die Aufgabe hat, die Hämodynamik zu stabilisieren und die Sauerstoffversorgung zu sichern, bevor irreversible Schäden durch unkontrollierte Reperfusion auftreten, gewährleistet E-CPR sofortige Reperfusion auch mit Akzeptanz von etwaigen Schäden zur Verhinderung des sofortigen Todes.<sup>70, 105, 107</sup>

Durch klinische Erfahrungswerte sind die Indikationsstellungen weitgehend belegt. Generelle Voraussetzung vor der Insertion ist die volle Ausschöpfung aller verfügbaren, konservativen oder minimal invasiven Therapie-Optionen ohne wesentliche Krankheitsverlauf-Besserung. Dazu gehören die maximale Verwendung von inotropisch und vasopressorisch wirksamen Medikamenten, adäquate Volumenladung und Senkung des rechts-ventrikulären Afterloads, ebenso wie Beatmung, die Verwendung einer IABP und Ultrafiltration.<sup>151, 90, 23, 133, 150</sup>

So wird ECMO bei pulmonalem und kardialen Versagen zur perioperativen Unterstützung oder als „Bridge“ eingesetzt.

Neben direkten kardialen und pulmonalen Gründen ist ECMO auch bei Herz-Kreislaufversagen sekundär indiziert. Darunter fallen Patienten nach Polytrauma, Patienten mit Tumor, darunter Phäochromozytom, Sepsis, akutem Leberversagen, Aortendissektion und Perikardbeuteltamponade, bei denen die pulmonale und kardiale Situation durch andere Organismus-Dysfunktionen stark beeinträchtigt wird.<sup>90</sup>

Der Einsatz einer ECMO sollte keinesfalls leichtfertig indiziert werden, da das Auftreten von Komplikationen unter ECMO verhältnismäßig häufig ist. So kommen Blutung / Thrombenbildung, Extremitätenzwischenfälle, Sepsis, Nieren- und Organversagen ebenso häufig vor wie Komponentendefekte, System-induzierte Hämolyse, Kanülierungsproblematik, Kreislaufunterbrechungen, Dekanülierung, wie das Auftreten von Luftembolien und Clots.<sup>178</sup>

Ein Weaning sollte erst angestrebt werden, wenn Zeichen einer Organerholung gegeben sind. Dazu zählen eine Ejektions-Fraktion des Herzens >35-40%, ein arterielles Blutflussintegral >10 cm sowie ein CI >2,2 l/min/ml unter steigender arterieller Blutdruckamplitude mit MAP >60mmHg, die zur Notwendigkeit von Vasodilatoren zwingt, und einem fallenden ZVD <10mmHg und / oder Pulmonalarteriendruck.<sup>23, 19, 81, 93, 117</sup>

In der Neonatologie und Pädiatrie längst anerkanntes Unterstützungssystem kämpft ECMO bei der Behandlung Erwachsener noch immer um seine Rechtfertigung. Die aktuellen Zahlen der ELSO bestätigen genau dies. Erhielten 2010 knapp 30000 neonatologische Patienten ein ECMO-System, waren es im Vergleich dazu lediglich ca. 3500 erwachsene Patienten.<sup>35,38</sup>

Die Vorteile des va-Systems sind Garantie isolierter kardialer oder kombinierter kardio-pulmonaler Unterstützung. Die Insertion führt zur sofortigen Verbesserung von systemischer Oxygenierung und Perfusion durch die Unterstützung beider Ventrikel; komplette Lungenregeneration basiert auf dem reduzierten Ventilationsbedürfnis durch eine durch das ECMO System gewährleistete hohe systemisch O<sub>2</sub>-Sättigung. Daneben senkt ECMO die Zytokin-Aktivität und verbessert somit die Myozyten-Kontraktionsfähigkeit.

Nachteilig gilt hierbei die Notwendigkeit, einen arteriellen Zugang zu schaffen. Weiterhin ist das Risiko für Organversagen erhöht, da der Patient v.a. kreislauf-zirkulatorisch vom extrakorporalen Kreislauf abhängig ist, der nur reduzierten pulsatilem oder kontinuierlichen Fluss entstehen lassen kann. Folge ist eine veränderte Perfusion der Organe. Ebenso resultiert aus reduziertem systemischen Blutfluss auch verminderter pulmonaler Blutfluss, mit der Folge von verzögerter Lungenerholung. Ebenso ist eine geringere Myokard-O<sub>2</sub>-Versorgung die Folge; kardiales Stunnen ist das Resultat. Neben der Gefahr für die Verschleppung von systemischer, arterieller Embolien durch die ECMO-Pumpe gibt es auch gravierende Auswirkungen auf die linksventrikuläre Funktion: Neben erhöhtem Wand-Stress kann auch eine linksventrikuläre Dysfunktion auf Volumen-Overload durch das System basieren.<sup>2, 43, 81</sup>

Eine ECMO aus kardialen Gründen beruht bei Kindern und Erwachsenen meist auf unterschiedlichen Indikationen. Spielt bei Kindern das profunde Herzversagen auch basierend auf kongenitalen Anomalien die Hauptrolle, sind bei Erwachsenen kardiogener Schock, post-Myokardinfarkt, Kardiomyopathie, Myokarditis oder Weaning-Schwierigkeiten von der Herz-Lungen-Maschine nach vorausgegangener Kardiotomie vorrangig.

Weitere Unterstützungssysteme kommen in diesem Falle ebenfalls zum Einsatz. Generell wird hierbei eine Einteilung in pulsatile und nicht-pulsatile Systeme vorgenommen. Als zusätzliches Kriterium gilt die Implantationsart; intra-, para- oder extrakorporale Implantation ist möglich.<sup>46,65,178</sup>

Es lassen sich einige Vorteile einer ECMO gegenüber den anderen Assist-Devices erkennen: Grundsätzlich ist primär das Anbringen der Kanülierung über periphere Gefäße möglich und



kann somit im Notfall auch schnell während einer laufenden Reanimation etabliert werden. Bei hypoxischen Patienten besteht die Möglichkeit einer kombinierten Herz-Lungen-Unterstützung und andere Kreislaufsysteme sind im Vergleich zu ECMO weit teurer und wesentlich komplizierter zu implantieren.<sup>3, 46, 65, 137</sup>

Trotz dieser vielfältigen Vorteile existieren auch entscheidende Nachteile: Im Vergleich mit implantierbaren Systemen ist das Ausmaß der Bluttraumatisierung und der Hämolyse deutlich stärker. Weitere gehäuft auftretende Komplikationen sind hierbei Blutungen, thrombembolische Vorkommnisse und die ständige Gefahr einer Sepsis.<sup>31,157</sup>

Ebenfalls zu nennen sind hierbei die mangelnde Druckentlastung des linken Ventrikels bei vorbestehender schlechter Pumpfunktion und die häufig mangelhafte Mobilisationsmöglichkeit des Patienten.<sup>65</sup>

Genau aber diese Vor- und Nachteile rücken die eindeutige Indikation für ECMO nochmals in den Raum, die intra- oder perioperativ die entscheidendsten Rollen spielen: bridge-to-recovery, bridge-to-bridge oder bridge-to-transplant.<sup>41, 55, 87, 174,</sup>

Eine Indikation zur ECMO-Implantation besteht dabei immer dann, wenn grundsätzlich die Überlebenschancen des Patienten ohne Einsatz dieser Therapie < 50% ist.<sup>80, 157</sup>

Definitionsgemäß beschreibt die akute Herzinsuffizienz ein Herz-Versagen trotz maximaler, prolongierter Inotropie-Unterstützung, ein Herzindex  $CI < 2 \text{ l/min/m}^2$  und einer maximalen Sauerstoffaufnahme von < 12 ml/min/kg KG trotz adäquater Füllungsdrücke und/oder Einsatz einer IABP. Als weiterhin klinisch eruierebare Parameter gelten ein systolischer Blutdruck < 80 mmHg, ein ZVD > 16-20 mmHg, ein PCWP von > 20-25 mmHg, eine  $S_vO_2 < 50 \%$  und eine Oligurie < 20 ml/h.<sup>47, 80, 131, 151</sup>

Die Wichtigkeit bzgl. des Einsatzes inotropischer Medikamente ist unbestritten. So verwenden Chen et al. in 93,2% der Patienten vor der ECMO-Insertion inotropische Medikamente; Ähnliches zeigt sich in der Studie bei Lin 92,7%<sup>19,105</sup>

Das Auftreten von Komplikationen unter ECMO ist relativ häufig und des öfteren für das Outcome determinierend. Als die primäre Aufgabe ist es also zu betrachten, einerseits das Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten und andererseits das Auftreten thrombembolischer Ereignisse zu verhindern.<sup>80, 108, 167</sup> Dadurch kommt es auch gehäuft zum vermehrten Auftreten insbesondere neurologischer Defizite. Dies liegt zumeist an der höheren Antikoagulation und der damit verbundenen Inzidenz kranieller Blutungen.<sup>83</sup>

Neurologische Ausfälle werden auch in den meisten Studien beschrieben - Rastan et al. bei 17,4%, Smedira et al. bei 33% aller Patienten.<sup>42</sup> Thiagaran beobachtet in 33% eine zentralvenöse Schädigung.<sup>168</sup> Vanzetto et al. beschreiben in 56% hämorrhagische Blutungen<sup>169</sup>, die Studiengruppe um Luo stellt mit 44% vermehrtes Infektionsauftreten dar.<sup>109</sup> Liden et al. beschreiben als einzige Komplikation in 60% jedoch Nierenversagen<sup>103</sup>, während bei vielen anderen Studien mehrere Komplikationen gleichzeitig auftreten: So zeigt die Studiengruppe um Cardarelli bei 47% der Patienten erhöhten Blutverlust mit anschließendem Transfusionsbedarf, in 30,4% Multiorganversagen und neurologische Zwischenfälle in 5,6-17,5%<sup>25</sup>, ähnlich wie Formica und Kollegen, die als Hauptkomplikation Multiorganversagen bei 40,5% und Beinischämie bei 21,4% beobachten.<sup>47</sup>

Unter den Komplikationen sind dabei v.a. die die entscheidendsten, die direkt den Organismus des Patienten betreffen. So wirken sich neu aufgetretenes Nieren- und Leberversagen ebenso negativ auf das Überleben aus wie starke Blutungen und Hirntod.<sup>23, 142, 168, 175.</sup>

Der Einfluss von bereits bestehenden Risikofaktoren ist bis heute weitgehend ungeklärt.<sup>19</sup> Dabei gibt es die weit verbreitete Ansicht, dass sich ein höheres Alter negativ prädiktierend auswirkt.<sup>29, 142, 168</sup>, das Geschlecht hingegen wird kontrovers diskutiert.

Ein höheres Gewicht und eine niedrigere Körpergröße <170 cm, sowie ein an Adipositas grenzender BMI wirken ebenfalls prädiktierend für das Überleben.<sup>93</sup>

Ein im Vergleich zu Normalwerten niedrigerer mittlerer arterieller Druck zu Beginn der ECMO zeigt sich bei manchen Forschergruppen ebenso negativ.<sup>175</sup>

Ebenso sind sich viele Studiengruppen einig, dass die Prä-Existenz von Diabetes mellitus negativen Einfluss auf das Überleben hat.<sup>29, 142</sup>

Ein niedriger Organ-Dysfunktions-Score lässt auf ein positives Outcome schließen, während ein hoher SOFA-Score und ein niedriger Wert auf der Glasgow Coma Scale zu ECMO-Beginn Mortalität indizierend sind.<sup>20, 23</sup> Auch ein niedriger Wert im Simplified Acute Physiology Score SAPS II zeigt sich negativ prädiktierend.<sup>23</sup>

Perkutane Kanülierung äußert sich hingegen positiv auf das Outcome; weiterhin eine große Rolle spielt bei meist vorab kardiotomierten Patienten die Art der vorausgegangenen oder sich anschließenden Operation. Besonders negativ wirkt sich dabei eine kombinierte OP von Klappenersatz und Bypass aus, während Myokarditis häufig mit gutem Ausgang assoziiert ist.<sup>20, 23, 29, 142, 29, 168</sup> Die Gruppe um Formica definierte die Anzahl der zu transfundierenden Produkte auch als entscheidend: je mehr infundiert werden musste, desto höher war die 30-d-

Mortalität. Ebenfalls von Interesse ist die Höhe der CK-MB. So ist feststellbar, dass die CK-MB signifikant häufiger bei den Patienten erhöht, die nicht geweant werden können.<sup>47</sup>

Unter den vielen Laborwerten, die erhoben werden können, stellt sich der Laktatwert als am entscheidensten dar. Ein Laktatwert  $>10$  mmol/l sofort nach Implantation ließ die meisten Patienten versterben (83% Mortalität): Bei Spiegeln  $>10$  mmol/l in den 24 h nach Insertion verstarben sogar 93,6%, in den ersten 48 h nach Einbau lag die Quote noch höher bei 97,6%<sup>23, 142, 175</sup> Formica et al. bewiesen in ihrer Studienpopulation, dass ein Wert  $>3$  mmol/48 h mit einer erhöhten 30-d-Mortalität von 52% verbunden ist. Der Grund dafür scheint die geringere Organperfusion trotz optimalem Blutfluss zu sein.<sup>47</sup> Ähnliches stellten Chen und Kollegen fest.<sup>19</sup>

Ebenfalls entscheidend sind ein initial niedriger  $p\text{CO}_2$  und ein primär hoher  $p_a\text{O}_2$ , die sich positiv auf das Outcome auswirken, sowie negativ gesehen ein pH-Wert  $<7,2$ , der Vorbote einer metabolischen Azidose ist. Ebenso wirkt sich ein zu geringer Bikarbonat-Wert zu Beginn der Unterstützung aus – auch hier ist das Abrutschen in die Azidose schnell möglich. Dies sind auch die Unterschiede, die die Studiengruppe um Thiagarajan als signifikante Unterschiede zwischen denjenigen Patienten, die überlebten und verstarben, identifiziert hat. Dazu zählt ebenfalls der zeitgleiche Einsatz einer IABP, perkutan durchgeführte Kanülierung und eine günstige Eingangsdiagnose. Bei den Nicht-Überlebenden Patienten wurde außerdem signifikant häufiger als Komplikation Hirntod vermerkt; ebenso nachteilig wirkten sich eine metabolische azidotische Veränderung mit  $\text{pH}<7,2$  an ECMO, Hyperbilirubinämie und Dialysepflichtigkeit aus. Die Komplikationsrate war dabei generell bei den Nicht-Überlebenden höher.<sup>168</sup>

In der Studie von Thiagarajan wurde jedoch auch ein signifikanter Trend zu höherer Sterblichkeit in den letzten Jahren beobachtet. Dem zugrunde liegen der vermehrte Gebrauch und eine größere Patientenvielfalt. In den meisten Studien gilt deshalb als Zeichen für Überleben eine primär kardiale Diagnose, bezeugter In-Krankenhaus-Herzstillstand, die Reversibilität der zugrundeliegenden Pathophysiologie, das Fehlen von Komplikationen und die Absenz einer Laktat-Azidose zum Zeitpunkt der ECMO-Insertion ebenso wie die Dauer und Effizienz der CPR als entscheidend: Weiterhin von Vorteil gilt die perkutane Kanülierungstechnik. Grund dafür ist die möglicherweise geringere Zeit bis zur Insertion und die Tatsache, dass die CPR zu keinem Zeitpunkt unterbrochen werden muss.<sup>168</sup>

Herzstillstand vor Beginn der ECMO zeigt dabei generell schlechtes Outcome.<sup>23</sup> Chen und Kollegen verweisen ebenfalls darauf, dass E-CPR bei bezeugtem In-Hospital Kreislaufstillstand das Kurz- und Langzeitüberleben verbessert. Als unabhängige Risikofaktoren, die mit Überleben assoziiert sind, wurden das Vorhandensein von ventrikulärer Tachykardie oder Kammerflimmern als zugrunde liegende Krankheitsursache, das Verwenden von ECMO zur Unterstützung der CPR und die Kürze der ECMO identifiziert.<sup>16, 19, 20, 72, 97, 168</sup> Bei E-CPR spielt die Effizienz einer möglichen Reanimation die größte Rolle – dabei ist vor allem die Qualität und die kürzere Dauer einer Wiederbelebung von maximaler Wichtigkeit. Bis zu 30 min Reanimation bis zum Einbau der ECMO werden vom Patienten toleriert und prognostizieren signifikant das Überleben.<sup>77</sup>

Retrospektiv gesehen wirkt sich auch die Dauer der Unterstützung negativ aus. Eine Dauer von 0,875-2,3 d lässt noch auf gutes Survival hoffen, längere oder deutlich kürzere Unterstützungszeiten prädikieren späteres Versterben.<sup>23, 111</sup>

Ein signifikant besseres Überleben in der ECMO-Gruppe basiert meist auf der Rückkehr spontaner Zirkulation – was den Studien zufolge in der ECMO-unterstützten Gruppe signifikant häufiger passieren kann. Der Initialrhythmus spielt hierbei auch eine entscheidendere Rolle und die Qualität der CPR gilt als wichtig. Eine positive neurologische Determination kann bis dato jedoch noch nicht erkannt werden.

## 6.5. Limitierung der eigenen Studie

Die Limitierung der vorliegenden Studie ergibt sich aus dem Studiendesign. Es handelt sich hierbei um eine retrospektiv geplante, Single-Center Studie am Universitätsklinikum Regensburg. Aufgründessen wurden die zu erforschenden und untersuchten Faktoren erst im Nachhinein aus den zur Verfügung stehenden Datensätzen erhoben und ausgewertet. Deshalb war es möglich, dass nicht bei allen Kategorien Daten zu 100% verfügbar waren. Auch die Zeiterfassung der Dauer von kardiopulmonaler Reanimation oder Zeitspanne bis zum Eintreffen eines Arztes bei extrahospitalem Stillstand war im Nachhinein leider nicht mehr möglich.

Bezüglich der Reanimation konnte aufgrund der unterschiedlichen Diversität der Eingangsdagnosen auch kein einheitlicher Standard-Maßstab für Qualität und Effizienz speziell der mechanischen Wiederbelebung angelegt werden, da bei intrahospitalem Einsatz

kompetente, ärztliche Hilfe schnell anwesend war, während sich Patienten außerhalb des Krankenhauses auf die Laienreanimation stützen konnten.

Auch wurde kein follow-Up betrieben, die Beobachtungsdauer unserer Patienten endet mit dem Tag der Klinikentlassung bzw. als negativer Endpunkt der Tod. Deshalb kann in der vorliegenden Studie kein Langzeit-Überleben beschrieben und ausgewertet werden.

Auch wurde die Lebensqualität der überlebenden Patienten zum Zeitpunkt der Klinikentlassung nicht erhoben. Deshalb kann diese Studie leider bezüglich des Quality-of-Life-Scores keine Vergleiche treffen.

Dies sind jedoch auch Dinge, die – bei häufigerer Anwendung von ECMO - v.a. ökonomisch entscheidend sind. Deshalb ist es äußerst sinnvoll, weitere prospektive Studien zu initiieren, bei der genau auf diese Dinge geachtet werden sollte: die Dokumentation der Qualität, Effektivität und Dauer der Reanimation, sowie ein long-term-Follow-up der Patienten unter Angabe und Einkategorisierung der Lebensqualität in eine bestimmte vorgegebene Skala.

## 6.6. Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Studie beschäftigt sich mit den ausführlichen Behandlungsabläufen bei ECMO ohne vorausgegangene Kardiotomie, schildert und analysiert diese, um möglichst frühzeitig erkennbare Faktoren zu identifizieren, die eine erfolgreiche ECMO-Behandlung prädiktieren.<sup>169, 173</sup>

Die Fallzahlen der bisherigen Studien, die sich ebenfalls mit ausschließlich nicht vorab-kardiotomierte Patienten beschäftigen, sind nämlich auffallend niedrig – und dies trotz einer langer Studiendauer. So beobachten die meisten Studien nur bis maximal ca. 50 Patienten; die Studie von Cardarelli bildet da mit 111 Patienten eher die Ausnahme.<sup>15, 19, 47, 103, 109, 127, 169</sup>

Das Outcome gestaltet sich dabei auch ganz unterschiedlich. So wurden in den verschiedenen Studien Überlebensraten von 10% bis zu 51,6%: ebenso differenziert stellen sich die Weaning-Raten von 13 % bis zu 82,8 % dar.<sup>15, 19, 47, 103, 109, 127, 169</sup>

Da die E-CPR eine immer häufiger Einsatzindikation für ECMO wird, ist es außerdem unumgänglich, zu beachten, wie viele und wie lange die Patienten vor Einbau reanimiert werden könne, um noch positives Outcome zu erreichen. Hierzu existieren keine direkten Studien, die Studien von Liden und Luo geben jedoch an, dass bei ihnen 47% bzw. 78% der

Patienten vorab reanimationspflichtig waren.<sup>103, 104</sup> Cardarelli et al. betrachteten dagegen eine Studiengruppe mit ausschließlich reanimierten Patienten.<sup>15</sup>

Die Kosten für eine ECMO-Therapie sind vergleichsweise zu anderen Therapien im Krankenhaus relativ hoch und setzen sich aus vielen verschiedenen Teilen zusammen. Dazu zählen neben prä- und post-ECMO-Krankenhaus-Kosten auch Transport und Mehraufwand für ICU-Pflege. Aufgrund der Komplexität existieren bis heute nur sehr wenige Studien, die dieses Thema genauer durchleuchten. Während die Studien-Verantwortlichen der CESAR-Studie planen, das Kosten-Nutzen-Risiko im 6-Monate-follow-up in den Vergleich zum konventionellen Management zu setzen, existieren heute erst wenige retrospektive Studien meist unter Neugeborenen.

ECMO verursacht im Vergleich zum konventionellen Management höhere Gesamt-Kosten, darunter initiale Krankenhaus-Kosten, zzgl. der Kosten für den erhöhten Pflege-Bedarf und Transportkosten, entlässt aber auch mehr behinderungsfreie Überlebende aus der Therapie.<sup>27</sup> Morbidität und Mortalitätsdaten allein sind im Vergleich zu den Kosten nur inkomplette Messparameter des Outcomes. Ebenso zählen dazu der geistig-seelische Zustand, die Fähigkeit zur Ausübung der sozialen Rolle, die generelle Zufriedenheit, die Rückkehr in die Arbeitswelt und die Möglichkeit zur unabhängigen Lebensführung.

Eine kürzlich veröffentlichte Studien von Wang et al. zeigt aber, dass ECMO-Patienten post-Therapie ihre Lebensqualität signifikant niedriger bewerten und v.a. über physikalische und emotionale Einschränkungen klagen. ECMO als Schlüssel zum Überleben ist belegt; um die Lebensqualität der Überlebenden jedoch weiterhin noch mehr zu verbessern, sind weitere klinische Forschung nötig: So zeigen sich unter Umständen frühe physikalische Betreuung, psychiatrische Unterstützung und ein engmaschiges Follow-up-Programm als evident, um den Nutzen von ECMO auch bzgl. der Lebensqualität zu preservieren.<sup>173</sup>

Nach Betrachtung aller Faktoren müssen im Einzelnen noch genauere, multizentrische Studien durchgeführt werden, um konkrete Risikofaktoren und prädiktive Parameter zu benennen, welche das Outcome der Patienten vorhersagen lassen. In dem Falle der vorliegenden Studie sollte vor allem die Laborwerte von Laktat, pH und mittlerem arteriellem Druck in den Fokus gestellt werden, um den Patientenverlauf genauer zu beschreiben.

Weiterer Nachdruck sollte zukünftig auf die Weiterentwicklung der ECMO-System-Komponenten gelegt werden: Hauptziel dabei sollte die Reduktion der Komplikationswahrscheinlichkeit sein; erreicht werden sollte dies durch die Erhöhung der

Biokompatibilität oder durch die Entwicklung von ECMO-Systemen, die pulsatilem Fluss produzieren.

Generelles Ziel zukünftiger Studien am Uniklinikum Regensburg soll sein, handfeste, früh erkennbare Prädiktor-Variablen durch mehrere verschiedene Studien zu reproduzieren, um den ECMO-Einsatz für die geeigneten Patienten sicherer und effektiver zu machen.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

- A.	Arteria
- ACB	Arteriocoronarer Bypass
- ACT	Activated clotting time
- AED	Automatisierte externe Defibrillator
- AoAsc	Aorta Ascendens
- ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
- a-v	arterio-venös
- BMI	Body Mass Index
- BVAD / BIVAD	Biventricular assist device
- CABG	coronary artery bypass graft
- CI	Cardiac Index
- CK/CK-MB	Creatin-Kinase
- CPR	Kardio-pulmonale Reanimation
- CRP	C-reaktives Protein
- ECC	Extracorporeal Circulation
- ECCO2R	extracorporeal CO <sub>2</sub> removal
- ECLS	Extracorporeal Life Support
- ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
- E-CPR	Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) to support cardio- pulmonary resuscitation (CPR)
- EKZ	Extrakorporale Zirkulation
- ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
- FiO <sub>2</sub>	fraction of inspired oxygen
- GCS	Glasgow Coma Scale
- GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
- HTX	Herztransplantation
- IABP	Intra-aortic balloon pump
- ICU	Intensive Care Unit
- KHK	Koronare Herzerkrankung



- KÖF	Körperoberfläche
- LCO	Low Cardio Output
- LIS	Lung Injury Score
- LV	Links-Ventrikulär
- LVAD	left ventricular assist device
- MAP	Mittlerer Arterieller Druck
- PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
- PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure, Verschlussdruck
- PECOR	
- PEEP	positive end-expiratory pressure
- PIP	positive inspiratory pressure
- PTCA	Perkutane Transluminal Coronar-Angioplastie
- PTT	Partial Thromboplastin Time (partielle Thromboplastinzeit)
- RA	Rechtes Atrium
- RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
- RVAD	right ventricular assist device
- Sa O <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
- SOFA	Sequential Organ Failure Assessment score
- SvO	gemischt-venöse Sauerstoffsättigung des Blues
- V.	Vena
- v-a	veno-arteriell
- VAD	ventricular assist device
- VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
- v-v	veno-venös
- ZVD	Zentraler Venendruck

## 8. Literaturnachweise

1. Agati S, Mignosa C, Ciccarello G, Salvo D, Üндar A. Initial european clinical experience with pulsatile extracorporeal membrane oxygenation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (4): 400 – 403.
2. Alpard SK, Zwischenberger JB. Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Chest Surg Clin N Am.* 2002 May;12(2):355-78, vii. Review.
3. Arlt M, Philipp A, Voelkel S, Camboni D, Rupprecht L, Graf BM, Schmid C, Hilker M. Hand-held minimised extracorporeal membrane oxygenation: a new bridge to recovery in patients with out-of-centre cardiogenic shock. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Feb 22.
4. Bakhtiary F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, Ackermann H, Zwissler B, Kleine P, Moritz A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 Feb;135(2):382-8.
5. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jul;76(7):534-40.
6. Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *Asaio J.* 2005; 51(5): 487 – 489.
7. Bein T, Weber-Carstens S. Techniques of extracorporeal lung support. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2008 Nov;43(11-12):786-91; quiz 793. Epub 2008 Nov 18. Review. German.
8. Benk C., ECMO und LSS, Universitätsklinik Freiburg, Vortrag.
9. Bensberg R, Dembinski R, Kopp R, Kuhlen R. Artificial lung and extracorporeal gas exchange. *Panminerva Med.* 2005 Mar;47(1):11-7. Review.

10. Betit P. Extracorporeal membrane oxygenation: quo vadis? *Respir Care*. 2009 Jul;54(7):948-57. Review.
11. Birnbaum DE. Extracorporeal circulation in non-cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Dec;26 Suppl 1:S82-5; discussion 85. Review.
12. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med*. 2009 Dec;35(12):2105-14. Epub 2009 Sep 22.
13. Camboni D, Philipp A, Hirt S, Schmid C. Possibilities and limitations of a miniaturized long-term extracorporeal life support system as bridge to transplantation in a case with biventricular heart failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009 Jan;8(1):168-70. Epub 2008 Oct 1.
14. Camboni D, Schmidt S, Philipp A, Rupperecht L, Haneya A, Puehler T, Arlt M, Hilker M, Schmid C. Microbubble activity in miniaturized and in conventional extracorporeal circulation. *ASAIO J*. 2009 Jan-Feb;55(1):58-62.
15. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J*. 2009 Nov-Dec;55(6):581-6.
16. Chan T, Thiagarajan RR, Frank D, Bratton SL. Survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in infants and children with heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136: 984 – 992.
17. Chan V, Rubens F. ECMO and the elephant in the corner. *Perfusion*. 2009 Jul;24(4):223-4.
18. Chaturvedi RR, Macrae D, Brown KL, Schindler M, Smith EC, Davis KB, Tsang V, Elliott M, de Leval M, Gallivan S, Goldman AP. Cardiac ECMO for biventricular hearts after pediatric open heart surgery. *Heart*. 2004; 90: 545 – 551.

19. Chen YS, Lin JW, Yu HY, Ko WJ, Jerng JS, Chang WT, Chen WJ, Huang SC, Chi NH, Wang CH, Chen LC, Tsai PR, Wang SS, Hwang JJ, Lin FY. Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):554-61. Epub 2008 Jul 4.
20. Chen YS, Yu HY, Huang SC, Lin JW, Chi NH, Wang CH, Wang SS, Lin FY, Ko WJ. Extracorporeal membrane oxygenation support can extend the duration of cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med*. 2008 Sep;36(9):2529-35.
21. Chung JC, Tsai PR, Chou NK, Chi NH, Wang SS, Ko WJ. Extracorporeal membrane oxygenation bridge to adult heart transplantation. *Clin Transplant*. 2010 May-Jun;24(3):375-80. Epub 2009 Sep 11.
22. Clement KC, Fiser RT, Fiser WP, Chipman CW, Taylor BJ, Heulitt MJ, Moss M, Fasules JW, Faulkner SC, Imamura M, Fontenot EE, Jaquiss RD. Single-institution experience with interhospital extracorporeal membrane oxygenation transport: A descriptive study. *Pediatr Crit Care Med*. 2010 Jul;11(4):509-13.
23. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1404-11.
24. Cook LN. Update on extracorporeal membrane oxygenation. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S329-37. Review.
25. Cooper DS, Jacobs JP, Moore L, Stock A, Gaynor JW, Chancy T, Parpard M, Griffin DA, Owens T, Checchia PA, Thiagarajan RR, Spray TL, Ravishankar C. Cardiac extracorporeal life support: state of the art in 2007. *Cardiol Young*. 2007 Sep;17 Suppl 2:104-15.

26. Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, Slepian MJ. Total artificial hearts: bridge to transplantation. *Cardiol Clin.* 2003; 21 (1): 101 – 113.  
Crow S, Fischer AC, Schears RM: Extracorporeal life support: utilization, cost, controversy, and ethics of trying to save lives. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Sep;13(3):183-91. Epub 2009 Aug 26.
27. Crow S, Fischer AC, Schears RM: Extracorporeal life support: utilization, cost, controversy, and ethics of trying to save lives. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Sep;13(3):183-91. Epub 2009 Aug 26.
28. Dalton HJ, Rycus PT, Conrad SA. Update on extracorporeal life support 2004. *Semin Perinatol.* 2005 Feb;29(1):24-33. Review.
29. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucarius J, Krämer K, Schmitt DV, Walther T, Mohr FW. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock *Ann Thorac Surg.* 2004 Jan;77(1):151-7; discussion 157.
30. Doris Henne-Bruns, Michael Dürig, Bernd Kremer und Alexander Bob. *Duale Reihe Chirurgie.* Thieme, Stuttgart; Auflage: 3., vollständig überarbeitete Auflage, 2007, S.994-1013.
31. Duncan BW, Hraska V, Jonas RA, Wessel DL, Del Nido PJ, Laussen PC, Mayer JE, Lapierre RA, Wilson JM. Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117 (3): 529 – 542.
32. Edmunds LH. Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (6): 2220 – 2223.
33. Ellinger F Jr, Wydro G. Critical transport issues. Interfacility transportation of a patient on ECMO. *EMS Mag.* 2009 Oct;38(10):71-3.
34. ELSO. Bylaws, Version 1.1 April 2009, [www.elseo.med.umich.edu](http://www.elseo.med.umich.edu)

35. ELSO. ELSO Guidelines for ECMO centers, Version 1.1 April 2009, [www.else.med.umich.edu](http://www.else.med.umich.edu)
36. ELSO. ELSO Guidelines for training and continuing education of ECMO specialists, Version 1.1 April 2009, [www.else.med.umich.edu](http://www.else.med.umich.edu)
37. ELSO. General Guidelines for all ECLS cases, Version 1.1 April 2009, [www.else.med.umich.edu](http://www.else.med.umich.edu)
38. ELSO. Patient specific supplements to the ELSO general guidelines, Version 1.1. April 2009, [www.else.med.umich.edu](http://www.else.med.umich.edu)
39. Empfehlungen für Lungenprotektive Beatmung <http://ecmo-umm.de/ecmo%20zentren%20deutschland%20ards%20ecmo%20zentrum%20mannheim.htm> vom 26.04.2010
40. ERC Guidelines Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010. *Resuscitation*. 2010 Oct;81(10)
41. Extrakorporale Membranoxygenierung, <http://de.wikipedia.org/wiki/ECMO> vom 12.01.2009
42. Extrakorporale Membranoxygenierung, <http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=38574> vom 12.01.2009
43. Fayssoil A, Nardi O, Orlikowski D, Combes A, Chastre J, Annane D. Percutaneous extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to acute fulminant myocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2010 Feb;89(2):614-6.
44. Fischer U, Mehlhorn U. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP). In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg). *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungenmaschine*. Steinkopff. Darmstadt. 2006; 217 – 223.

45. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, Kron IL. When to discontinue Extracorporeal Membrane Oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 210–214.
46. Floerchinger B, Philipp A, Foltan M, Rupprecht L, Klose A, Camboni D, Bruenger F, Schopka S, Arlt M, Hilker M, Schmid C. Switch from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation to arteriovenous pumpless extracorporeal lung assist. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jan;89(1):125-31.
47. Formica F, Avalli L, Colagrande L, Ferro O, Greco G, Maggioni E, Paolini G. Extracorporeal membrane oxygenation to support adult patients with cardiac failure: predictive factors of 30-day mortality. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 May;10(5):721-6. Epub 2010 Feb 1.
48. Frenckner B, Radell P. Respiratory failure and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Pediatr Surg*. 2008 Feb;17(1):34-41. Review.
49. Furukawa S. Extracorporeal support of oxygenation and ventilation. *Int Anesthesiol Clin*. 1997 Winter;35(1):169-76. Review.
50. Ghez O, Horea, Feier, Ugehtto F, Fraisse A, Kreitmann B, Metras D. Postoperative extracorporeal life support in pediatric cardiac surgery: recent results. *Asaio J*. 2005; 51(5): 513-516.
51. Göbel C, Arvand A, Rau G, Reul H, Meyns B, Flameng W, Eilers R, Marseille O. A new rotary blood pump for versatile extracorporeal circulation: the DeltaStream. *Perfusion*. 2002 Sep;17(5):373-82.
52. Gow KW, Heiss KF, Wulkan ML, Katzenstein HM, Rosenberg ES, Heard ML, Rycus PT, Fortenberry JD. Extracorporeal life support for support of children with malignancy and respiratory or cardiac failure: The extracorporeal life support experience. *Crit Care Med*. 2009 Apr;37(4):1308-16.

53. Guirgis M, Kumar K, Menkis AH, Freed DH. Minimally invasive left-heart decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: an alternative to a percutaneous approach. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 May;10(5):672-4. Epub 2010 Feb 5.
54. Haile DT, Schears GJ. Optimal time for initiating extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009 Sep;13(3):146-53. Epub 2009 Aug 31
55. Haneya A, Philipp A, Diez C, Ried M, Puehler T, Camboni D, Zausig Y, Lehle K, Schmid C. Comparison of two different minimized extracorporeal circulation systems: hematological effects after coronary surgery. *ASAIO J*. 2009 Nov-Dec;55(6):592-7.
56. Haneya A, Philipp A, Foltan M, Mueller T, Camboni D, Rupprecht L, Puehler T, Hirt S, Hilker M, Kobuch R, Schmid C, Arlt M. Extracorporeal circulatory systems in the interhospital transfer of critically ill patients: experience of a single institution. *Ann Saudi Med*. 2009 Mar-Apr;29(2):110-4. Haworth WS. The development of the modern oxygenator. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (6): 2216 – 2219.
57. Haworth WS. The development of the modern oxygenator. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (6): 2216 – 2219.
58. Haynes S, Kerber RE, Johnson FL, Lynch WR, Divekar A. Left heart decompression by atrial stenting during extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs*. 2009 Apr;32(4):240-2.
59. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, Swaniker F, Arbabi S, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):595-605; discussion 605-7.
60. Heparinisierung, <http://de.wikipedia.org/wiki/Heparin> vom 05.05.2010



61. Herlihy JP, Loyalka P, Jayaraman G, Kar B, Gregoric ID. Extracorporeal membrane oxygenation using the TandemHeart System's catheters. *Tex Heart Inst J.* 2009;36(4):337-41.
62. Hermansen SE, Naesheim T, How OJ, Myrmel T. Circulatory assistance in acute heart failure--where do we go from here? *Scand Cardiovasc J.* 2009 Aug;43(4):211-6.
63. Herold und Mitarbeiter, Herold Innere Medizin 2009 Eine vorlesungsorientierte Darstellung., Herold-Verlag 2009.
64. Hines MH. ECMO and congenital heart disease. *Semin Perinatol.* 2005 Feb;29(1):34-9. Review.
65. Hoefler D, Ruttman E, Poelzl G, Kilo J, Hoermann C, Margreiter R, Laufer G, Antretter H. Outcome evaluation of the bridge to bridge concept in patients with cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82 (1): 28 – 33.
66. Horton S, d'Udekem Y, Shann F, Butt W, Bennett M, Best D, Brizard C. Extracorporeal membrane oxygenation via sternotomy for circulatory shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;139(2):e12-3. Epub 2008 Sep 6.
67. Hoshi H, Shinshi T, Takatani S. Third-generation blood pumps with mechanical noncontact magnetic bearings. *Artif Organs.* 2006; 30 (5): 324 – 338.
68. Hsu MS, Chiu KM, Huang YT, Kao KL, Chu SH, Liao CH. Risk factors for nosocomial infection during extracorporeal membrane oxygenation. *J Hosp Infect.* 2009 Nov;73(3):210-6. Epub 2009 Sep 25.
69. Hsu PS, Chen JL, Hong GJ, Tsai YT, Lin CY, Lee CY, Chen YG, Tsai CS. Extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after cardiac surgery: predictors of early mortality and outcome from 51 adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Feb;37(2):328-33. Epub 2009 Sep 12.

70. Huang SC, Chen YS, Chi NH, Hsu J, Wang CH, Yu HY, Chou NK, Ko WJ, Wang SS, Lin FY. Out-of-center extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiogenic shock patients. *Artif Organs*. 2006 Jan;30(1):24-8.
71. Huang SC, Chi NH, Chen CA, Chen YS, Chou NK, Ko WJ, Wang SS. Left ventricular assist for pediatric patients with dilated cardiomyopathy using the Medos VAD cannula and a centrifugal pump. *Artif Organs*. 2009 Nov;33(11):1032-7.
72. Huang SC, Wu ET, Chen YS, Chang CI, Chiu IS, Wang SS, Lin FY, Ko WJ. Extracorporeal membrane oxygenation rescue for cardiopulmonary resuscitation in pediatric patients. *Crit Care Med*. 2008 May;36(5):1607-13.
73. Imamura M, Dossey AM, Prodhon P, Schmitz M, Frazier E, Dyamenahalli U, Bhutta A, Morrow WR, Jaquiss RD. Bridge to cardiac transplant in children: Berlin Heart versus extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2009 Jun;87(6):1894-901; discussion 1901.
74. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. Development of the Oxygenator: past, present and future. *J Artificial Organs*. 2004; 7 (3): 111 – 120.
75. J H Smith. ECMO, VAD and Circulatory Support, Procedures of the Paediatric Intensive Care Unit Freeman Hospital, Manual, 31.01.2010
76. Jarjour IT, Ahdab-Barmada M. Cerebrovascular lesions in infants and children dying after extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Neurol*. 1994; 10 (1): 13 – 19.
77. Jaski BE, Lingle RJ, Overlie P, Favrot LK, Willms DC, Chillcott S, Dembitsky WP. Long-term survival with use of percutaneous extracorporeal life support in patients presenting with acute myocardial infarction and cardiovascular collapse. *ASAIO J*. 1999 Nov-Dec;45(6):615-8.
78. Jörg-Rüdiger Siewert. *Chirurgie*. Springer, Berlin; Auflage: 8., überarbeitete Auflage. (April 2010)

79. Kaczmarek I, Sachweh J, Groetzner J, Gulbins H, Mair H, Kozlik-Feldmann R, Zysk S, Reichart B, Daebritz S. Mechanical circulatory support in pediatric patients with the MEDOS assist device. *Asaio J.* 2005; 51 (5): 498 – 500.
80. Kainzinger S.M., Extrakorporale Membranoxygenation bei 108 Patienten mit Low Cardiac Output, LMU München, 2009.
81. Kammerer T, Fuchs A, Mendonca M, Däbritz SH, Kozlik-Feldmann R. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as cardiac assist device in pediatrics. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003 Aug;38(8):514-21. Review. German.
82. Kanto WP Jr, Bunyapen C. Extracorporeal membrane oxygenation. Controversies in selection of patients and management. *Clin Perinatol.* 1998 Mar;25(1):123-35. Review.
83. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15: 508 – 514.
84. Kilbaugh TJ, Srinivasan V, Berg RA, Nadkarni VM. Propensity, prophecy, and perplexity: does in-hospital extracorporeal cardiopulmonary resuscitation really make a difference? *Resuscitation.* 2010 Jul;81(7):786-7. Epub 2010 Jun 9.
85. Kinsella J, Gerstmann DR, Rosenberg AA. The effect of extracorporeal membrane oxygenation on coronary perfusion and regional blood flow distribution. *Pediatr Res.* 1992; 31 (1): 80 – 84.
86. Klotz S, Loehner A, Drees G, Scheld HH. Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz. *Herz.* 2006; 31 (5): 445 – 454.
87. Klotz S, Rukosujew A, Welp H, Schmid C, Tjan TDT, Scheld HH. Primary extracorporeal membrane oxygenation versus primary ventricular assist device

- implantation in low cardiac output syndrome following cardiac operation. *Artificial Organs*. 2007; 31 (5): 390 – 394.
88. Ko WJ, Lin CY, Chen RJ, Wang SS, Lin FY, Chen YS. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73 (2): 538 – 545.
89. Koagulation. <http://flexikon.doccheck.com/Blutgerinnung> vom 17.05.2010
90. Koerner MM, Jahanyar J. Assist devices for circulatory support in therapy-refractory acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2008 Jul;23(4):399-406. Review.
91. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg*. 1997 Oct;226(4):544-64; discussion 565-6.
92. Kolovos NS, Bratton SL, Moler FW, Bove EL, Ohye RG, Bartlett RH, Kulik TJ. Outcome of pediatric patients treated with extracorporeal life support after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1434 – 1442.
93. Kopp R, Bensberg R, Henzler D, Niewels A, Randerath S, Rossaint R, Kuhlen R. Hemocompatibility of a miniaturized extracorporeal membrane oxygenation and a pumpless interventional lung assist in experimental lung injury. *Artif Organs*. 2010 Jan;34(1):13-21. Epub 2009 Oct 11.
94. Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R. Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome, *Anaesthesist*. 2004 Feb;53(2):168-74.
95. Kratz, Markus. Neonatales ARDS, Universitätsklinik Mannheim. Vortrag.
96. Kumar TK, Zurakowski D, Dalton H, Talwar S, Allard-Picou A, Duebener LF, Sinha P, Moulick A. Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010 Aug;140(2):330-336.e2.

97. Lee SW, Hong YS. Extracorporeal life-support in patients requiring CPR. *Lancet*. 2008 Aug 16;372(9638):512-4. Epub 2008 Jul 4.
98. Lequier L, Joff AR, Robertson CMT, Dinu IA, Wongswadiwat Y, Anton NR, Ross DB, Rebeyka IM. Two-year survival, mental, and motor outcomes after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136: 976 – 983.
99. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J. Intensive Care Med*. 2004; 19 (5): 243 – 258.
100. Lewandowski K. Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens. *Intensivmed*. 2001; 38: 426 – 436.
101. Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care*. 2000;4(3):156-68. Epub 2000 Apr 12. Review.
102. Li J, Long C, Lou S, Hei F, Yu K, Wang S, Hu S, Xu J, Chang Q, Liu P, Zhang H, Sun H, Wang W. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult patients: predictors of mortality. *Perfusion*. 2009 Jul;24(4):225-30. Epub 2009 Oct 6.
103. Liden H, Wiklund L, Haraldsson A, Berglin E, Hultman J, Dellgren G. Temporary circulatory support with extra corporeal membrane oxygenation in adults with refractory cardiogenic shock. *Scand Cardiovasc J*. 2009 Aug;43(4):226-32.
104. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*. 2006; 61 (10): 984– 995.
105. Lin JW, Wang MJ, Yu HY, Wang CH, Chang WT, Jerng JS, Huang SC, Chou NK, Chi NH, Ko WJ, Wang YC, Wang SS, Hwang JJ, Lin FY, Chen YS. Comparing the survival between extracorporeal rescue and conventional resuscitation in adult in-hospital cardiac arrests: propensity analysis of three-year data. *Resuscitation*. 2010 Jul;81(7):796-803. Epub 2010 Apr 21.

106. Lin TY, Horng FM, Chiu KM, Chu SH, Shieh JS. A simple modification of inflow cannula to reduce recirculation of venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Aug;138(2):503-6. Epub 2008 Aug 29.
107. Lindstrom SJ, Pellegrino VA, Butt WW. Extracorporeal membrane oxygenation. *Med J Aust.* 2009 Aug 3;191(3):178-82. Review.
108. Linneweber J, Dohmen PM, Kertzsch U, Affeld K, Nosé Y, Konertz W. The effect of surface roughness on activation of the coagulation system and platelet adhesion in rotary blood pumps. *Artif Organs.* 2007; 31 (5): 345 – 351.
109. Luo XJ, Wang W, Hu SS, Sun HS, Gao HW, Long C, Song YH, Xu JP. Extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiac failure in adult patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Aug;9(2):296-300. Epub 2009 Apr 7.
110. Maclaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Crit Care Resusc.* 2007 Mar;9(1):76-80. Review.
111. Madershahian N, Liakopoulos OJ, Wippermann J, Salehi-Gilani S, Wittwer T, Choi YH, Naraghi H, Wahlers T. The impact of intraaortic balloon counterpulsation on bypass graft flow in patients with peripheral ECMO. *J Card Surg.* 2009 May-Jun;24(3):265-8.
112. Madershahian N, Wittwer T, Strauch J, Franke UF, Wippermann J, Kaluza M, Wahlers T. Application of ECMO in multitrauma patients with ARDS as rescue therapy. *J Card Surg.* 2007 May-Jun;22(3):180-4.
113. Magovern GJ Jr, Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the Allegheny experience. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68 (2): 655 – 661.
114. Maquet. Jostra MECC system, Produktbeschreibung, 2004, Maquet Critical Care AB.
115. Maquet. Jostra Quadrox PLS und Rotaflow RF 32 permanent life support system, Produktbeschreibung, 2004, Maquet Critical Care AB.

116. Maquet. Jostra RotaFlow Bedienungsanleitung (Order Nr. 93 58 91), 2004, Maquet Critical Care AB.
117. Marasco SF, Lukas G, McDonald M, McMillan J, Ihle B. Review of ECMO (extra corporeal membrane oxygenation) support in critically ill adult patients. *Heart Lung Circ.* 2008;17 Suppl 4:S41-7. Epub 2008 Oct 29. Review.
118. Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, Thuaudet S, Charbonneau P, Hamon M, Grollier G, Gerard JL, Khayat A. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg.* 2005; 79 (1): 178 – 183.
119. Meyer AL, Strueber M, Tomaszek S, Goerler A, Simon AR, Haverich A, Fischer S. Temporary cardiac support with a mini-circuit system consisting of a centrifugal pump and a membrane ventilator. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Nov;9(5):780-3. Epub 2009 Aug 11.
120. Mielck F, Quintel M. Extracorporeal membrane oxygenation. *Curr Opin Crit Care.* 2005 Feb;11(1):87-93. Review.
121. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Foster RC, Ogella DA, Borsh JA, Cosgrove DM 3rd. Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 1996 Feb;61(2):684-91.
122. Muellenbach RM, Wunder C, Nuechter DC, Smul T, Trautner H, Kredel M, Roewer N, Brederlau J. Early treatment with arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a case of severe acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51 (6): 766 – 769.
123. Müller T, Philipp A, Luchner A, Karagiannidis C, Bein T, Hilker M, Rupprecht L, Langgartner J, Zimmermann M, Arlt M, Wenger J, Schmid C, Riegger GA, Pfeifer M, Lubnow M. A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. *Crit Care.* 2009;13(6):R205. Epub 2009 Dec 17.

124. Münch F, Cesnjevar R, Harig F. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) – Spezifikation und Einsatz in der Pädiatrie. In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg). Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Steinkopff. Darmstadt. 2006; 261 – 279.
125. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg.* 2004; 19 (6): 481 – 488.
126. Neonatologie, pädiatrische Intensivmedizin: Was ist ECMO? <http://www.kinderklinik-bremen.de/index.php?seite=3020101> vom 14.01.2009
127. Nichol G, Karmy-Jones R, Salerno C, Cantore L, Becker L. Systematic review of percutaneous cardiopulmonary bypass for cardiac arrest or cardiogenic shock states. *Resuscitation.* 2006 Sep;70(3):381-94. Epub 2006 Jul 10. Review.
128. Noon GP, Lafuente JA, Irwin S. Acute and temporary ventricular support with BioMedicus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg.* 1999; 68 (2): 650 – 654.
129. Nuttall GA, Schears GJ. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO). Introduction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Sep;13(3):137.
130. Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Sep;13(3):154-75.
131. Pages ON, Aubert S, Combes A, Luyt CE, Pavie A, Léger P, Gandjbakhch I, Leprince P. Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation-extracorporeal life support in adult fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Jan;137(1):194-7.
132. Peek GJ, Elbourne D, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Clemens F, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Jones N, Killer H, Thalanany M, Truesdale A. Randomised controlled trial and parallel economic evaluation of conventional



- ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). *Health Technol Assess.* 2010 Jul;14(35):1-46.
133. Peek GJ, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support. *Coron Artery Dis.* 1997 Jun;8(6):371-88. Review.
  134. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D; CESAR trial collaboration.:Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.*Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1351-63. Epub 2009 Sep 15.
  135. Pesenti A, Zanella A, Patroniti N. Extracorporeal gas exchange. *Curr Opin Crit Care.* 2009 Feb;15(1):52-8.
  136. Philipp A., Extracorporeal life support in pulmonary and circulatory failure, the experience of Regensburg, Universitätsklinikum Regensburg, Vortrag.
  137. Philipp A., Interhospitaltransfer mit extrakorporalen Perfusionssystemen, *Kardiotechnik* 01/2008 S.8-13
  138. Preuße CJ, Schulte D. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP): Eine Standortbestimmung. In: Korb H, Borowski A, de Vivie ER. *Neue Wege in der Herz-Lungen-Maschinen-Technik und der assistierten Kreislaufzirkulation.* Steinkopff. Darmstadt. 1992; 9 – 17.
  139. Prodhan P, Fiser RT, Cenac S, Bhutta AT, Fontenot E, Moss M, Schexnayder S, Seib P, Chipman C, Weygandt L, Imamura M, Jaquiss RD, Dyamenahalli U. Intrahospital transport of children on extracorporeal membrane oxygenation: indications, process, interventions, and effectiveness. *Pediatr Crit Care Med.* 2010 Mar;11(2):227-33.
  140. Quintel M., Kachel W. Auf Leben und Tod. [http://www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa3\\_96/quintel.htm](http://www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa3_96/quintel.htm) vom 26.04.2010

141. R. Berchtold, Hans-Peter Bruch und Ottmar Trentz. Chirurgie. Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; Auflage: 6 (14. April 2008)
142. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, Mohr FW. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Feb;139(2):302-11, 311.e1.
143. Rastan AJ, Gummert JF, Lachmann N, Walther T, Schmitt DV, Falk V, Doll N, Caffier P, Richter MM, Wittekind C, Mohr W. Significant value of autopsy for quality management in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 (6): 1292 –1300.
144. Rastan AJ, Krämer K, Doll N, Mohr FW. Kardiale Indikationen zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg). Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Steinkopff. Darmstadt. 2006; 243 – 259.
145. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, Lehmann S, Wittekind C, Mohr FW. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs* 2006; 29 (12): 1121 – 1131.
146. Riley JB, Scott PD, Schears GJ. Update on safety equipment for extracorporeal life support (ECLS) circuits. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Sep;13(3):138-45. Epub 2009 Aug 31.
147. Rubin S, Ali AN, Pages ON, Baehrel B. How to replace an extracorporeal life support without interruption of the cardiopulmonary assistance. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Aug;9(2):311-3. Epub 2009 May 8.
148. Rubin S, Poncet A, Wynckel A, Baehrel B. How to perform a haemodialysis using the arterial and venous lines of an extracorporeal life support. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 Apr;37(4):967-8. Epub 2009 Nov 13.

149. Russo CF, Cannata A, Vitali E, Lanfranconi M. Prevention of limb ischemia and edema during peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adults. *J Card Surg.* 2009 Mar-Apr;24(2):185-7.
150. Scherer M, Moritz A, Martens S. The use of extracorporeal membrane oxygenation in patients with therapy refractory cardiogenic shock as a bridge to implantable left ventricular assist device and perioperative right heart support. *J Artif Organs.* 2009;12(3):160-5. Epub 2009 Sep 19.
151. Schmid C, Philipp A, Mueller T, Hilker M: Extracorporeal life support - systems, indications, and limitations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Dec;57(8):449-54. Epub . Review.
152. Schmid C. 2002. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie, 1. Auflage. Steinkopff, Darmstadt
153. Schuerer DJ, Kolovos NS, Boyd KV, Coopersmith CM. Extracorporeal membrane oxygenation: current clinical practice, coding, and reimbursement. *Chest.* 2008 Jul;134(1):179-84. Review.
154. Schulz CM, Pritisanac A, Schütz A, Kilger E, Platzer H, Reichart B, Wildhirt SM. Effects of phospholipid-coated extracorporeal circuits on clinical outcome parameters and systemic inflammatory response in coronary artery bypass graft patients. *Heart Surg Forum.* 2002; 6 (1): 47 – 52.
155. Schumacher RE. Extracorporeal membrane oxygenation. Will this therapy continue to be as efficacious in the future? *Pediatr Clin North Am.* 1993 Oct;40(5):1005-22. Review.
156. Segesser v. L. Cardiopulmonary Support and Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac assist. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 672-7
157. Shah SA, Shankar V, Churchwell KB, Taylor MB, Scott BP, Bartilson R, Byrne DW, Christian KG, Drinkwater DC. Clinical outcomes of 84 children with congenital heart

- disease managed with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *ASAIO J.* 2005; 51(5): 504-507.
158. Shaw CI. Heart lung machines. *Biomed Instrum Technol.* 2008 May-Jun;42(3):215-8.
159. Shinn SH, Lee YT, Sung K, Min S, Kim WS, Park PW, Ha YK. Efficacy of emergent percutaneous cardiopulmonary support in cardiac or respiratory failure: fight or flight? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Aug;9(2):269-73. Epub 2009 May 8.
160. Short BL. The effect of extracorporeal life support on the brain: a focus on ECMO. *Semin Perinatol.* 2005 Feb;29(1):45-50.
161. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal membrane oxygenation for treating severe cardiac and respiratory disease in adults: Part 1--overview of extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Dec;23(6):886-92
162. Skinner SC, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support. *Semin Pediatr Surg.* 2006 Nov;15(4):242-50.
163. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, Cosgrove DM 3rd. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Jul;122(1):92-102
164. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2009 Jun 2;119(21):2844-53.
165. Stulak JM, Dearani JA, Burkhart HM, Barnes RD, Scott PD, Schears GJ. ECMO cannulation controversies and complications. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009 Sep;13(3):176-82. Epub 2009 Sep 6.

166. Sutton RG, Salatich A, Jegier B, Chabot D. A 2007 survey of extracorporeal life support members: personnel and equipment. *J Extra Corpor Technol.* 2009 Sep;41(3):172-9.
167. Tagarakis GI, Tsilimingas NB. Heparin-coated extracorporeal circulation systems in heart surgery. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2009 Nov;4(3):177-9.
168. Thiagarajan RR, Brogan TV, Scheurer MA, Laussen PC, Rycus PT, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation to support cardiopulmonary resuscitation in adults. *Ann Thorac Surg.* 2009 Mar;87(3):778-85.
169. Vanzetto G, Akret C, Bach V, Barone G, Durand M, Chavanon O, Hacini R, Bouvaist H, Machecourt J, Blin D. Percutaneous extracorporeal life support in acute severe hemodynamic collapses: single centre experience in 100 consecutive patients. *Can J Cardiol.* 2009 Jun;25(6):e179-86. French.
170. Vitale N. Mechanical cardiac assistance. *Intensive Care Med.* 1999 May;25(5):543-5.
171. Wagner K, Risnes I, Abdelnoor M, Karlsen HM, Svennevig JL. Is it possible to predict outcome in pulmonary ECMO? Analysis of pre-operative risk factors. *Perfusion.* 2008 Mar;23(2):95-9.
172. Walker G, Liddell M, Davis C. Extracorporeal life support - state of the art. *Paediatr Respir Rev.* 2003 Jun;4(2):147-52. Review.
173. Wang J, Han J, Jia Y, Zeng W, Shi J, Hou X, Meng X. Early and intermediate results of rescue extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2009 Dec;88(6):1897-903.
174. Wang SS, Ko WJ, Chen YS, Hsu RB, Chou NK, Chu SH. Mechanical bridge with extracorporeal membrane oxygenation and ventricular assist device to heart transplantation. *Artif Organs.* 2001 Aug;25(8):599-602.

175. Yuan Y, Gao G, Long C, Hei F, Li J, Liu J, Feng Z, Yu K, Zhao J, Lrou S, Hu S, Chang Q, Liu Y, Xu J, Wang X, Liu P. Retrospective analysis of 99 patients with the application of extracorporeal membrane oxygenation in Fuwai Hospital. *ASAIO J.* 2009 Sep-Oct;55(5):474-7.
176. Zwischenberger JB, Lynch JE. Will CESAR answer the adult ECMO debate? *Lancet.* 2009 Oct 17;374(9698):1307-8. Epub 2009 Sep 15
177. Field.M.L.: Open and closed chest extrathoracic cannulation for cardiopulmonary bypass and extracorporeal life support: methods, indications, and outcomes. *Postgrad Med J.* 2006 May; 82(967): 323–331.
178. Schmid C, Philipp A: Leitfaden extrakorporale Zirkulation. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2011.
179. Schmid C, Philipp A, Hilker M, Rupprecht L, Arlt M, Keyser A, Lubnow M, Müller T.: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. *J Heart Lung Transplant.* 2011 Aug 31.
180. [http://books.google.de/books?id=OrQFdEQLv8gC&pg=PA382&lpg=PA382&dq=Tandemheart&source=bl&ots=tgt18KZUYi&sig=oc5n8xo\\_tQODyPcBb\\_3YHa2YbeQ&hl=de&ei=5oKtTrjmObD74QT5tsDzDg&sa=X&oi=book\\_result&ct=result&resnum=4&ved=0CEIQ6AEwAw#v=onepage&q=Tandemheart&f=false](http://books.google.de/books?id=OrQFdEQLv8gC&pg=PA382&lpg=PA382&dq=Tandemheart&source=bl&ots=tgt18KZUYi&sig=oc5n8xo_tQODyPcBb_3YHa2YbeQ&hl=de&ei=5oKtTrjmObD74QT5tsDzDg&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=4&ved=0CEIQ6AEwAw#v=onepage&q=Tandemheart&f=false) vom 1. Dezember 2011
181. <http://www.kompetenznetze.de/netzwerke/medteck-akm/innovationshighlights/de/Impella> vom 1. Dezember 2011
182. [http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardioteknik/Herz\\_Lungen\\_Maschine/Minimale\\_Extrakorporale\\_Zirkulation/index.php](http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardioteknik/Herz_Lungen_Maschine/Minimale_Extrakorporale_Zirkulation/index.php) vom 1. Dezember 2011
183. <http://www.herzlinik-muenchen.de/fachkreise/erwachsenen-herzchirurgie/koronare-herzerkrankung/behandlung-der-koronaren->

herzkrankheit/kreislaufunterstuetzungssysteme/berlin-heart-excor-und-medos-system/  
vom 1. Dezember 2011

184. <http://www.herz-lungen-maschine.de/herzunterstuetzungssysteme/78-tah.html> vom 1. Dezember 2011
185. [http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardiotechnik/Extrakorporale\\_Lungenunterst\\_\\_tzung/PECLA/index.php](http://www.uniklinikum-regensburg.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardiotechnik/Extrakorporale_Lungenunterst__tzung/PECLA/index.php) vom 1. Dezember 2011

## 9. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Übersicht kardiopulmonaler Unterstützungssysteme	14
Abb. 2: ECMO - Fallzahlen in Regensburg	20
Abb. 3: Schemazeichnung a-v-ECMO aus <a href="http://1.bp.blogspot.com/_lgMNIOjgles/SsADEqDsJtI/AAAAAAAAAXg/sh1jOxC1I7c/s400/ECMO+Circuit.jpeg">http://1.bp.blogspot.com/_lgMNIOjgles/SsADEqDsJtI/AAAAAAAAAXg/sh1jOxC1I7c/s400/ECMO+Circuit.jpeg</a>	21
Abb. 4: Patientenfoto a-v-ECMO	22
Abb. 5: Schemazeichnung v-v-ECMO aus <a href="http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/images/Efig1p26.gif">http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/images/Efig1p26.gif</a>	23
Abb. 6: Schemazeichnung Aufbau bei E-CPR	25
Abb. 7: Zentrifugalpumpe aus <a href="http://www.klinikum-ludwigsburg.de/typo3temp/pics/b36771e6c1.jpg">http://www.klinikum-ludwigsburg.de/typo3temp/pics/b36771e6c1.jpg</a>	34
Abb. 8: JOSTRA QUADROX PLS von MAQUET aus <a href="http://www.ctsnet.org/vendor_graphics/products/962.jpg">http://www.ctsnet.org/vendor_graphics/products/962.jpg</a>	38
Abb. 9: Patient mit zentraler Kanülierung	44
Abb. 10: Patient mit peripherer Kanülierung	46
Abb.11: Patient mit peripherer Kanülierung unilateral	46
Abb. 12: Eingangsdiagnoseverteilung aller Patienten	70
Abb.13: Eingangsdiagnoseverteilung der überlebenden Patienten	71



Abb. 14:	Eingangsdiagnoseverteilung der versterbenden Patienten	72
Abb. 15:	Präinsertionell eruierbaren Parameter	75
Abb. 16:	Darstellung des Flusses	76
Abb. 17:	Darstellung des MAP	77
Abb. 18:	Darstellung des Horovitz-Quotienten	78
Abb. 19:	Darstellung des Noradrenalin-Bedarfs	80
Abb. 20:	Darstellung des Suprarenin-Bedarfs	81
Abb. 21:	Darstellung der GOT	83
Abb. 22:	Darstellung des Bilirubinspiegels	84
Abb. 23:	Darstellung des Kreatininserumspiegels	86
Abb. 24:	Darstellung des Harnstoffserumspiegels	87
Abb. 25:	Darstellung des CRP	89
Abb. 26:	Darstellung der Thrombozyten	90
Abb. 27:	Darstellung des pH-Werts	91
Abb. 28:	Darstellung des Laktatsspiegels	93
Abb. 29:	Darstellung des Quick-Wertes	94
Abb. 30:	Darstellung der PTT	95

Abb. 31:	Kanülierungshäufigkeit in der Studie	97
Abb. 32:	Komplikationshäufigkeit in der Studie	98
Abb. 33:	Outcome aufgeschlüsselt nach Reanimationsunterschieden	100
Abb. 34:	Outcome prädiktive Laborwerte bei Reanimation	103
Abb. 35:	Aufschlüsselung der Todesursachen	104
Abb. 36:	Metabolismus an der ECMO	111
Abb. 37:	Zusammenhang von Laktat und Überleben	112
Abb. 38:	Zusammenhang von pH-Wert und Überleben	113
Abb. 39:	Mortalität in Abhängigkeit des pH-Werts	114
Abb. 40:	Perfusion und MAP an der ECMO	116
Abb. 41:	Sauerstoffversorgung an der ECMO	119
Abb. 42:	Leberleistung an der ECMO	122
Abb. 43:	Nierenwerte an der ECMO	124
Abb. 44:	ELSO-Fallzahlen aus Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. Minerva Anesthesiol. 2010 Jul;76(7):534-40.	131
Abb. 45:	Prädiktive Variablen im Zeitverlauf (Angabe mit Wahrscheinlichkeit-p)	170

## 10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Michael Hilker für die Überlassung des Themas und die konstruktive Unterstützung bei Planung, Durchführung und Anfertigung der schriftlichen Promotionsarbeit bedanken.

Herrn Prof. Dr. med. Christof Schmid danke ich, dass er die Durchführung dieser Promotionsarbeit am Lehrstuhl für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Regensburg ermöglicht hat.

Mein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Claudius Diez und Dr. med. Simon Schopka für die hervorragende Zusammenarbeit und die konstruktive Unterstützung bei allen Vorbereitungen und Planungen, der Durchführung von statistischen Aufgaben, der Unterstützung bei der Ergebnispräsentation sowie der abschließenden Korrektur der Arbeit.

Außerdem geht mein herzlicher Dank an Herrn Alois Philipp und sein Team der Kardiotechnik für die Überlassung einer umfangreichen ECMO-Datenbank und die stete, tatkräftige Unterstützung des Projektes, ebenso wie für die Bereitstellung der Räumlichkeiten.

Gewidmet ist diese Arbeit meinen Eltern Josef und Christa ebenso wie meinem Bruder Julian, die mich in allen Phasen meiner Ausbildung unterstützt haben und ohne die das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ohne euch wäre ich heute nicht da, wo ich bin.  
Danke!

## 11. Lebenslauf

*Raphaela Patricia Zacher*

Hauptstraße 28 b

94533 Buchhofen

Telefon: 09936 - 275

Mobil: 0151 - 21294388

email: RaphaelaZacher@gmx.de

### **PERSÖNLICHE DATEN**

GEBOREN AM	26. Juni 1987
GEBURTSORT	Deggendorf
NATIONALITÄT	Deutsch
FAMILIENSTAND	Ledig

### **STUDIUM**

11/2012	Approbation als Ärztin
10/2006 – 12/2012	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
10/2008– 07/2011	Klinischer Abschnitt am Universitätsklinikum Regensburg
10/2006 – 09/2008	Vorklinischer Abschnitt an der Universität Regensburg

### **PRAKTISCHE TÄTIGKEITEN**

#### **ÄRZTLICHE TÄTIGKEITEN**

12/2012 -	Assistenzärztin in der Abteilung für Unfall-, Hand-, Wiederherstellungs- und Wirbelsäulen Chirurgie, Klinikum Passau
-----------	--

#### **PRAKTISCHES JAHR**

04/2012 – 07/2012	3. Tertial des Praktischen Jahres in der Orthopädie, Bad Abbach, Universitätsklinikum Regensburg, Prof. Dr. Joachim Grifka
12/2011 – 04/2012	2. Tertial des Praktischen Jahres in der Inneren Medizin, Klinikum Passau, Prof. Dr. M Wettstein, 1. Medizinische Klinik für Gastroenterologie, Nephrologie, Stoffwechselerkrankungen, Ernährungsmedizin und Infektionskrankheiten Dr. T. Südhoff, 2. Medizinische Klinik für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin Prof. Dr. D. Elsner, 3. Medizinische Klinik für Kardiologie und Pneumologie
08/2011 – 12/2011	1. Tertial des Praktischen Jahres in der Chirurgie, Klinikum Passau,

*Prof. Dr. H. Grimm, Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Kinderchirurgie*  
*Dr. E. Oberhuber, Unfall-, Hand-, Wiederherstellungs- und Wirbelsäulenchirurgie*

### **FAMULATUREN und TUTORIEN**

- 10/2010 *Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie,  
Prof. Dr. C. Schmid, Universitätsklinikum Regensburg*
- 09/2010 *Chirurgie (Allgemein- und Visceralchirurgie),  
Prof. Dr. M. Röthlin, Kantonsspital Münsterlingen – Scherzingen –  
St. Gallen, Schweiz*
- 08/2010 *Unfallchirurgie,  
Dr. M. Schüler, Kantonsspital Münsterlingen – Scherzingen –  
St. Gallen, Schweiz*
- 04/2010 *Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie,  
Prof. Dr. C. Schmid, Universitätsklinikum Regensburg*
- 03/2010 *Orthopädie und Unfallchirurgie,  
Dres. Ebner, Eichhorn, Fett, Strobel, Buchhorn, Schütz, Ludwig,  
Tibesku, Angele, Kääb, Sporthopädicum Straubing*
- 09/2009 – 10/2009 *Kinder- und Jugendmedizin,  
Neonatologie, Neuropädiatrie, Kinderkardiologie, Perinatalzentrum  
Dr. M. Mandl, Klinikum Deggendorf*
- 08/2009 – 09/2009 *Radiologie,  
Dres. Früchtl, Helmer, Muraue, Rock, Radiologengemeinschaft  
Deggendorf*
- 03/2009 – 04/2009 *Radiologie, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie,  
Dr. C. Rock Klinikum Deggendorf*
- 02/2009 – 03/2009 *Innere Medizin,  
Dr. L. Weber, Krankenhaus Vilshofen*
- 04/2009 – 10/201 *Tutorin am Studentischen Trainings- und Ausbildungszentrum der  
Universitätsklinik Regensburg STAtUR; Betreuung von chirurgischen  
Naht- und Knotenkursen und Seminaren über chirurgische und  
internistische Untersuchungstechniken*

### **PFLEGEPRAKTIKUM**

- 07/2006 – 09/2006 *Fachklinik für Amputationsmedizin, Dr. Fritz Haas, Osterhofen*

## **PROMOTION**

*Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung  
bei kardialem und pulmonalem Organversagen*

*Prof. Dr.med. Michael Hilker,*

*Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg*

## **SCHULE**

*09/1997 – 07/2006 Gymnasium Vilshofen a. d. Donau*

*Abschluss mit der Allgemeinen Hochschulreife*

*Fremdsprachen: Englisch, Latein, Französisch, Spanisch, Türkisch*

*09/1993 – 06/1997 Grundschule Buchhofen*

## 12. Promotionserklärung

Erklärung nach §3 der Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg

Diese Dissertation wurde angeregt und in Ihrer Ausarbeitung überwacht von Prof. Dr. med. M. Hilker aus dem Lehrstuhl für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Regensburg.

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für die Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation steht.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Buchhofen, im April 2013

Raphaela Patricia Zacher

## 13. Anhang

Hier werden die Parameter der Vollständigkeit halber aufgezeigt, die im Ergebnisteil nicht dargestellt wurden, weil sie keine signifikanten Auswirkungen auf das Überleben bzw. Versterben der Patienten unter ECMO hatten.

### 1. Ergebnisse

- 1.1. CK/CKMB
- 1.2. SvO<sub>2</sub>
- 1.3. LDH
- 1.4. GPT
- 1.5. Lipase
- 1.6. Alkalische Phosphatase
- 1.7. Albumin
- 1.8. Fibrinogen
- 1.9. D-Dimer
- 1.10. Antithrombin III
- 1.11. Erythrozyten
- 1.12. Hämoglobin
- 1.13. Hämatokrit

### 2. Ergebnisdiskussion

- 2.1. CK/CKMB
- 2.2. SvO<sub>2</sub>
- 2.3. LDH, GPT, Albumin und Lipase
- 2.4. Alkalische Phosphatase
- 2.5. Weitere Gerinnungsparameter
- 2.6. Blutparameter



## 1. Ergebnisse

### 1.1. CK/CK-MB

Die Kreatinkinase gilt als einer der sensibelsten Parameter bezgl. der Diagnose von Schädigung der Herz- und Skelettmuskulatur, die mit einem deutlichen Anstieg einhergehen. Da man jedoch aus der Aktivität der CK schwer zwischen Herzmuskel- und anderen Muskelzerstörungen unterscheiden kann, ist die Bestimmung der CK-MB von großer Bedeutung. Ist der Wert der CK-MB grösser als 6% der Gesamt-CK ( $CK/CKMB > 0,06$ ) geht man von einem Myokardschaden aus.

In der vorliegenden Studie ist der Quotient aus CK/CKMB nicht normalverteilt. Bei Betrachtung der Wahrscheinlichkeiten, ob bei lebenden und versterbenden Patienten ein signifikanter Unterschied bzgl. eines Anstiegs oder eines Abfalles der CK/CKMB vorliegt, ist festzustellen, dass hier keinerlei Korrelation gefunden werden kann.

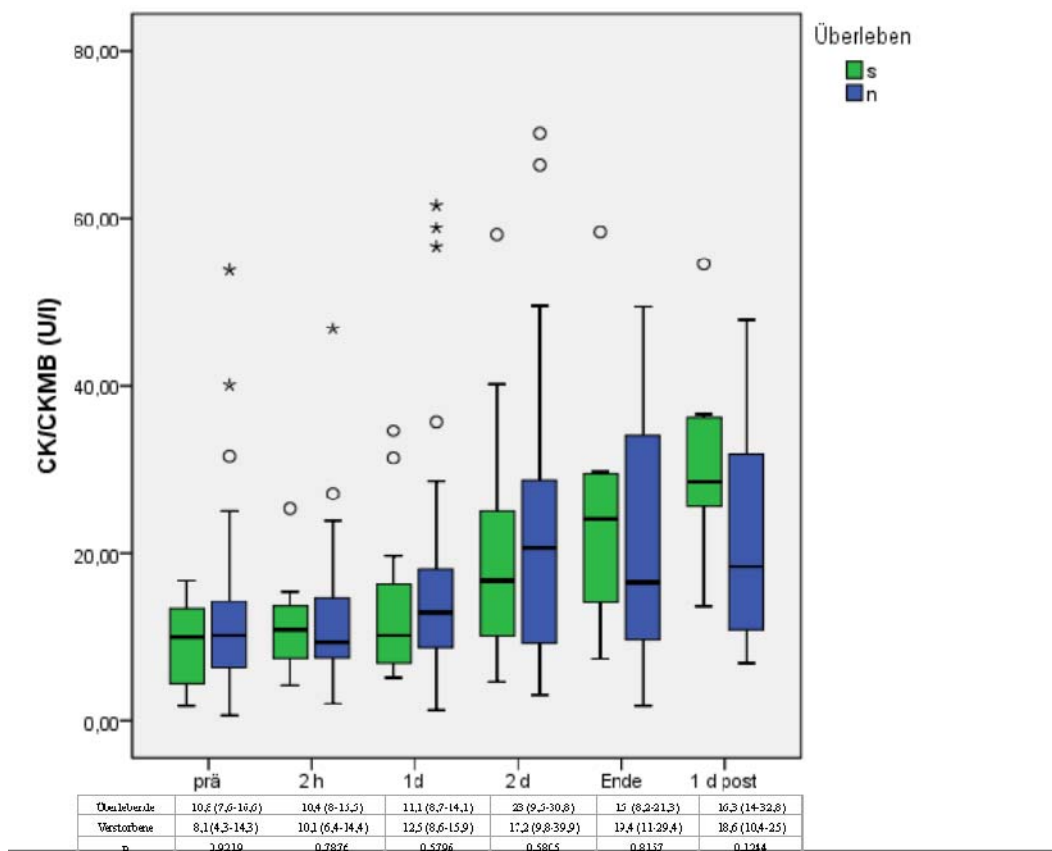


Abb. 1: Darstellung der CK/CK-MB

## 1.2. $S_vO_2$

Die gemischt-venöse Sättigung entspricht dem Hämoglobinanteil, der im gemischt-venösen Blut mit Sauerstoff gesättigt ist, und reflektiert so die globale Balance zwischen  $O_2$ -Übertrag und  $O_2$ -Verbrauch. Daraus ergibt sich auch seine Mess-Indikation. Typischerweise gilt ein Abfall der  $S_vO_2$  als einer der frühesten Indikatoren für eine bedrohliche Gewebeoxygenierung. Ein deutlicher Abfall gilt als Vorbote einer Sepsis. Frühes Erkennen von Risiken bedeutet dabei frühstmögliches Einschreiten.

Eine  $S_vO_2$  von 60-80% gilt als physiologisch; abhängig ist sie dabei von den Werten des Hämoglobins, der arteriellen  $O_2$ -Sättigung und der Grösse des Herz-Zeit-Volumens. Gerade weil die  $S_vO_2$  ein Parameter ist, dessen Grösse innerhalb weniger Minuten sich um bis zu 10% verändern kann, ist eine kontinuierliche Überwachung mittels Swan-Ganz-Katheter sehr sinnvoll, um  $S_vO_2$  als einen Frühwarn-Parameter nutzen zu können.

Bei Betrachtung ergibt sich jedoch, dass dieser, mit Ausnahme des prä-Insertionswertes, normalverteilte Parameter innerhalb der Studienpopulation keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und Versterbenden zeigt.

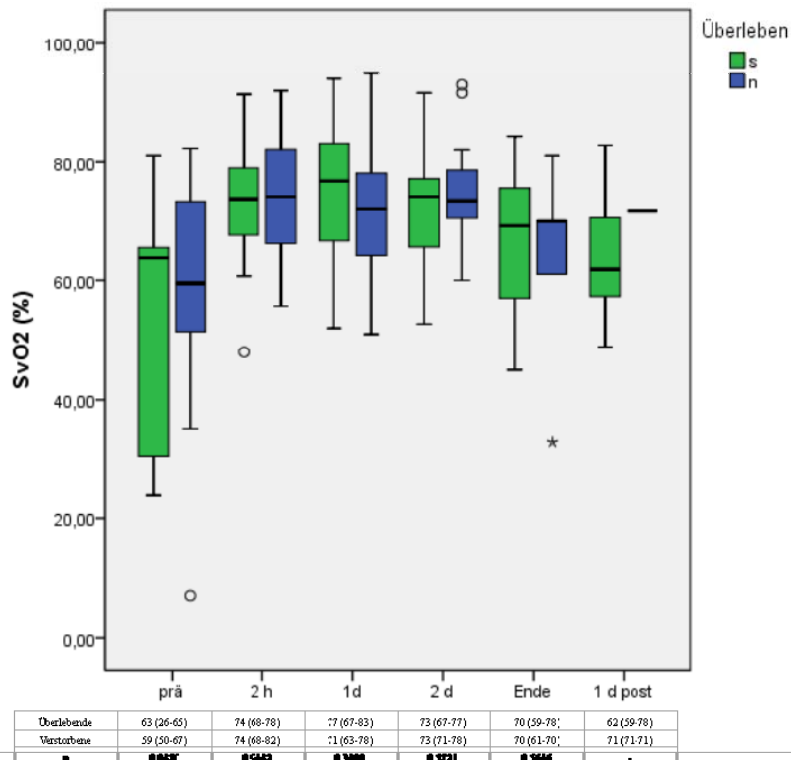


Abb. 2: Darstellung der  $S_vO_2$

### 1.3. LDH

Die Laktatdehydrogenase kommt in allen Zellen des menschlichen Organismus vor. Besonders hoch ist die Konzentration in der Herz- und Skelettmuskulatur, in der Leber, in Erythrozyten und Thrombozyten. Sie lässt sich in Blut, Plasma und Serum nachweisen. Eine Erhöhung der Aktivität dieses Enzyms zeigt an, dass über das normale Maß Zellen zugrunde gegangen sind und intrazelluläre Bestandteile (u.a. LDH, aber auch andere Substanzen) in erhöhter Konzentration in die Zirkulation getreten sind. Unter physiologischen Bedingungen beträgt die Serumaktivität der LDH bis zu 240 U/l. Steigt sie über diesen Wert, ist dies also folgerichtig auf einen primären Zerfall von Zellen oder auf Hämolyse zurückzuführen. Man kann dann anhand der Bestimmung der LDH-Isoenzyme nachvollziehen, welchem Organ die Herkunft der Enzymerhöhung zuzuschreiben ist. Innerhalb des Blutserums lassen sich alle Isoformen der LDH nachweisen, wobei LDH-1 und -2 überwiegen. Eine Erhöhung von LDH-1 und LDH-2 kann einen verstärkten Zelltod von Herzmuskelzellen oder Blutzellen anzeigen, dagegen würde eine Erhöhung der LDH-5 vermuten lassen, dass ein Leberschaden vorliegt. Letztlich kann eine Diagnose nur in Zusammenschau mehrerer Befunde gestellt werden und LDH in seiner Gesamtheit gemessen wird als undifferenzierter Parameter für pathologische Vorgänge im Körper betrachtet.

LDH ist innerhalb der Studienpopulation nicht normalverteilt, Angaben werden in U/l gemacht. Bei Betrachtung, ob es signifikante Unterschiede zwischen überlebenden und versterbenden Patienten bezüglich des LDH-Spiegels gibt, fällt keine Korrelanz auf.

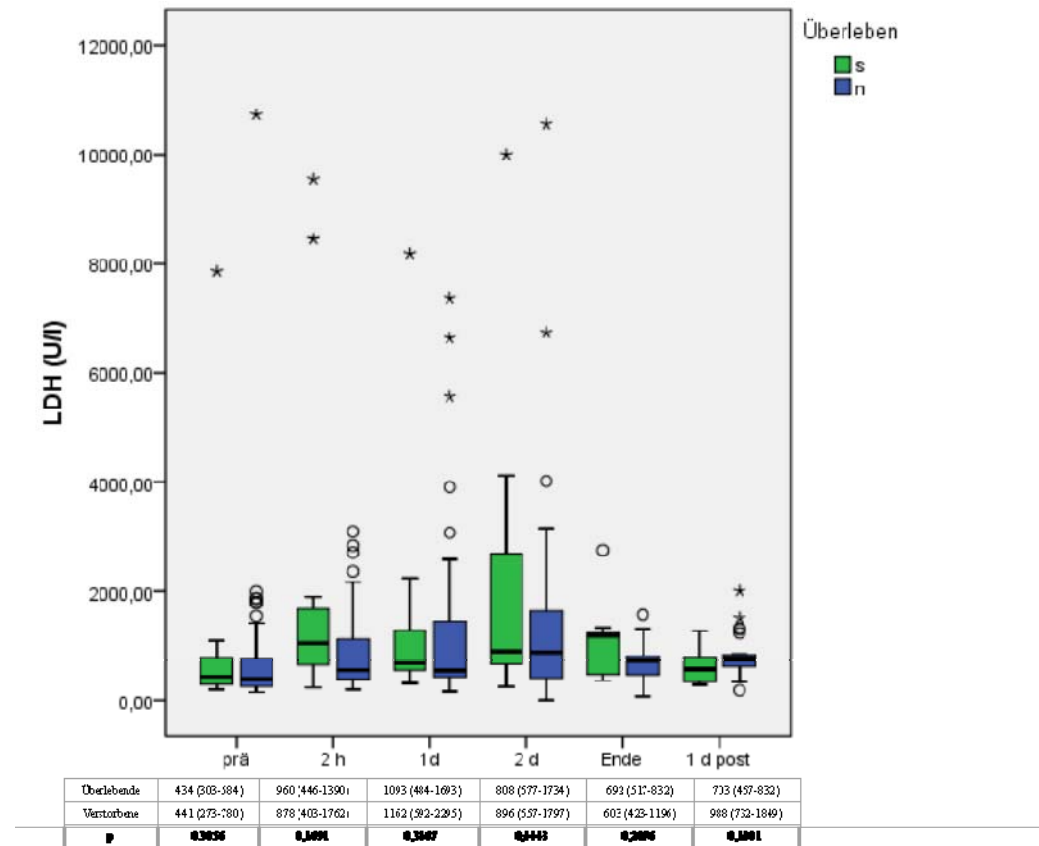


Abb. 3: Darstellung der LDH

#### 1.4.GPT

Die Alanin-Aminotransferase (ALAT oder GPT) ist ein vor allem im Zytoplasma von Leberzellen vorkommendes Enzym. Eine Aktivitätserhöhung ist weitgehend spezifisch für Lebererkrankungen. Der Referenzbereich für Messungen bei 37 °C nach IFCC liegt bei 50 U/l.

Leichte Erhöhungen findet man bei Steatohepatitis, Lebertumoren, Lebermetastasen, Leberzellnekrose, Cholangitis sowie durch Medikamente oder Alkohol. Stärkere Erhöhungen findet man bei allen chronischen Hepatitiden, Leberzirrhose, Stauungsleber oder toxischen Leberschädigungen. Bei einer akuten Hepatitis kann die ALAT auf über 5000 U/l ansteigen. Außerdem tritt eine kurzfristige Erhöhung beim Myokardinfarkt oder anderweitiger Myokardschädigung auf.<sup>175</sup>

Die GPT ist eine nicht-normalverteilte Größe, Angabe erfolgt in U/l.

Im Verlauf der GPT lassen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und versterbende Patienten erkennen.

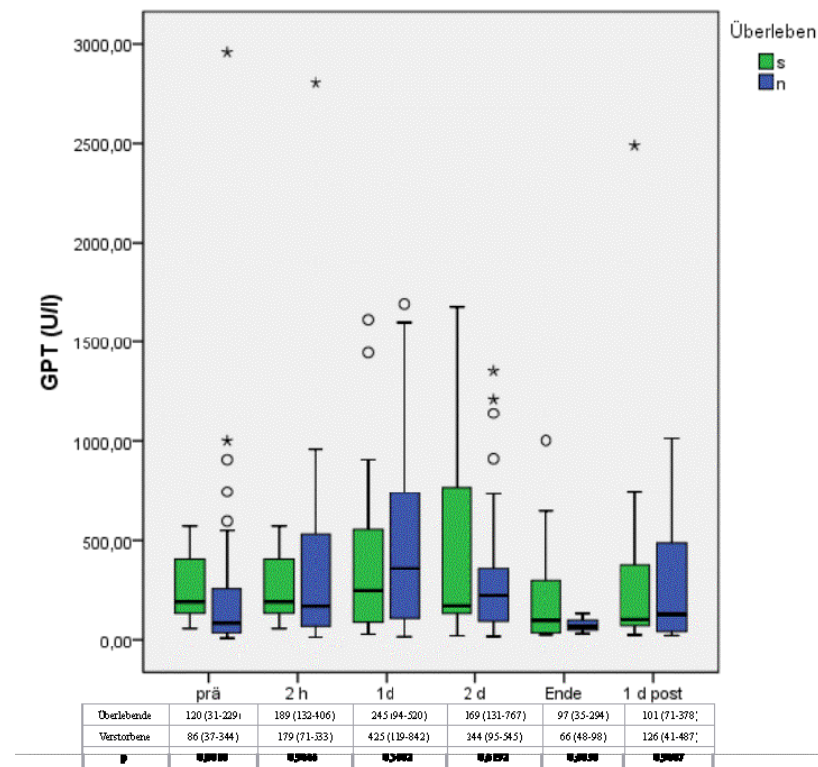


Abb. 4: Darstellung der GPT

## 1.5. Lipase

Lipasen sind für die Lipolyse zuständige Enzyme. Im engeren Sinn bezeichnet Lipase in der medizinischen Diagnostik die pankreasspezifische enterale Lipase. Der Referenzwert bei Erwachsenen liegt bei bis zu 60 U/l.

Erhöhungen kommen bei Pankreatiden, bei Beteiligung des Pankreas im Zuge anderer Erkrankungen, ebenso wie bei Tumoren im Bereich der Bauchspeicheldrüse vor. Auch Niereninsuffizienz kann eine Erhöhung zur Folge haben.<sup>156</sup>

Auch die Lipase wird im Folgenden in U/l angegeben und präsentiert sich insgesamt als nicht-normalverteilt.

Hier ergibt sich gleich zu Beginn ein beinahe signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Versterbenden. Die Überlebenden haben dabei Werte von median 26 (23-41), Versterbende von 45 (28,25-63,5) ( $p=0,0595$ ).

Im Folgenden gleichen sich die Ergebnisse zwischen den beiden Patientengruppen wieder stärker an.

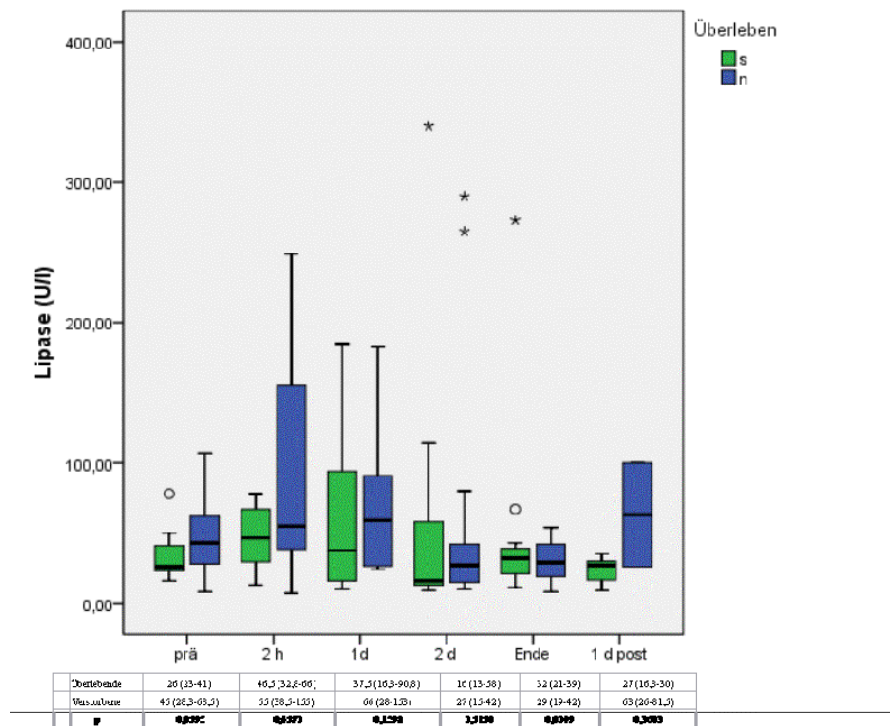


Abb. 5: Darstellung der Lipase

## 1.6. Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase bezeichnet Enzyme, die Phosphorsäureester hydrolysieren. Sie dient als Indikator für Erkrankungen der Leber und Gallengänge, sowie für Veränderungen des Knochenstoffwechsels. Männer haben mit 40-130 U/l höhere Normalwerte als Frauen (35-105 U/l)

Zu hohe Werte werden bei Krankheiten von Leber und Gallenwege gemessen; ursächlich dafür kann eine Cholestase, eine Cholangitis, Hepatitiden, Leberzellkarzinome oder Lebermetastasen sein. Krankheiten des Knochens wie Morbus Paget, Osteosarkome, oder Hyperparathyreoidismus sein. Neben anderen malignen Tumoren können auch einfache Knochenbrüche zu einem Anstieg führen. Durch die Einnahme von Medikamenten wie Allopurinol, Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin und im letzten Drittel der Schwangerschaft kann der AP-Wert ebenfalls ansteigen.

Ebenso kann eine Nierenschädigung Ursache dafür sein.

Die Angabe der folgenden Werte erfolgt bei nicht-normaler Wahrscheinlichkeitsverteilung in U/l.

Dabei ergibt sich eine Auffälligkeit im 2h-Wert. Während zu Unterstützungsbeginn keine Unterschiede erkennbar sind (Überlebende: 67 (43-81,5), Verstorbene 71 (50,5-95),

$p=0,4719$ ), unterscheiden sich während der ersten beiden Stunden die überlebenden Patienten signifikant von den später versterbenden (Überlebende: 53 (36,75-64,75), Versterbende 75 (55,25-94),  $p=0,0136$ ).

Danach gleichen sich die Werte wieder einigermaßen an.

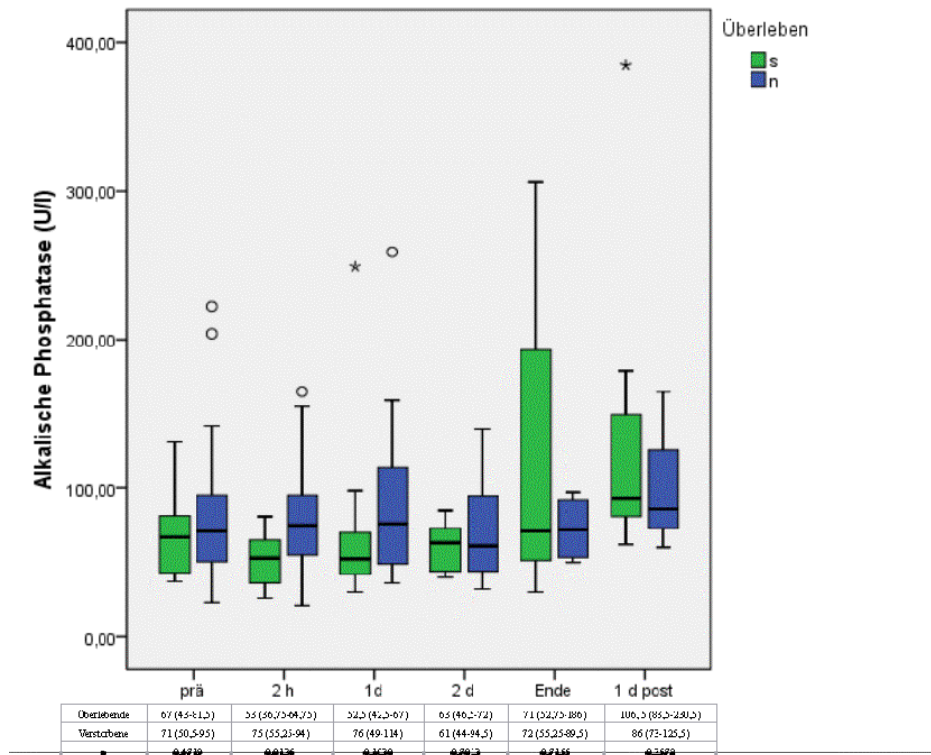


Abb. 6: Darstellung der Alkalischen Phosphatase

## 1.7. Albumin

Albumin ist ein globuläres Protein und sorgt im Organismus für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Drucks und vermittelt durch Bindung Wasserunlöslichkeit.

Es hat verschiedene Funktionen im Körper. Als eines der wichtigsten Transport-Proteine im Blut transportiert es Bilirubin, freie Fettsäuren, Aminosäuren, Hormone, Stoffwechselprodukte oder Medikamente. Referenzwerte von 3,4-4,8 g/dl gelten bei Erwachsenen als normal.

Von medizinischer Bedeutung sind vor allem zu geringe Werte von Albumin im Blut. Dies kann Folge von chronischen Lebererkrankungen, akuten Entzündungen, Hyperhydratation und Eiweißverlust über den Magen-Darm-Trakt oder die Nieren (nephrotisches Syndrom) ebenso wie bei Verbrennungen oder proteinarmer Ernährung sein.

Albumin ist eine normalverteilte Größe und wird in g/dl angegeben.

Bei Betrachtung dieser Größe lassen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen.

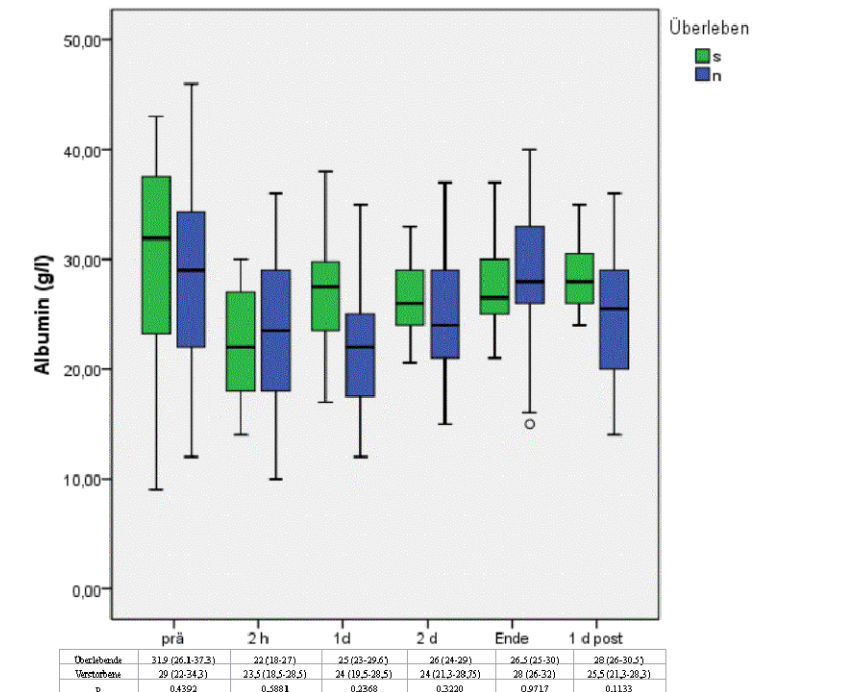


Abb. 7: Darstellung des Albumin

## 1.8. Fibrinogen

Fibrinogen als Faktor I gehört zu den Blutgerinnungsfaktoren. Außerdem zählt es zu den Fibrinogen zählt zudem zu den Akut-Phase-Protein.

Der Referenzbereich liegt zwischen 1,5 und 4,0 g/l.

Erniedrigte Werte werden bei schweren Lebererkrankungen, bestimmten Erbkrankheiten und erhöhtem Verbrauch von Gerinnungsfaktoren beobachtet. Letzteres kommt bei starker Verbrauchskoagulopathie und hämorrhagischen Diathesen vor.

Zu hohe Werte sieht man im Rahmen akuter Entzündungen, Tumorerkrankungen, arteriellem Hypertonus, Urämie und Stoffwechsellentgleisungen bei Diabetes mellitus.

Fibrinogen lässt der Arzt bestimmen bei Verdacht auf:

Ein dauerhaft erhöhter Fibrinogen-Wert im Blut weist auf ein erhöhtes Risiko für Herz- oder Kreislaufkrankheiten wie Durchblutungsstörungen, Schlaganfall oder Herzinfarkt hin.



Innerhalb des Patientenguts lassen sich bei dem nicht-normalverteilten Fibrinogen keine signifikanten Unterschiede erkennen (Angabe in g/dl).

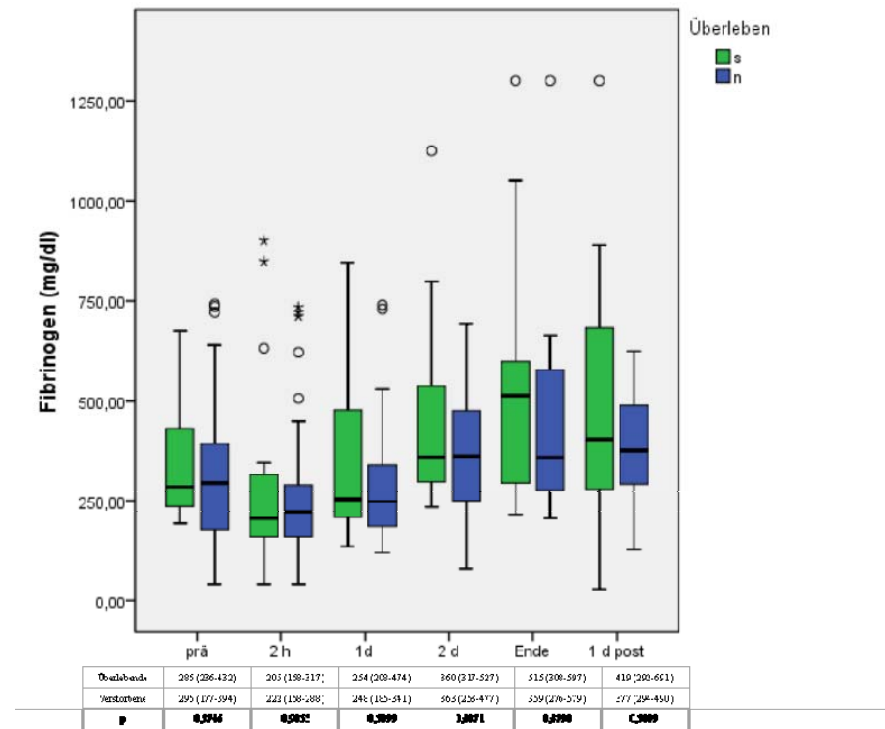


Abb. 8: Darstellung des Fibrinogen

## 1.9. D-Dimere

D-Dimere sind Spaltprodukte des Fibrins und zeigen hochspezifisch eine Thrombusbildung an. So sind erhöhte D-Dimere unter anderem nachweisbar bei Phlebothrombose, Lungenembolie, disseminierter intravasaler Gerinnung, ebenso wie bei Herzinfarkt, nach chirurgischen Eingriffen, Leberzirrhose durch verzögerten Abbau und beim Hämolytisch-urämisches Syndrom, sowie anderer Art von Entzündung und Sepsis. D-Dimer sind nicht normalverteilt und beschreiben keine signifikanten Unterschiede innerhalb der Patientengruppe.

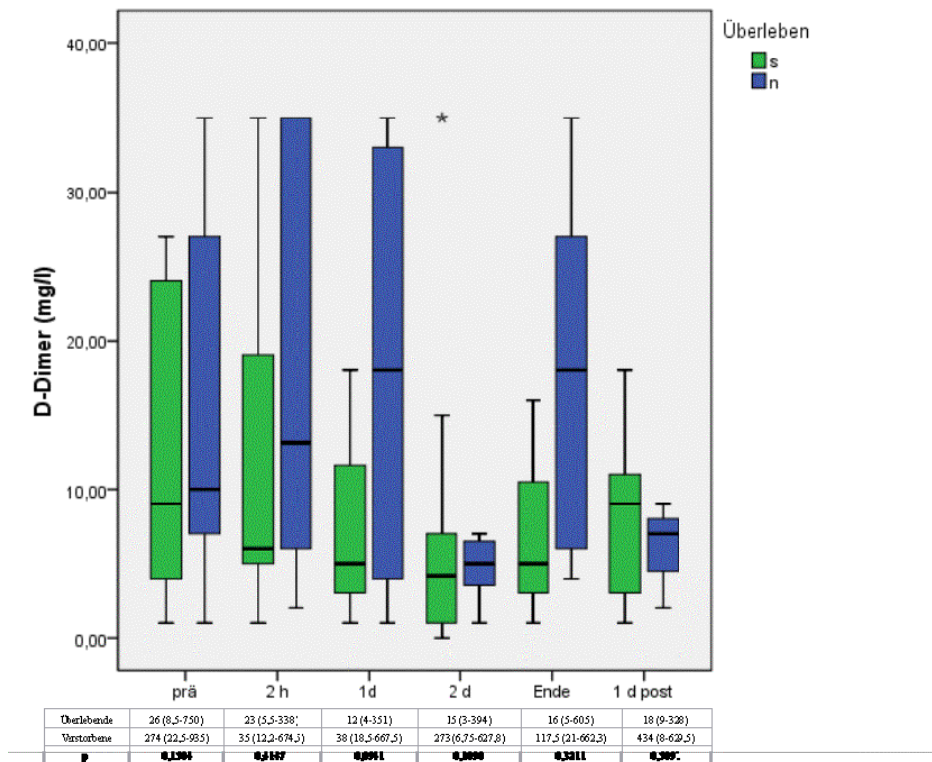


Abb. 9: Darstellung der D-Dimere

### 1.10. Antithrombin III

Antithrombin III ist ein auf die Gerinnung hemmend wirkendes Protein. Es wirkt dabei durch Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Xa, IXa, XIa und XIIa. Eine Wirkungsverstärkung erfährt Antithrombin durch Heparin, welches die Affinität des Antithrombin III zu den Faktoren steigert. Normwertig ist es bei 18-34 mg/dl. Der Spiegel ist erhöht unter Markumartherapie und Cholestase. Als Akut-Phase-Protein steigt es auch bei Entzündungen und Tumor.

Erniedrigt ist es bei einem Leberparenchym-Schaden, im Rahmen einer Sepsis, bei Proteinverlust, ebenso wie bei Verbrauchskoagulopathie und führt zu erhöhtem Thromboserisiko.

Dabei ist vor allem zu beachten, dass ein Mangel an AT III die Heparinwirkung vermindern bzw. gänzlich aufheben kann.

Antithrombin III ist normalverteilt; bei Betrachtung des Zeitverlaufs ergeben sich keine signifikanten Unterscheidungen:

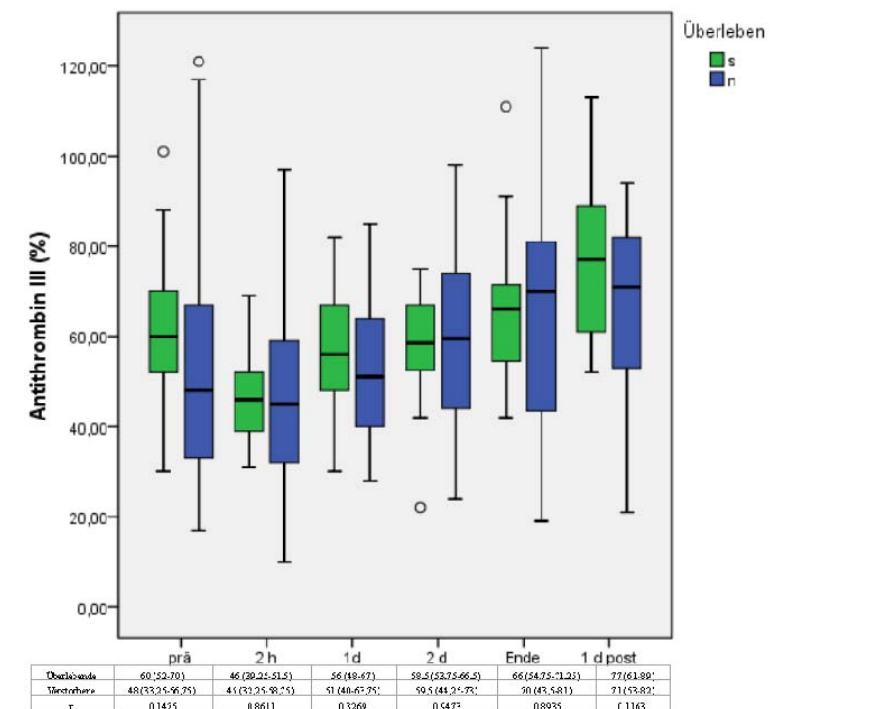


Abb. 10: Darstellung des Antithrombin III

### 1.11. Erythrozyten

Die Anzahl der Erythrozyten ist mitbestimmend für den Sauerstoffübertrag. Normwerte sind bei Männern  $4,3-5,9 \times 10^{12}/l$ , bei Frauen  $3,5-5,0 \times 10^{12}/l$ . Anämie tritt bei chronischem Blutverlust auf, bei akuten, starken Blutungen, ebenso bei Leukämie, renal bedingt oder aufgrund von Vitamin- oder Eisenmangelercheinungen, sowie bei verschiedenen Krebsarten. Die Erythrozyten-Zahlen sind nicht-normalverteilt, die Zahlenangaben erfolgen nachfolgend in  $\times 10^{12}/l$ .

Da es sich bei den Erythrozyten um einen durch Therapie-steuerbaren-Faktor handelt, ist es nicht weiter verwunderlich, dass sich hier keine signifikanten Unterschiede erkennen können.

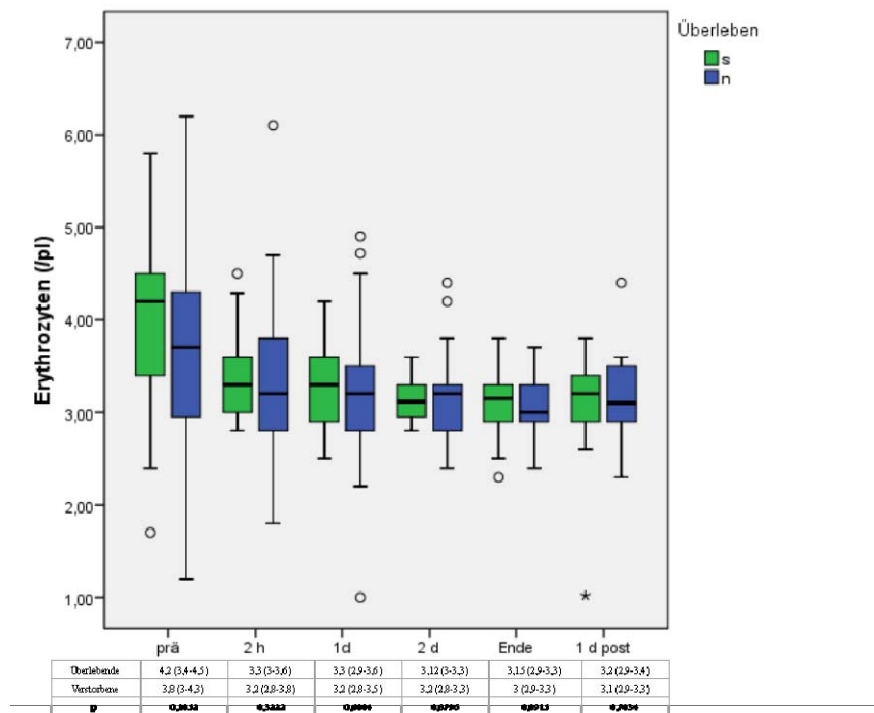


Abb. 11: Darstellung der Erythrozytenzahl

## 1.12. Hämoglobin

Als Hämoglobin bezeichnet man den eisenhaltigen roten Blutfarbstoff in den Erythrozyten. Es ermöglicht den Sauerstoff- und Kohlendioxid-Transport im Körper.

Zu niedrige Werte sprechen für eine Anämie oder starken Blutverlust. Hyperhydratation kann ebenfalls dazu führen. Normwerte sind bei Männern 13,6-17,2 g/dl (8,44-10,67 mmol/l), bei Frauen 12,0-15,0 g/dl (7,45-9,30 mmol/l). Erhöhte Werte können bei Polyglobulie, Polyxythämia rubra vera und starken Rauchern vorkommen.<sup>415</sup>

Der Hämoglobinwert präsentiert sich ebenfalls als nicht normalverteilter Parameter; Angabe erfolgt in g/dl. Da der Hämoglobinwert prinzipiell über den Erythrozytenwert steuerbar und somit indirekt transfundierbar ist, ist es auch hier verständlich, dass keine deutlichen Unterschiede zwischen Verstorbenen und Überlebenden erkennbar sind.

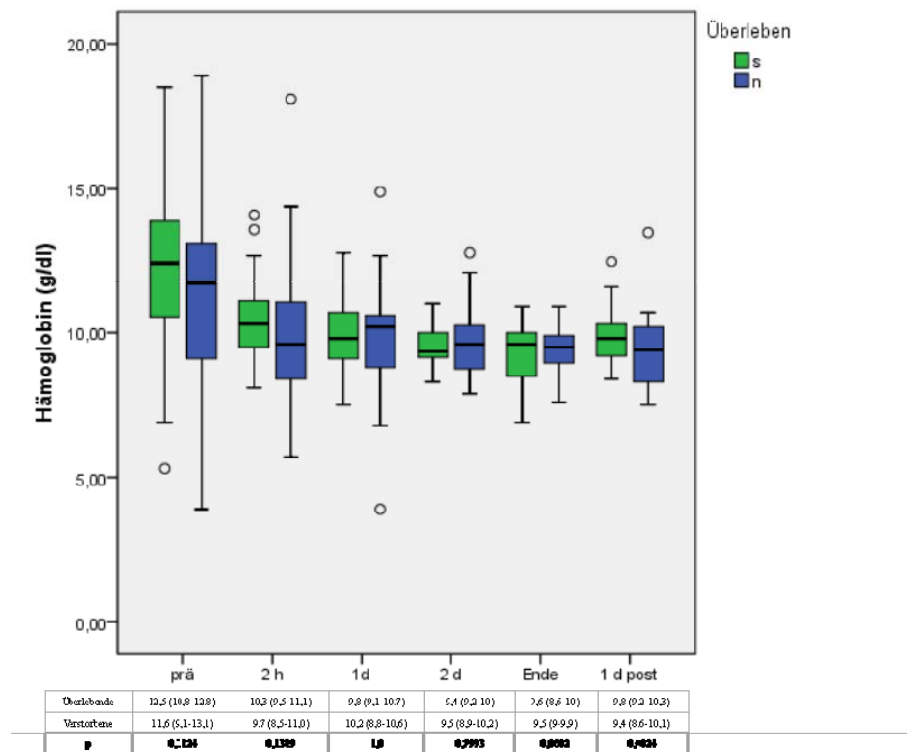


Abb. 12: Darstellung des Hämoglobin-Wertes

### 1.13. Hämatokrit

Der Hämatokrit spiegelt den Anteil der Erythrozyten am Gesamtvolumen des Blutes wider. Der Normalwert beträgt für Männer 42-50 Prozent und für Frauen 37-45 Prozent. Erhöht sind die Werte bei Flüssigkeitsverlust, Polyglobulie oder Polyxythämia vera. . Erniedrigt ist der Wert bei Anämie, Hyperhydratation und bei starkem Blutverlust (hier aber erst nach 12-36 Stunden nachweisbar). Zu einer Überwässerung kann es auch bei Nierenerkrankungen und Herzinsuffizienz kommen. Nach größeren Blutungen (z.B. bei Operationen oder Unfällen) bleibt der Hämatokrit trotz des Blutverlustes in den ersten 4 bis 6 Stunden unverändert. Das ist darauf zurückzuführen, dass durch die Blutung rote Blutkörperchen und Blutplasma in einem konstanten Verhältnis verloren gehen. Nach 4 bis 6 Stunden kann der Körper das Blutvolumen durch Abgabe von Flüssigkeit in die Blutbahn wieder vergrößern. Die Produktion von Erythrozyten dauert aber länger, so dass zunächst ein Missverhältnis besteht. Während dieser Phase ist der Anteil der roten Blutkörperchen am Blutvolumen verringert und damit auch der Hämatokrit erniedrigt. Wenn die roten Blutkörperchen wieder in

ausreichender Menge im Blut vorhanden sind und sich das Verhältnis wieder normalisiert, kehrt auch der Hämatokrit zu Normalwerten zurück.

Ebenso wie die übrigen Blutparameter kann der Hämotokrit-Wert durch Transfusionen beeinflusst werden. Aufgrund dessen wären signifikante Unterschiede erstaunlich. Der Wert präsentiert sich statistisch als nicht-normalverteilter Parameter.

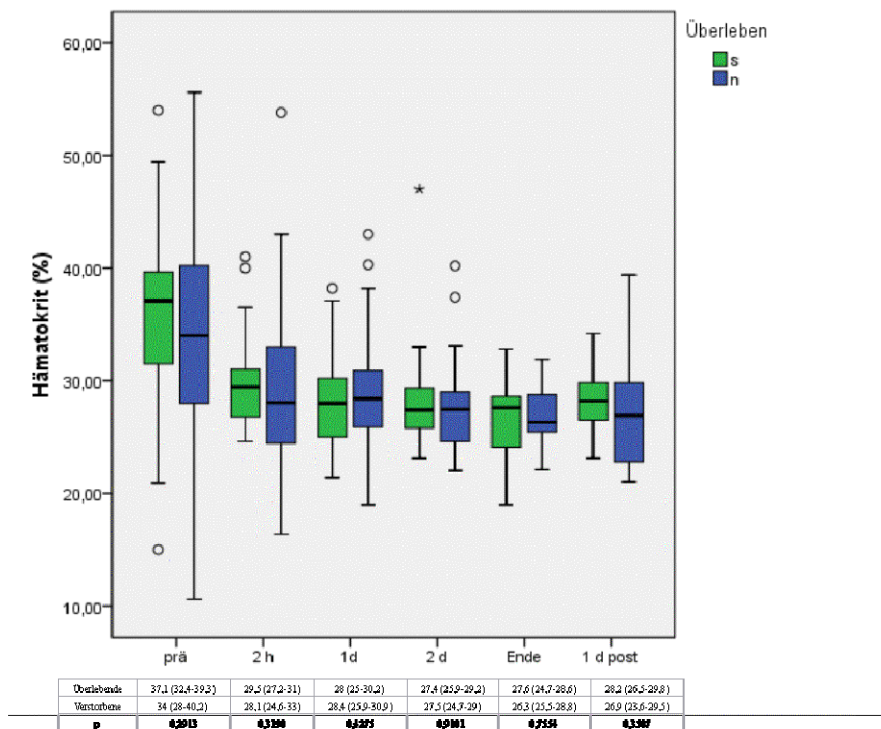


Abb. 13: Darstellung des Hämatokrits

## 2. Diskussion

### 2.1. CK/CKMB

Der Quotient der Kreatinkinase gilt als sehr sensibler Parameter für die Schädigung der Herz- und Skelettmuskulatur.

In der vorliegenden Studie verhalten sich dabei die Kurven der Überlebenden und Versterbenden ähnlich. So weisen beide mittlere, auf ca.10% erhöhte Quotienten zu Beginn auf, die sich relativ stabil bis zum 2. Tag der Unterstützung halten. Grund dafür ist eine gleichmäßig starke kardiale Schädigung mit forcierter Freisetzung von CKMB aus dem Herzmuskel. Dann ist bei beiden Gruppen ein Anstieg zu erkennen. Grund dafür können sowohl die forcierte Anstrengung durch die Beatmung als auch die Entstehung von Muskeltraumen durch die Kanülierung sein. Ebenso ist bei zu hohen freigesetzten Werten aus der Skelettmuskulatur die Höhe des CK/CKMB-Quotient nicht mehr isoliert für den Myokardschaden prädiktiv. Ab dem 2. Tag wird dabei durch die Ruhe des Körpers die Muskulatur langsam abgebaut und es kommt so zu verstärkter Freisetzung der Kreatinkinase aus dem Skelettmuskel. Dies ist auch mit dem Abfall des Quotientenwertes zum Ende der Unterstützung hin vereinbar. Ende der ECMO heißt dabei Ende der Kanülierung, wodurch neue Muskeltraumata verhindert werden, Beginn der Mobilisation und somit Verhinderung eines weiteren Muskulaturabbaus und natürlich primär eine Regeneration der kardialen Funktion, wodurch keine weitere CKMB aus dem Herzmuskel weiter freigesetzt werden.

### 2.2. $S_vO_2$

Die gemischt-venöse O<sub>2</sub>-Sättigung reflektiert die globale Balance zwischen O<sub>2</sub>-Übertrag und O<sub>2</sub>-Verbrauch und gilt als einer der sensibelsten Parameter für eine bedrohliche Gewebsoxygenierung.

Zu Beginn der Unterstützung haben beide Gruppen relativ niedrige Werte um 60%, da kardiogener Schock bzw. Kreislaufstillstand eine respiratorische Insuffizienz und verminderte Gewebsarterialisierung bewirken. Da die Sättigung über mehrere Faktoren gesteuert werden kann, wäre ein signifikanter Unterschied unter den zwei Gruppen erstaunlich. Durch die Einstellung der Beatmung, die Kontrolle des Hämoglobin-Anteils sowie den Flow kann im Verlauf die Sättigung stabil bei 70-75% gehalten werden.

### 2.3. LDH, GPT, Albumin und Lipase

Die Höhe der Laktatdehydrogenase gilt als Parameter für Zellzerfall und Hämolyse. Zu Beginn der Unterstützung haben alle Patienten niedrige Werte, da der Zellzerfall gerade erst begonnen hat, wenn die Krankheit schlagartig auftritt. Ab 2h nach Insertion kommt es dann zu einer starken, aber gleichmäßigen Erhöhung der Werte, da die Krankheit noch voranschreitet und zusätzlich Hämolyse durch das System geschieht. Ab zwei Tage nach Insertion sinken jedoch die Werte wieder, da die Krankheits-Reversibilität weiteren Zellzerfall verhindert und die primäre Schädigung durch das ECMO-System vorüber ist; so ist die erste Hämolyse vorbei und der Patient gewöhnt sich leicht an das System.

Eine stattfindende Hämolyse wird jedoch durch das Zusammenspiel verschiedener Laborparameter angezeigt. Hierbei handelt es sich um erhöhte LDH, erhöhtes indirektes Bilirubin, erhöhtes freies Hämoglobin, erniedrigtes Haptoglobin und erhöhtes Urobilinogen. Das vorliegende Gesamt-Bilirubin im Verlauf lässt deshalb alleine zusammen mit LDH betrachtet keine absolute Unterscheidung zu einem Leberversagen zu. Durch den Vergleich der Höhen der beiden Parameter ist jedoch anzunehmen, dass es im Rahmen der ECMO-Therapie sowohl zum Anstieg des indirekten Bilirubins aufgrund von Hämolyse als auch zum Anstieg des direkten Bilirubins aufgrund von Leberversagen und Stauungsleber kommt.

Bei der GPT und der Alkalischen Phosphatase ist generell nur eine leichte Erhöhung feststellbar, da das Enzym sehr spezifisch für starke Leberschädigungen ist. Da das Enzym hauptsächlich in Leberzellen vorkommt, führt eine Minderdurchblutung der Leber im kardiogenen Schock im Sinne einer Schockleber zu einer gleichmäßigen Erhöhung in beiden Gruppen. Da jedoch durch ECMO wieder eine baldige Durchblutung hergestellt werden kann, kommt es relativ zügig zu einem Rückgang der Werte.

Albumin gilt ebenfalls als so allgemeiner Parameter, dass keinerlei Signifikanzen erkennbar sind. So haben alle Patienten relativ stabile Werte um 25 g/dl und sind primär von Schockzuständen, außer bei massivsten Blutverlusten, nicht beeinflussbar. Im weiteren Verlauf kann ein eventueller Albumin-Verlust durch Kontrollen früh erkannt werden und wieder infundiert werden.



Lipase gilt allgemein als pankreasspezifischer Parameter und reagiert deshalb nicht so schnell auf Durchblutungsschwankungen. Zwar sind die Werte in der Gruppe der später Versterbenden stärker erhöht als bei den später überlebenden, befinden sich jedoch durchgehend im Normalwertbereich.

Diese fünf Werte sind als relativ unspezifische Parameter zu keinem Zeitpunkt signifikant unterschiedlich für versterbende oder überlebende Patienten. Dies liegt daran, dass sich diese Parameter einfach auf zu unterschiedliche und nicht primär kardial abhängige Weise erhöhen und verändern, um eine Dysbalance im Körper anzuzeigen.

## 2.4. Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase präsentiert sich als Parameter für Leber- und Gallengangserkrankungen. Haben zu Beginn der Unterstützung aufgrund der Minderdurchblutung im kardiogenen Schock alle Patienten mäßig erhöhte Werte, kommt es zu einem signifikanten Unterschied im 2h-Wert. Hier haben die überlebenden Patienten signifikant niedrigere Werte, weil der Schockzustand der Leber nicht so ausgeprägt zu sein scheint wie bei den später versterbenden. Im weiteren Vergleich kommt es zu einem Angleich der Werte, da bei allen Patienten die Leber im weiteren Verlauf durch die ECMO reperfundiert wird.

## 2.5. Weitere Gerinnungsparameter

Fibrinogen als relativ unspezifisches Akut-Phase-Protein ist bei beiden Gruppen wie das C-reaktive-Protein ähnlich stark erhöht. Weiterer Grund dafür ist eine erhöhte Verbrauchskoagulopathie unter der ECMO-Therapie. Dies bestätigt der Verlauf: So steigen alle Patienten im Laufe der Unterstützung langsam an und sinken nach Beendigung wieder ab.

D-Dimere sind v.a. bei Lungenembolien, Herzinfarkt, Entzündung und Sepsis erhöht und gelten ebenso als unspezifischer Parameter. Deshalb sind sie bei beiden Gruppen erhöht, wobei die Werte der Versterbenden deutlich höher sind als die der später überlebenden – selbst, wenn keine Signifikanzen erkennbar sind.

Antithrombin III ist ebenfalls als unspezifisches Akut-Phase-Protein und als aktivierter Gerinnungsparameter zu Beginn der Behandlung bei beiden Gruppen erhöht. Im weiteren Verlauf steigen in beiden Gruppen jedoch die Werte, da während der ECMO und durch die Heparinisierung die Antithrombin III-Wirkung noch gesteigert wird. So wird durch das verstärkte Vorhandensein von Heparin immer mehr Antithrombin III aktiviert.

## 2.6. Blutparameter

Die Zahl der Erythrozyten, die Höhe des Hämoglobins sowie der Hämatokrit-Wert sind direkt bzw. indirekt über die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten im Normwert zu halten und weisen deshalb im gesamten Verlauf keinerlei signifikante Unterschiede auf.