

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR HERZ-/THORAX- UND HERZNAHE GEFÄSSCHIRURGIE
Prof. Dr. Christof Schmid
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*EXTRAKORPORALE MEMBRANOXYGENIERUNG
ALS ÜBERBRÜCKUNGSTHERAPIE
BEI MASSIVER LUNGENEMBOLIE*

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lukasz Janusz Kmiec

2019

*AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR HERZ-/THORAX- UND HERZNAHE GEFÄSSCHIRURGIE
Prof. Dr. Christof Schmid
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*EXTRAKORPORALE MEMBRANOXYGENIERUNG
ALS ÜBERBRÜCKUNGSTHERAPIE
BEI MASSIVER LUNGENEMBOLIE*

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Lukasz Janusz Kmiec

2019

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten Reichert
1. Berichterstatter: PD Dr. Daniele Camboni
2. Berichterstatter: PD Dr. Sigrid Wittmann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.09.2019

Inhaltsverzeichnis

A: Zusammenfassung der Arbeit	4
I: Einleitung in die Thematik	4
Ia: Bedeutung der Lungenembolie und therapeutische Optionen	4
Ib: Historische Entwicklung der ECMO	5
Ic: Pathophysiologie der Lungenembolie	8
Id: Allgemeiner Aufbau, Funktionsweise und Indikationen für VA und VV ECMO	9
II: Fragestellung der Publikation	13
III: Methoden	14
IIIa: Studienpopulation	14
IIIb: ECMO Management	14
IIIc: Analyse der CT-Bilder und der echokardiographischen Befunde	15
IIId: Statistische Analyse	17
IV: Ergebnisse der Arbeit	17
IVa: Studienpopulation	17
IVb: Outcome	18
V: Diskussion	19
Va: Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit aktueller Literatur	19
Vb: Schlussfolgerung	23
Vc: Publikation und klinische Relevanz der Arbeit	24
VI: Literaturverzeichnis der Zusammenfassung	25
B: Verweis auf die Originalarbeit	38
C: Danksagung	39

A: Zusammenfassung der Arbeit

I: Einleitung in die Thematik

Ia: Bedeutung der Lungenembolie und therapeutische Optionen

Trotz aller der heutigen modernen Medizin zur Verfügung stehenden diagnostischen Werkzeuge und Therapiemöglichkeiten stellt die Lungenembolie weiterhin eine große Herausforderung dar. Sie ist heutzutage die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache, und alleine in Deutschland sterben schätzungsweise jährlich 40.000 Menschen in den ersten drei Monaten nach dem Krankheitsbeginn (1,2).

Aufgrund der Vielfalt seiner Erscheinungsbilder kann dieses Krankheitsbild klinisch inapparent bleiben, oder im Falle einer massiven Lungenembolie zu einem plötzlichen Herztod führen. Das Vorhandensein von Komorbiditäten wie Bronchopneumonie, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma oder anderer fibrotischer pulmonaler Erkrankungen sowie eleviertes Patientenalter erschweren den diagnostischen Prozess deutlich, wodurch die Wahrscheinlichkeit der richtigen Diagnosestellung sinkt (3). Die Inzidenz der Erkrankung beträgt 60-70 pro 100.000 Einwohner und steigt mit steigendem Alter deutlich an, bei über 70-Jährigen auf über 500 pro 100.000 Einwohner (4-6). Dennoch konnte in Autopsiestudien gezeigt werden, dass die Diagnose der Lungenembolie nur in ca. 50% der Fälle *ante mortem* korrekt gestellt wurde, so dass man von einer deutlich höheren Dunkelziffer der Erkrankung ausgehen muss (7).

Die letzten europäischen und amerikanischen Leitlinien definieren die massive oder auch Hoch-Risiko-Lungenembolie als Verlegung der Lungenstrombahn durch einen Embolus mit konsekutivem kardiogenem Schock oder anhaltender Hypotonie aufgrund von Rechtsherzversagen und Hypoxie (8,9). Laut dieser Empfehlungen ist eine Thrombolyse die Therapie der Wahl, chirurgische oder interventionelle Thrombektomie sind bei Versagen oder Kontraindikationen der Lysetherapie indiziert. Die Implantation einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird in dem durch die Autoren dieser Leitlinien vorgeschlagenen Therapie-Algorithmus nicht berücksichtigt. Die Mortalität der Patienten, die infolge einer massiven Lungenembolie einen kardiogenen Schock entwickeln oder sogar reanimiert werden müssen, beträgt bis zu 80% (10,11). In den Leitlinien der ILCOR (The

International Liaison Committee on Resuscitation) ist die ECMO als Reanimationsdevice bereits aufgeführt (12). Möglicherweise wird die ECMO daher auch einen Stellenwert bei der Behandlung der Lungenembolie in Zukunft haben. Die vorliegende Studie untersucht die Effektivität der ECMO im Krankheitsbild der fulminanten Lungenembolie bei fehlenden Therapiealternativen.

Ib: Historische Entwicklung der ECMO

Der erste Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine fand 1953 dank der Pionierforschung von John Gibbon und seiner Frau Mary statt (13). Die Idee einer extrakorporalen Oxygenierungsunterstützung und später eines kardiopulmonalen Bypasses entstand, nachdem er im Jahr 1931 Zeuge des Todes einer Patientin war, welche sich bei Z.n. Cholezystektomie aufgrund einer akuten Lungenembolie einer Notfall-Thrombektomie unterziehen musste (14). Das Konzept von Gibbon basierte unter anderem auf der Beobachtung von Kolff und Berk von 1944 (15). Die beiden Autoren stellten fest, dass Blut während der Passage durch die Zellophan-Kammern der von ihnen entwickelten künstlichen Nieren oxygeniert wird. Die erste erfolgreiche pulmonale Embolektomie mit Anwendung eines kardiopulmonalen Bypasses wurde 1961 von Cooley durchgeführt (16). Die 37-jährige Patientin wurde nach 14 Tagen entlassen. Rashkind und Kollegen berichteten 1965 über den ersten Einsatz eines Bläschenoxygenators bei einem respiratorisch insuffizienten Neugeborenen (17). Im Jahr 1969 beschrieben Dorson *et al.* den Verwendung eines Membranoxygenators zur Etablierung eines kardiopulmonalen Bypass bei einem Neugeborenen (18). Im Jahr 1970 berichteten Baffes *et al.* über den erfolgreichen Einsatz von ECMO bei Neugeborenen, welche aufgrund eines angeborenen Herzfehlers operiert werden mussten (19). Der erste prolongierte Einsatz einer ECMO außerhalb eines Operationssaales wurde 1972 von Hill beschrieben (20). Ein Patient wurde 75 Stunden mit Hilfe einer venoarteriellen extrakorporalen Unterstützung im Rahmen einer „Schock-Lunge“ nach einem Motorradunfall behandelt. 1975 fand dank der Pionierleistung von Bartlett und seinen Kollegen der erste prolongierte Einsatz einer ECMO im neonatalen Bereich statt (21,22). Einem trotz aller konventionellen Therapiemöglichkeiten von der Geburt an respiratorisch insuffizientem Mädchen namens Esperanza (auf Spanisch „Hoffnung“) wurde am ersten Lebenstag eine ECMO implantiert. Die extrakorporale Unterstützung konnte an ihrem siebten Lebenstag erfolgreich entwöhnt werden. Bartlett *et al.* berichteten 1977 über die erfolgreiche Anwendung der ECMO-Therapie bei 28 Patienten mit kardiopulmonalem Versagen (23). Im selben Jahr konnte Krellaenstein in seinen

Tierexperimenten mit induzierter Lungenarterienembolie zeigen, dass ein venoarterielles extrakorporales Unterstützungssystem das Überleben sichern kann (24).

Im Jahr 1979 wurde eine randomisierte kontrollierte Studie über den ECMO-Einsatz bei Erwachsenen mit ARDS initiiert (25). Hierbei zeigte sich eine 90%-ige Sterblichkeit sowohl in der konservativen Gruppe als auch in der Interventionsgruppe mit ECMO. Aufgrund dieser ernüchternden Ergebnisse kam die ECMO-Therapie in den nächsten 30 Jahren vor allem im neonatalen sowie pädiatrischen Bereich, und nur noch in wenigen spezialisierten Zentren bei Erwachsenen zum Einsatz (26). Inzwischen berichteten Nakao *et al.* über die Anwendung der ECMO im Rahmen von chirurgischer Therapie bei Patienten mit Lungenembolie (27). Im Jahr 1989 wurde die Extracorporeal Life Support Organization gegründet (28). Hierbei handelt es sich um eine Non-Profit-Organisation, zu deren Zielen unter anderem Betreuung des Datenbank-Registers, Erstellen von Leitlinien bezüglich der ECMO-Therapie und Unterstützung der einzelnen ECMO-Zentren gehören. Auch wenn die 2009 publizierte CESAR-Studie bei Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen keine direkte Überlegenheit der ECMO-Therapie bezüglich des Überlebens zeigte, führte sie (Abbildung 2) sowie weitere publizierte Arbeiten über erfolgreichen Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung bei Patienten mit ARDS im Rahmen der H1N1-Influenza-Pandemie zur Expansion der ECMO-Therapie (29–32).

Laut dem Registerreport der Extracorporeal Life Support Organisation (ECLS) wurden bis 2018 weltweit über 100.000 Patienten mit Hilfe einer extrakorporalen Unterstützung therapiert (33). Alleine in Deutschland stieg die Inzidenz der VA-ECMO-Therapie von 0.1:100.000 im Jahr 2007 bis auf 0.7:100.000 in 2012 an. Nach der Publikation der Ergebnisse der Shock II Studie nahm diese Entwicklung eine exponentielle Dynamik an (Abbildung 1), so betrug 2014 die Inzidenz der VA-ECMO-Einsätze in Deutschland 3.5:100.000 bei korrespondierender Abnahme der IABP-Therapie (34–36). Analog stiegen die ECMO-Einsätze in den USA seit 2006 um mehr als 400% (37).

Entwicklung der VA ECMO-Therapie

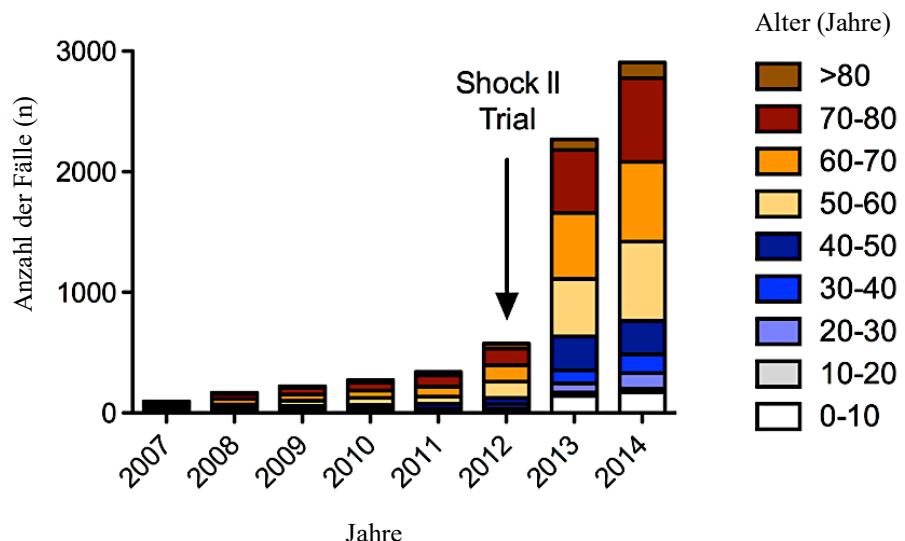


Abbildung 1: Entwicklung der VA ECMO-Therapie in Deutschland bei kardialem Versagen zwischen 2007 und 2014 mit Berücksichtigung des Zeitpunktes der Publikation der Resultate der Shock II Studie, modifiziert nach (34).

Entwicklung der VV ECMO-Therapie

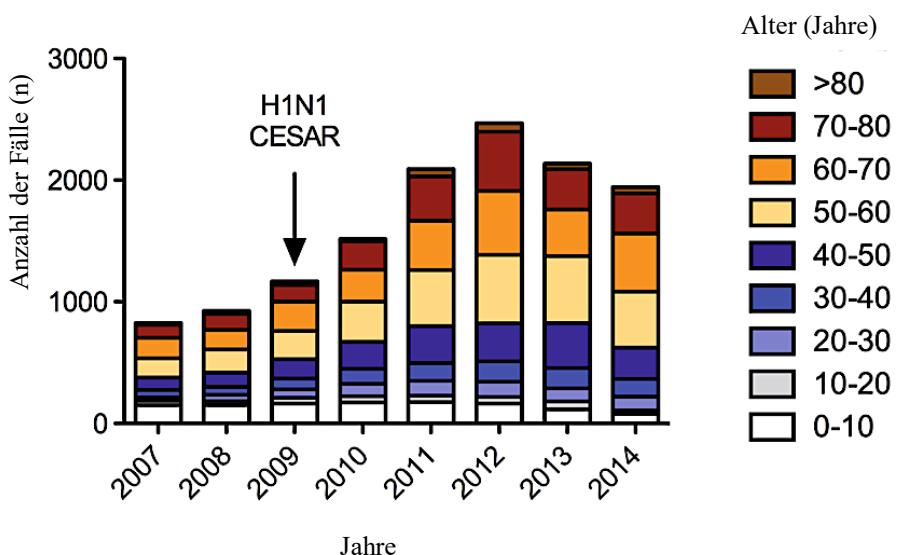


Abbildung 2: Entwicklung der VV ECMO-Therapie in Deutschland zwischen 2007 und 2014 mit Berücksichtigung des Zeitpunktes der Publikation der CESAR Studie, modifiziert nach (34).

Ic: Pathophysiologie der Lungenembolie

Die Komplexität des Krankheitsbildes ist zum einen durch die breite Varietät der Klinischen Manifestationen, und zum anderen durch eine Spirale pathophysiologischer Reaktionen bedingt, welche zu akuter kardiorespiratorischer Dekompensation bis hin zum Tod führen kann. Im Kollektiv mit letalem Outcome versterben die meisten Patienten innerhalb der ersten, sogenannten „goldenen Stunde“ nach Einsetzen dieser Kaskade (38–41). Daher sind eine zügige Diagnostik und eine zielgerichtete Therapie von enormer Bedeutung.

Der Schweregrad der akuten Lungenembolie wird durch die hämodynamische Auswirkung des plötzlichen Anstieges des pulmonalarteriellen Druckes bestimmt. Der Auswirkungsgrad ist vor allem von dem allgemeinen kardiopulmonalen Status („der kardiopulmonalen Reserve“) des Betroffenen abhängig (3). Man geht davon aus, dass bei Patienten ohne Vorgeschichte einer kardiopulmonalen Erkrankung eine Obstruktion von mindestens 30% bis 50% des Lungengefäßbettes vorliegen muss um einen pulmonalen Hypertonus hervorzurufen (42). Dieser führt zu einem akuten Anstieg der rechtsventrikulären Nachlast mit konsekutiver Dilatation der rechten Herzkammer und potentiell Rechtsherzversagen (3). Ferner trägt die durch Freisetzung von Thromboxan A2 und Serotonin verursachte Vasokonstriktion der Lungengefäß zum weiteren Anstieg des pulmonalarteriellen Widerstandes bei (43). Dieser führt zu einer erhöhten kardialen Wandspannung und einer ausgeprägten Dehnung der Myozyten (44). Die daraus resultierende prolongierte Kontraktionszeit der rechten Herzkammer bis in die frühe Diastole führt zur linksventrikulären Verschiebung des Septums (45). Die auf diese Weise herbeigerufene Desynchronisation beider Ventrikel kann durch einen eventuell zusätzlich entstandenen rechtsventrikulären Leitungsblock verstärkt werden. Dies führt zu einer gestörten frühdiskalischen Füllung des linken Ventrikels, und somit zur Reduktion des Herzzeitvolumens mit weiterer Verschlechterung der hämodynamischen Situation (46). Des Weiteren kommt es durch erhöhten Sauerstoffbedarf mit der konsekutiven Ischämie der Kardiomyozyten zur weiteren Aggravation der Kontraktilität (8). Kompensatorisch führt die reaktive neurohumorale Aktivität zur inotropen und chronotropen Stimulation, welche in Kombination mit systemischer Vasokonstriktion zu einer initialen Stabilisierung der Kreislaufsituation ausreichen kann (44). Die Abbildung 3 veranschaulicht den pathophysiologischen *circulus vitiosus* des Rechtsherzversagens im Rahmen der Lungenembolie.

Das gleichzeitig beobachtete pulmonale Versagen ist vor allem auf das erniedrigte Herzzeitvolumen zurückzuführen (47). Die Dysfunktion der pulmonalen Kapillaren und das Ventilation-Perfusion-Mismatch resultieren in der Vergrößerung des Totraumes und einer Hyperkapnie, welche die pulmonale Vasokonstriktion und damit die rechtsventrikuläre Dilation intensivieren (3,8).

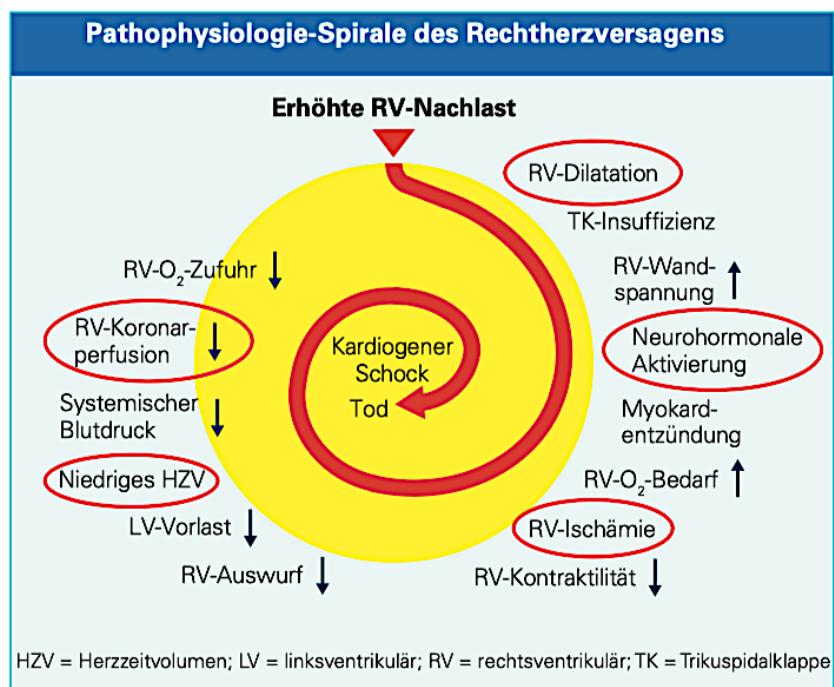


Abbildung 3: Pathophysiologie-Spirale der rechtsventrikulären Dysfunktion im Rahmen von Lungenembolie, modifiziert nach (8).

Id: Allgemeiner Aufbau, Funktionsweise und Indikationen für VA und VV ECMO

Der Aufbau einer ECMO-Einheit, die Funktionsweise der jeweiligen ECMO-Modalität sowie die technischen Aspekte der einzelnen Komponenten wurden unter anderem von David Sidebotham und seinen Kollegen sehr übersichtlich beschrieben und dargestellt (48). Der weitere Text des Punktes Id bezieht sich, solange keine weitere Literaturquelle zitiert wird, auf diese Publikation. Hierbei wird aber auf die technische Beschreibung der einzelnen Bestandteile einer ECMO bewusst verzichtet.

Unabhängig von der Unterstützungsmodalität besteht jede ECMO-Einheit aus folgenden Hauptkomponenten: einer Drainage- und einer Rückgabekanüle, einem alle Komponenten verbindenden Schlauchsystem, einer Blutpumpe (Zentrifugal- oder Rollerpumpe), einem

Oxygenator sowie einem Wärmeaustauscher. Die technische Komplexität eines ECMO-Kreislaufs kann dabei stark variieren (49).

Eine VA ECMO ähnelt in ihrer Funktion einer Herz-Lungen-Maschine und bietet dementsprechend eine kardiorespiratorische Unterstützung. Dabei wird das sauerstoffarme Blut über eine zentralvenös platzierte Kanüle mit Hilfe einer integrierten Pumpe bis zum Oxygenator/Wärmeaustauscher befördert. Hier kommt es zum Gasaustausch, im Rahmen dessen Kohlenstoffdioxid eliminiert und das venöse Blut mit Sauerstoff angereichert wird. Anschließend wird das oxygenierte Blut über eine in einer größeren Arterie positionierten Kanüle in den Patienten zurück gepumpt. Damit werden Herz und Lungen im Sinne eines partiellen Bypasses umgangen.

Indikationen zur VA ECMO Therapie sind unter anderem:

- Kardiogener Schock:
 - bei akutem Myokardinfarkt (50–52)
 - bei fulminanter Myokarditis (53–56)
 - bei septischer Kardiomyopathie (57,58)
 - Postkardiotomiesyndrom (59–61)
- Dekompensierter pulmonaler Hypertonus mit Rechtsherzversagen als „*bridge to recovery*“ oder „*bridge to transplant*“ (62,63)
- Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (eCPR, *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*) (64)
- Primäres Transplantatversagen bei Z.n. Herztransplantation (65–67)
- Als „*bridge to VAD*“ (Herzunterstützungssystem, *Ventricular Assist Device*) oder „*bridge to transplant*“ bei akuter oder chronischer Herzinsuffizienz (68–71)
- Als „*bridge to decision*“ als Überbrückung bis zur Entscheidungsfindung (72)
- Periprozedural bei perkutanen Hochrisikointerventionen (73,74)

Im Rahmen der VV ECMO Therapie werden die sowohl die Drainage- als auch die Rückgabekanüle in einem venösen Gefäß implantiert. Nach der Passage durch den Oxygenator gelangt das oxygenierte Blut in das venöse System des Patienten. Hierbei vermischt sich das sauerstoffreiche Blut mit dem desoxygenierten Blut und fließt weiter durch die Lungenstrombahn. Mit Hilfe der VV ECMO ist dementsprechend keine direkte kardiale Unterstützung möglich, weshalb diese ECMO-Variante vor allem bei isoliertem pulmonalem

Versagen eingesetzt wird. Durch die so ermöglichte weniger aggressive Beatmung und Verbesserung des kardialen Sauerstoffangebotes erfolgt indirekt auch eine kardiale Entlastung. Darüber hinaus kann durch die Elimination von CO₂ die rechtsventrikuläre Funktion verbessert werden (75).

Indikationen zur VV ECMO Therapie sind unter anderem:

- Jegliches potenziell reversibles akutes Lungenversagen (76)
- Lungenkontusion (77)
- Schweres Akutes Atemnotsyndrom (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) (78,79)
- Als „*bridge to recovery*“ bei ARDS (80)
- Als „*bridge to transplant*“ der Lunge bei terminaler Lungenerkrankung (81)
- Als „*bridge to recovery*“ bei Transplantatversagen bei Z.n. Lungentransplantation (82)
- Als „*non-Rescue*“-Indikation, wenn lebensnotwendiger Gasaustausch nur unter aggressiver, nicht protektiver Beatmung erreichbar ist, und keine Besserung innerhalb von 12-24 Stunden auftritt (83)

Eine ECMO kann entweder peripher (VA oder VV ECMO, Abbildung 5) oder zentral (VA ECMO) positioniert werden. Bei der ersten Variante werden die benötigten Kanülen zur extrakorporalen Unterstützung meistens perkutan mittels Seldinger-Technik über die Femoralgefäße und eventuell über die *Vena jugularis interna* implantiert. Diese minimalinvasive Technik ermöglicht die ECMO-Etablierung nicht nur auf einer Intensivstation, sondern sogar eine präklinische Anwendung. Ferner erlaubt dieses perkutane Implantationsverfahren die ECMO-Kanülierung auch unter fortlaufenden Reanimationsmaßnahmen (84). Bei der Positionierung der ECMO-Kanüle in der *Arteria femoralis* wird häufig zur Verbesserung der Durchblutung der ipsilateralen unteren Extremität eine zusätzliche distale antegrade Perfusionskanüle implantiert (Abbildung 5).

Eine gewisse Besonderheit stellt auch eine VV ECMO-Variante, bei der über einen in der *Vena jugularis interna* und *Vena cava inferior* platzierten Doppelkatheter Blut des Patienten drainiert und anschließend reinfundiert wird (Abbildung 4) (85).

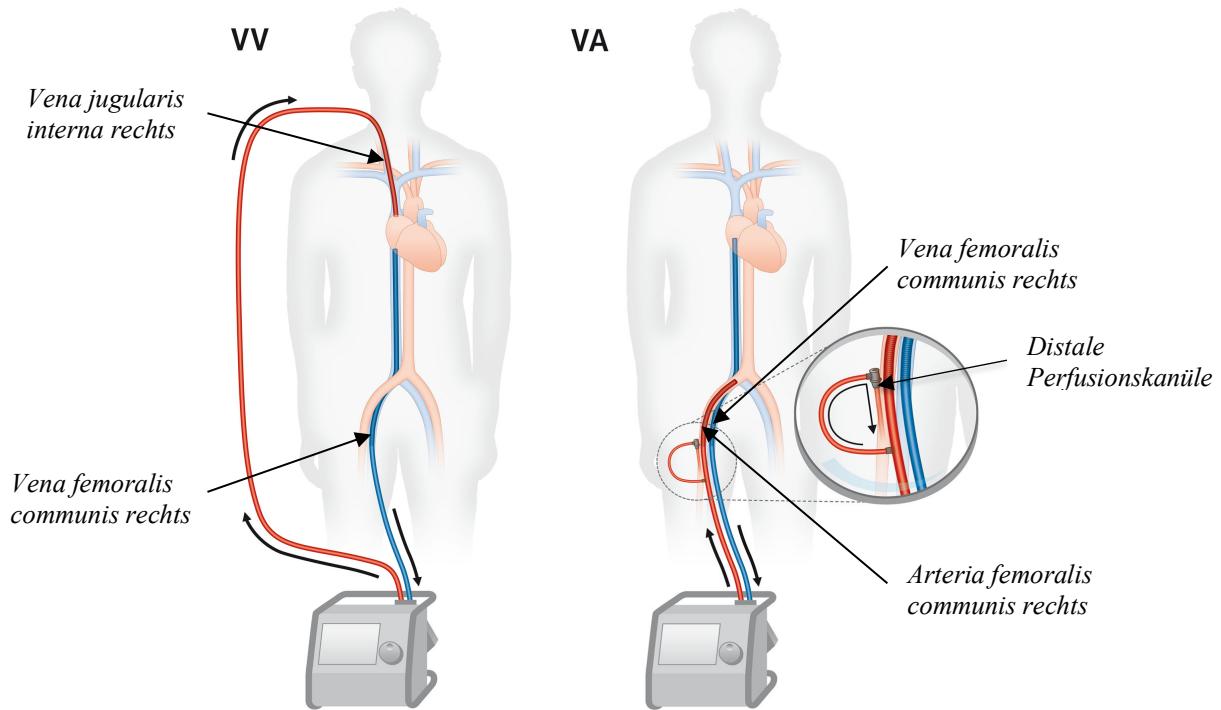


Abbildung 5: Schematische Darstellung peripherer ECMO-Kanülierung: (links) eine VV ECMO-Variante implantiert über die rechte Vena femoralis communis und die rechte Vena jugularis interna und (rechts) eine VA ECMO-Variante etabliert über die rechte Arteria femoralis communis und die rechte Vena femoralis communis mit vergrößerter distaler antergrader Perfusion (rot: Rückgabe-Kanüle mit oxygeniertem Blut, blau: Drainage-Kanüle mit desoxygeniertem Blut), modifiziert nach (84).

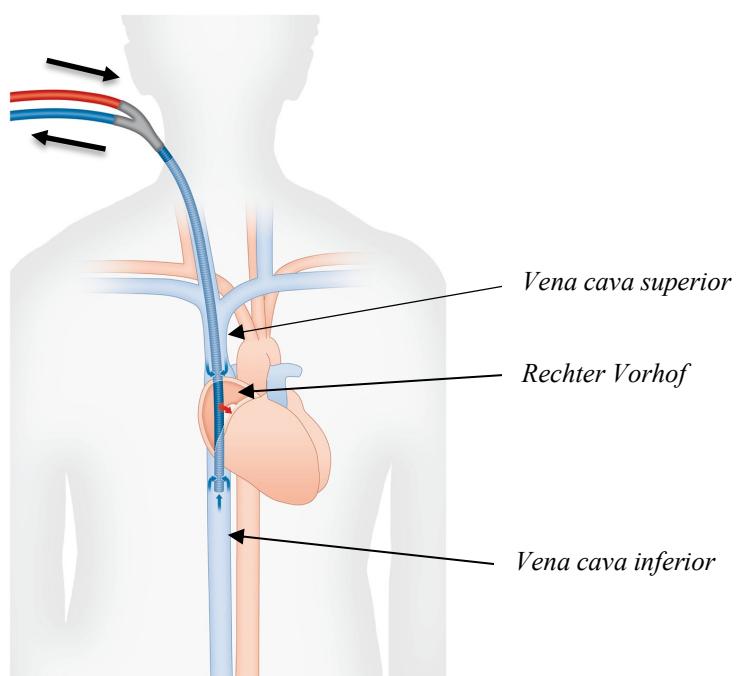


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer VV ECMO-Variante mit einem Doppelkatheter in der rechten Vena jugularis interna (rot= oxygeniertes Blut, blau= desoxygeniertes Blut), modifiziert nach (84).

Eine zentrale ECMO-Kanülierung erfolgt bei Erwachsenen meistens nach frustriertem Weaning des kardiopulmonalen Bypasses nach einem herzchirurgischen Eingriff direkt im Operationsaal. Des Weiteren stellt die zentrale ECMO-Variante eine Erweiterungsmöglichkeit einer initial peripher kanülierten extrakorporalen Membranoxygenierung bei nicht ausreichendem ECMO-Fluss, oder bei typischen Komplikationen einer peripheren Kanülierung, wie z.B. Hypoxie der Gehirns oder des Herzens und Dilatation des linken Ventrikels, dar (86). Hierbei erfolgt die Positionierung der Kanülen üblicherweise direkt in der Aorta ascendens oder dem Aortenbogen und im rechten Vorhof.

Abgesehen von den beiden vorgestellten ECMO-Modalitäten und den häufigsten Kanülierungsvarianten bestehen bei weiteren Problemkonstellationen Möglichkeiten für die Etablierung einer komplexeren extrakorporalen Unterstützung, wie z.B. einer VAV ECMO oder gar vierfachen Kanülierung (87). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird auf diese Modalitäten jedoch nicht weiter eingegangen.

II: Fragestellung der Publikation

Das primäre Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war die Evaluation der langjährigen Behandlungserfahrung von Patienten mit einer massiven Lungenarterienembolie mit Hilfe einer venoarteriellen oder venovenösen ECMO am Universitätsklinikum Regensburg. Dabei sollten auch Kriterien zur Wahl des jeweilig geeigneten ECMO-Modus (venoarteriell vs. venovenös) erarbeitet und definiert werden.

Ferner wurden die uns vorliegenden CT-Bilder der in diese Studie eingeschlossenen Patienten bezüglich der Lokalisation der Thromben und des Obstruktiongrades der Lungenarterien untersucht, und hinsichtlich des eingesetzten ECMO-Modus analysiert.

III: Methoden

IIIa: Studienpopulation

Im Rahmen der retrospektiven Analyse wurden alle ECMO-Implantationen am Universitätsklinikum Regensburg zwischen Januar 2006 und Dezember 2017 berücksichtigt. Dabei wurden 75 Patienten (5,4% des gesamten ECMO-Kollektives) identifiziert, die einer ECMO-Therapie aufgrund einer massiven Lungenarterienembolie zugeführt wurden. Anschließend wurden die demographischen Daten sowie die verschiedenen Therapiemodalitäten der in diese Studie eingeschlossen Patienten analysiert. Die primären Endpunkte wurden als Überleben bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung sowie als Langzeitüberleben definiert.

Für die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission am Universitätsklinikum Regensburg eine Genehmigung erteilt (Nummer 15-101-0051).

IIIb: ECMO Management

Die Entscheidung darüber, welcher ECMO-Modus bei dem jeweiligen Patienten etabliert wird, wurde vor allem von den folgenden drei Kriterien abhängig gemacht:

- 1) hämodynamischer Status
- 2) pulmonaler Status
- 3) rechtsventrikuläre Pumpfunktion

Bei allen Patienten, die aufgrund einer bereits nachgewiesenen oder zumindest vermuteten massiven Lungenembolie kardiopulmonal reanimiert (CPR) werden mussten, wurde eine venoarterielle ECMO (VA ECMO) implantiert. Bei Betroffenen, die trotz einer erhöhten Katecholamindosis (v.a. Epinephrin) ein Rechtsherzversagen mit konsekutiver Kreislaufdepression entwickelten, stellte eine VA ECMO ebenfalls die Therapie der Wahl dar. Bei Patienten, die unter einer evtl. erhöhten Dosis an Vasopressoren und ggf. nach der Rückkehr des Spontankreislaufs (ROSC) bei Z.n. CPR eine stabile Kreislaufsituation, aber gleichzeitig trotz einer aggressiven Beatmung ein pulmonales Versagen entwickelten, wurde eine venovenöse ECMO etabliert.

Die Entscheidung über die eventuelle ECMO-Implantation wurde von Fall zu Fall individuell entschieden. Es existierten dabei keine klar definierten Ausschlusskriterien. Dennoch wurde im Fall einer irreversiblen Gehirnschädigung, einer bekannten Tumorerkrankung im Endstadium, eines unbeobachteten Kreislaufstillstands oder eines existierenden glaubwürdigen Patientenwunsches gegen lebensverlängernde Maßnahmen von einer ECMO-Implantation abgesehen. Alter *per se* stellte kein Ausschlusskriterium dar. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Evaluation eventueller Etablierung einer extrakorporalen Unterstützung weder operabel noch für eine interventionelle Embolektomie geeignet. Die Implantation einer ECMO diente dabei der Stabilisierung der kardiopulmonalen Situation und stellte auch eine Überbrückungsmaßnahme bis zum Einleiten einer weiterführenden Therapie, wie Lyse, operative oder interventionelle Thrombektomie oder weiterer Heparintherapie dar.

IIIc: Analyse der CT-Bilder und der echokardiographischen Befunde

Alle CT-Bilder wurden bezüglich der Lokalisation der Thromben und des Obstruktionsgrades des jeweiligen Gefäßabschnittes der Lungengefäßstrombahn in allen drei Ebenen analysiert. Dabei wurde die Lungengefäßstrombahn vom *Truncus pulmonalis* bis zu Lappenerterien betrachtet. Es wurde ein Score-System (siehe Tabelle 1) zwecks der Analyse der beiden Subgruppen (VA vs. VV ECMO) erstellt.

Gefäßabschnitt	Verlegungsgrad des Gefäßlumens		
	Total	Subtotal	50%-75%
Truncus pulmonalis	12 Pkt.	10 Pkt.	7 Pkt.
Arteria pulmonalis	9 Pkt.	7 Pkt.	4 Pkt.
Arteria lobaris	3 Pkt.	2 Pkt.	1 Pkt.

Tabelle 1: Score-System zur Auswertung des Schweregrades der Lungenarteriembolie.

Die Punkte der jeweiligen Verlegungsgrade der einzelnen Gefäßabschnitte wurden addiert, und die Gesamtsumme stellte als Score den Schweregrad der Lungenembolie dar. Dies wird anhand eines Beispiels in der Abbildung 6 demonstriert.

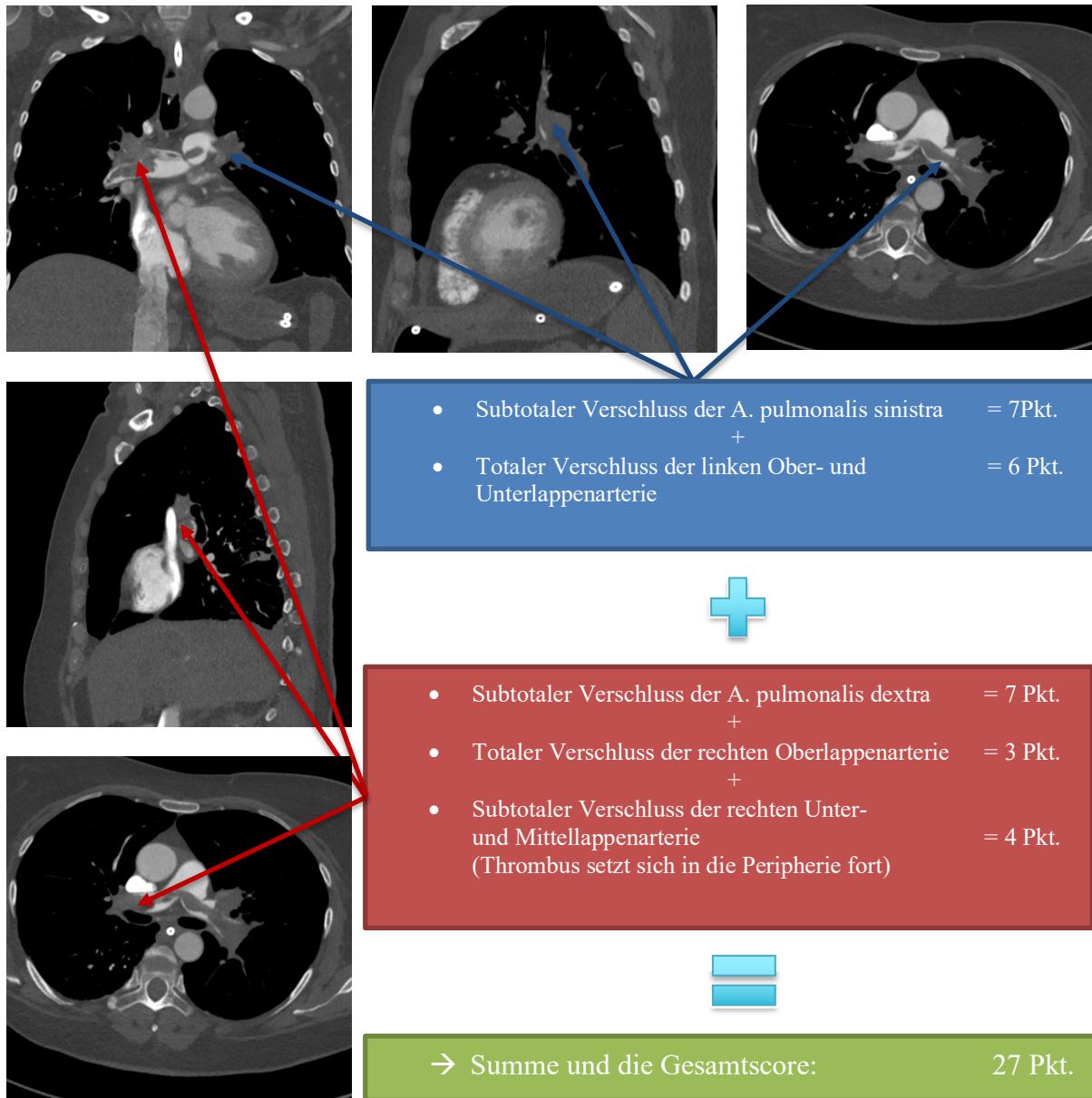


Abbildung 6: Beispiel für die Bestimmung der Lungenembolie-Score anhand des Verlegungsgrades des Gefäßlumens der jeweiligen Lungengefäßabschnitte.

Bei allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde entweder eine transthorakale, oder eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Bei allen Betroffenen stellten sich echokardiographische Kriterien eines Rechtsherzversagens dar.

IIIId: Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von IBM SPSS 22 (IBM, Germany) durchgeführt. Excel für Windows (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) wurde zu Erfassung und Verifikation der Daten vor dem Import in SPPS benutzt.

Kontinuierliche Variablen wurden als Mittelwert mit Standardabweichung dargestellt. Die Normalverteilung der Daten wurde mit Hilfe von Shapiro-Wilk-Test und Boxplots untersucht. Bei kategorialen Daten wurden deren Häufigkeit und Prozentsatz dargestellt.

Normal verteilte, kontinuierliche Variablen wurden mit Hilfe des t-Tests, nicht normal verteilte kontinuierliche Variablen mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests verglichen. Zum Vergleich der kategorialen Variablen wurde der Chi-quadrat-Test angewandt. Alle statistischen Tests wurden mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$ vorgenommen.

Zur Darstellung der Überlebensraten der Patienten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, und mit Hilfe des Longrank-Tests statistisch analysiert.

IV: Ergebnisse der Arbeit

IVa: Studienpopulation

Während der Studienperiode wurde bei insgesamt 75 Patienten aufgrund einer mit Hilfe von CT ($n = 73$) oder Echokardiographie ($n = 2$) gesicherten, massiven Lungenembolie eine ECMO-Therapie (VV ECMO: $n = 29$, VA ECMO: $n = 46$) angewendet. Es gab dabei keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Subgruppen bzgl. des Alters der Studienteilnehmer (VV: 50 ± 17 Jahre vs. VA: 51 ± 17 Jahre, $p = 0.77$). Ein überwiegender Anteil der Patienten in der VA-Gruppe musste vor der ECMO-Etablierung reanimiert werden (83% vs. 38%, $p = 0.001$). Ebenso wiesen die Patienten der VA-Gruppe signifikant höhere Laktatspiegel (42 ± 38 mg/dl vs. 110 ± 56 mg/dl, $p = 0.001$) und niedrigere pH-Werte (7.2 ± 0.2 vs. 7.0 ± 0.2 , $p = 0.001$) zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation auf. Die Beatmungseinstellung und -parameter waren in der VV-Gruppe signifikant aggressiver als in der Kontrollgruppe vor der Implantation einer extrakorporalen Unterstützung (positiver endexpiratorischer Druck: VV = 15 ± 4 cmH₂O vs. VA 11 ± 5 cmH₂O ; $p = 0.002$; Plateaudruck:

$VV = 32 \pm 6 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs. $VA = 26 \pm 6 \text{ cmH}_2\text{O}$; Atemminutenvolumen: $VV = 11.5 \pm 4.5 \text{ L/min}$ vs. $VA = 8.8 \pm 3.7 \text{ L/min}$; $p = 0.01$; driving pressure: $VV = 17.4 \pm 6.0 \text{ cmH}_2\text{O}$ vs. $VA = 14.9 \pm 3.9 \text{ cmH}_2\text{O}$; $p = 0.05$). Andererseits war der Oxygenierungindex nach Horowitz ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) in den beiden Subgruppen ohne signifikanten Unterschied. Die demographischen Daten der Patienten sind in der Tabelle 1 in der Originalpublikation dargestellt.

IVb: Outcome

Bezüglich des durchschnittlichen stationären Aufenthaltes gab es zwischen den beiden untersuchten Gruppen keinen signifikanten Unterschied ($VA = 18 \pm 21 \text{ Tage}$ vs. $VV = 30 \pm 36 \text{ Tage}$; $p = 0.07$). Insgesamt wurden 46 Patienten (61%) von der ECMO erfolgreich entwöhnt ($VA = 29 \text{ Patienten}, 63\%$; $VV = 17 \text{ Patienten}, 58\%$). Dennoch verstarben im Rahmen des weiteren stationären Aufenthaltes 11 Patienten (15%) aus dieser Gruppe ($VA = 7 \text{ Patienten}, VV = 4 \text{ Patienten}$). Das Gesamtüberleben bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung betrug somit 47% (35 Patienten). Zwischen den beiden Subgruppen bestand hinsichtlich des Überlebens kein signifikanter Unterschied (45% vs. 48%, $p = 0.9$).

Während der Studienperiode wurde bei sechs Patienten aufgrund eines pulmonalen Versagens die initial implantierte VA ECMO auf eine VV ECMO umgerüstet. Bei einem weiteren Patienten wurde aufgrund einer therapierefraktären respiratorischen Insuffizienz und des weiterhin bestehenden Kreislaufversagens am vierten Tag der extrakorporalen Unterstützung eine zusätzliche venöse Kanüle implantiert. Von diesen sieben Patienten überlebten drei (42%) bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung. Bei keinem Studienteilnehmer aus der VV-Subgruppe musste eine VA ECMO-Variante im Verlauf etabliert werden.

Alleinige Antikoagulation (z.B. mit Heparin mit einem PTT-Ziel von 60 bis 80 Sekunden) wurde in 37% der Fälle (28 Patienten; VV: 59%, 17 Patienten; VA: 23%, 11 Patienten) als eine Therapieoption angewendet. Andere weiterführende Therapieoptionen (Thrombolyse, chirurgische oder interventionelle Thrombektomie) wurden nach Ausschluss der Kontraindikation und Normalisierung der Gerinnungssituation nach zuvoriger Lysetherapie in 63% (48 Patienten; VV: 41%, 12 Patienten; VA: 77%, 36 Patienten) der Fälle durchgeführt. Dabei wurde ein signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) bzgl. der angewandten Therapiemodalitäten in den beiden Subgruppen festgestellt. Die weitere Analyse der beiden Therapieansätze (Antikoagulation vs. eine fortgeschrittene Therapieoption) ergab eine ähnliche

Überlebensrate (49% vs. 44%, $p = 0.40$) in den beiden Gruppen. Eine Autopsie zur Evaluation der Todesursache wurde dabei in 9% der Fälle (7 Patienten) durchgeführt.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit nach der Entlassung aus der stationären Behandlung betrug 1278 ± 1028 Tage (min.: 18, max.: 3868 Tage). Hinsichtlich des Überlebens wurde in diesem Nachbeobachtungszeitraum kein signifikanter Unterschied ($p = 0.83$) zwischen den beiden Subkollektiven festgestellt.

Die Erhebung des neurologischen Status der Studienteilnehmer, welche aus der stationären Behandlung entlassen werden konnten, zeigte mit Hilfe der zerebralen Leistungsskala in 80% der Fälle (28 Patienten) eine gute neurologische Leistung. Eine moderate Einschränkung der neurologischen Fähigkeiten, die aber trotzdem eine selbständige Bewältigung des Alltags erlaubt, wurde bei 17 Betroffenen (6%) beobachtet. Nur ein Patient der aus dem Krankenhaus entlassenen Patienten war aufgrund seines stark eingeschränkten neurologischen Status auf die Unterstützung von weiteren Personen im Alltag angewiesen. Es wurde dabei kein signifikanter Unterschied ($p = 0.77$) bzgl. des neurologischen Status in den beiden Gruppen registriert.

V: Diskussion

Va: Diskussion der Ergebnisse und Vergleich mit aktueller Literatur

Nach unserem aktuellen Kenntnisstand stellt die vorliegende Arbeit die größte monozentrische Studie über den ECMO-Einsatz bei Patienten mit einer akuten massiven Lungenembolie dar. Bei den Studienteilnehmern handelt es sich dabei um Betroffene, die zum Zeitpunkt der Evaluation der therapeutischen Optionen weder für eine operative noch für eine interventionelle Akuttherapie geeignet waren. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Studie die bis dato größte Patientenserien, die aufgrund einer akuten massiven Lungenembolie mit einer venovenösen ECMO behandelt wurde, analysiert. Das Gesamtüberleben bis zur Entlassung aus der stationären Behandlung betrug 47%, und es wurde diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der VA und VV Gruppe festgestellt.

Im klinischen Alltag zeigen sich bei der leitliniengerechten Versorgung von Patienten mit massiver Lungenembolie einige Limitationen. Zum einen kann die indizierte Thrombolyse

zwar zur hämodynamischen Stabilisierung der Kreislaufsituations beitragen, aber ein bereits vorhandenes oder progredientes pulmonales Versagen mit konsekutivem Rechtherzversagen können unter Umständen dadurch nicht verhindert werden. Des Weiteren können fortgeschrittene Kausaltherapieoptionen wie die interventionelle Thrombektomie unter Umständen lokal oder temporär nicht akut verfügbar sein, ebenso sind die Ergebnisse einer operativen Notfall-Thrombektomie bei kritisch kranken Patienten mit in aller Regel zuvor erfolgter starker antikoagulatorischer und thrombolytischer Therapie kritisch zu hinterfragen. Ein weiteres Problem stellen diejenigen Patienten dar, welche im Rahmen des kardiogenen Schocks zu instabil sind, um der eigentlich empfohlenen Therapie zugeführt werden zu können (88). Zuletzt ist eine konventionelle kardiopulmonale Reanimation mit Thoraxkompression aufgrund einer Obstruktion des rechtsventrikulären Ausflusstraktes und der gleichzeitig beeinträchtigten diastolischen Füllung des linken Ventrikels im Rahmen einer massiven Lungenembolie nicht effektiv (89,90).

Die aktuelle Literatur über den ECMO-Einsatz bei Patienten mit einer akuten massiven Lungenembolie ist auf einzelne Fallberichte und kleine Patientenserien limitiert. Im Jahr 2009 wurde eine umfangreiche Übersichtsarbeit über die gesamte japanische Erfahrung der letzten drei Dekaden bzgl. der ECMO-Therapie bei 251 Patienten mit massiver Lungenembolie publiziert. Das Gesamtüberleben betrug in dieser Publikation 73% (91). In einem neueren Bericht aus dem Jahr 2015 wurden die Ergebnisse des ECMO-Einsatzes bei 73 Patienten mit derselben Erkrankung aus verschiedenen Zentren präsentiert. Hier betrug das Gesamtüberleben 70% (92).

Die Ergebnisse der beiden zuvor zitierten Studien bzgl. des Gesamtüberlebens unterscheiden sich von unserer Analyse. Dennoch ist ein direkter Vergleich unserer Arbeit mit den beiden erwähnten Publikationen nur eingeschränkt möglich. Die Autoren der beiden Berichte stellten keine Informationen bzgl. der Base-Line-Charakteristika der jeweils eingeschlossenen Patienten dar. Sowohl Sakuma als auch Yusuf *et al.* fassten mit Hilfe der Datenbanksuchmaschine PubMed einzelne Fallberichte und kleine Patientenserien zu jeweils einem Bericht zusammen. Aufgrund der fehlenden Vergleichbarkeit der Kollektive kann ein definitives Fazit bezüglich der unterschiedlichen Resultate unserer Analyse und der beiden systematischen Reviews nicht formuliert werden.

Andererseits sind die in unserer VA-Subgruppe beobachteten Resultate mit den Ergebnissen der 2017 von Corsi *et al.* publizierten Studie vergleichbar (93). Die Autoren dieser Arbeit berichteten über 17 Patienten, die aufgrund einer akuten massiven Lungenembolie mit einer VA ECMO versorgt wurden. Die 90-Tage-Überlebensrate betrug in diesem Kollektiv 47%. Dieses mit unserer Analyse vergleichbare Ergebnis ist unter anderem durch die ähnliche Baseline-Charakteristik als auch den *pre implantationem* Status der von Corsi *et al.* untersuchten Patienten zu erklären.

Als *ultima ratio* bei fehlender Möglichkeit anderer Optionen ist der primäre Therapieansatz im Falle einer akuten massiven Lungenembolie typischerweise eine VA ECMO. Sowohl die Resultate dieser Studie als auch eine kleine Anzahl anderer Fallberichte zeigen auf, dass eine VV ECMO als eine therapeutische Option zumindest in Erwägung gezogen werden kann (94–96). Die pathophysiologischen Prozesse, die im Rahmen eines akuten Atemnotsyndroms (ARDS) mit folgender Rechtsherzinsuffizienz beobachtet werden, spielen sich auch im Rahmen einer Lungenembolie ab (97). Die bereits oben im Kapitel Ic beschriebene Spirale der pathophysiologischen Reaktionen bei fulminanter Lungenembolie führt zu einer verminderten Elimination von CO₂ und letztendlich zur Hyperkapnie. Kohlenstoffdioxid als einer der stärksten bekannten Vaskonstriktoren trägt zur weiteren Verengung der pulmonalen Gefäße und damit zur Aggravation der Einschränkung der rechtsventrikulären Pumpfunktion bei (75,98). Dementsprechend kann die Implementierung einer VV ECMO zur Verbesserung der CO₂-Clearance mit konsekutiver Senkung des pulmonalen Widerstandes führen, und folglich zu einer Verbesserung der Kontraktilität des rechten Ventrikels beitragen (75). Dieses Phänomen wurde auch in einem tierexperimentellen ARDS-Modell, in dessen Rahmen Kohlenstoffdioxid mit Hilfe einer venovenösen Dialyse eliminiert wurde, beobachtet (99). Dies erklärt, warum eine VV ECMO im Rahmen einer Lungenembolie bei geeigneten Patienten angewendet werden kann. Die von uns in den beiden Studiengruppen innerhalb der ersten 24 Stunden nach ECMO-Implantation beobachtete deutliche Reduktion der Dosierung der Vasopressoren und Inotropika belegt die Effektivität der beiden extrakorporalen Unterstützungsvarianten.

Darüber hinaus bietet eine VV ECMO-Therapie im Vergleich zu einer VA Variante bei geeigneten Patienten weitere Vorteile an. So bleibt die physiologische Pulsatilität des Kreislaufs weiterhin vorhanden, welche zur Entstehung von Scher- und Dehnungskräften an Endothel, glatten Muskelzellen und Fibroblasten sowohl in der Mikro- als auch

Makrozirkulation führt (100). Auf zellulärer Ebene resultieren die mechanische Kräfte der Pulsatilität in der Induktion von verschiedenen Zellsignalwegen, welche signifikante Effekte auf die Endothelregulation der Vasodilatation und den Gefäßumbau, inklusive Matrixablagerung, programmiertem Zelltod, Proliferation der glatten Muskelzellen und Atherosklerose, haben (101). Sowohl Orime *et al.* als auch Sezai *et al.* konnten in ihren Experimenten nachweisen, dass pulsatile Unterstützungssysteme in der Verbesserung und der Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation der Endorgane den Pumpen mit kontinuierlichem Fluss überlegen sind (102,103). Auf der anderen Seite zeigten Nishinaka *et al.*, dass ein prolongierter Linkherz-Bypass mit einem kontinuierlichen Fluss zu einer signifikanten Verdünnung der Aortenwand und zu einem gestiegenen Anteil an glatten Muskelzellen mit geringer Kontraktilität sowie zur reduzierten Sensitivität der Gefäße gegenüber Phenylephrin führt (104). Weiteres Argument der VV ECMO ist die Vermeidung einer Kompromittierung der Auswurfleistung des Herzens, ebenso wird die Vorlast nicht beeinträchtigt (100). Zusätzlich besteht in der Vermeidung prognostisch ungünstiger, und potentiell letaler arterieller Gefäßkomplikationen ein weiterer Vorteil in der rein venösen ECMO-Therapie. Unabhängig von den Risiken und Komplikationen, die mit einer arteriellen Punktions assoziiert sind, wie z.B. Blutung, Ausbildung eines Pseudoanerysmas, Dissektion des Zugangsgefäßes und evtl. Ischämie der unteren Extremität beim Zugang über eine Leistenarterie, kann im Rahmen einer VV ECMO ebenso eine einzige Doppelkatheterkanüle verwendet werden. Ferner können bei einer VA ECMO weitere spezifische Komplikationen wie etwa intrakardiale Thrombenbildung durch fehlenden patienteneigenen kardialen Auswurf oder, bei erhaltenem kardialem Auswurf, durch Durchmischungsphänomene eine kardiale und zerebrale Ischämie auftreten (105).

Eine bedeutende Limitation der vorliegenden Arbeit stellt ihr retrospektiver Charakter dar. Deswegen ist es auch schwierig klare und harte Indikationen zur Anwendung einer VV ECMO im Rahmen einer massiven Lungenembolie zu postulieren. Dennoch konnte ein erster Algorhythmus aufgestellt werden (Abbildung 1 in der Originalpublikation). Auch wenn es hierbei um die größte Single-Center-Patientenserie handelt, muss dennoch die relativ kleine Größe der analysierten Kohorte als eine weitere Einschränkung betrachtet werden. Ein weiterer Diskussionspunkt ist das 10-jährige Zeitintervall dieser Analyse. Im Rahmen dieser Studiendauer erfolgten gewisse Änderungen sowohl bezüglich des ECMO-Managements als auch der technischen Ausstattung und der Infrastruktur an unserer Klinik. Es ist deswegen nicht auszuschließen, dass diese Entwicklungen einen eventuellen Einfluss auf die Resultate unserer Arbeit haben konnten.

Eine entsprechend konservativ therapierte Kontrollgruppe mit massiver Lungenembolie wäre von einem hohen wissenschaftlichen Wert. Dennoch, wie es aus der Baseline-Charakteristik unseres Kollektivs zu entnehmen ist, musste ein Großteil der hierbei untersuchten Patienten direkt vor oder gar während der ECMO-Implementierung aufgrund eines akuten kardialen und/oder pulmonalen Versagens reanimiert werden. Die Initiierung einer Kontrollgruppe in dem beschriebenen Kollektiv muss vor diesem Hintergrund als ethisch nicht vertretbar gewertet werden. Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit ist auch nicht in jedem Fall der Behandlungsalgorithmus, v.a. bezüglich der weiteren Kausaltherapieoptionen, im Detail nachzuvollziehen. Interessant wäre euch die Messung des pulmonalarteriellen Druckes über die Behandlungsdauer und vor allem darüber hinaus im langfristigen Verlauf die entsprechende Analyse dieses Parameters sowohl in der Gruppe, welche nur mit Hilfe von ECMO und Antikoagulation therapiert wurde, als auch in der Gruppe, die nach der Implementierung einer extrakorporalen Unterstützung einer weiteren Kausaltherapie zugeführt wurde.

Vb: Schlussfolgerung

Basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann die ECMO-Therapie bei kritisch kranken Patienten mit entsprechenden Kontraindikationen für rekanalisierte Therapien, wie systemische Lyse oder operative Thrombektomie, erfolgreich mit einer ECMO Therapie als *ultima ratio* überbrückt werden. Die primäre Konfiguration der extrakorporalen Unterstützung sollte bei einem schweren Rechtsherzversagen eine VA ECMO sein. Eine massive Lungenembolie kann bei stabiler Kreislauflage, aber auch sogar mit ROSC nach erfolgreicher CPR bei einer respiratorisch bedingten Rechtsherzinsuffizienz in geeigneten Fällen erfolgreich mit einer VV ECMO unterstützt werden. Eine alleinige Antikoagulation (z.B. mit Heparin) während der ECMO-Unterstützung ist den anderen Kausaltherapieoptionen (Thrombolyse, interventionelle oder chirurgische Thrombektomie) in unserem Kollektiv nicht unterlegen gewesen.

Vc: Publikation und klinische Relevanz der Arbeit

Die Publikation des Artikels erfolgte am 29.01.2019 auf der Internetseite des „American Society For Artificial Organs Journals“, zudem wurden die Ergebnisse im Rahmen der 31. Jahrestagung der europäischen Gesellschaft für Herz-/Thoraxchirurgie (EACTS) 2017 in Wien vorgestellt.

Diese Arbeit stellt einen wichtigen Beitrag zur Etablierung der extrakorporalen Membranoxygenierung als eine mögliche Therapieoption bei kritisch kranken Patienten mit einer massiven Lungenembolie dar. Darüber hinaus ist es der erste uns bekannte Definitionsversuch der Kriterien zur Wahl des geeigneten ECMO-Modus bei dieser Erkrankung.

VI: Literaturverzeichnis der Zusammenfassung

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, et al. Thrombosis: a major contributor to the global disease burden. *J Thromb Haemost*. 2014 Oct;12(10):1580–90.
2. Lankeit M, Hobohm L, Konstantinides S. Akute Lungenembolie – Update 2018. *Kardiol up2date* [Internet]. 2018;14(01):67–81. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0044-101340>
3. Bělohlávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol* [Internet]. 2013;18(2):129–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23940438>
4. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*. 2007 Oct;98(4):756–64.
5. Ho WK, Hankey GJ, Eikelboom JW. The incidence of venous thromboembolism: a prospective, community-based study in Perth, Western Australia. *Med J Aust* [Internet]. 2008 Aug 4 [cited 2019 Feb 25];189(3):144–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673100>
6. Andersson T, Söderberg S. Incidence of acute pulmonary embolism, related comorbidities and survival; analysis of a Swedish national cohort. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2017;17(1):155. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28615009>
7. Carvalho Bricola SAP, Paiva EF, Lichtenstein A, Gianini RJ, Duarte JG, Shinjo SK, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a large autopsy-based matched case-control study. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. 2013 May [cited 2019 Feb 25];68(5):679–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23778403>
8. Konstantinides S V., Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* [Internet]. 2014 Nov 14 [cited 2019 Feb 25];35(43):3033–73. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu283>
9. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, Cushman M, Goldenberg N, Goldhaber SZ, et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep

- Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation* [Internet]. 2011 Apr 26 [cited 2019 Apr 12];123(16):1788–830. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0b013e318214914f>
10. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1997 Nov 1 [cited 2019 Feb 25];30(5):1165–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9350909>
11. Kucher N, Goldhaber SZ. Management of Massive Pulmonary Embolism. *Circulation* [Internet]. 2005 Jul 12 [cited 2019 Feb 25];112(2):e28-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16009801>
12. Link MS, Berkow LC, Kudenchuk PJ, Halperin HR, Hess EP, Moitra VK, et al. Part 7: Adult Advanced Cardiovascular Life Support. *Circulation* [Internet]. 2015 Nov 3 [cited 2019 Apr 12];132(18 suppl 2):S444–64. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/CIR.0000000000000261>
13. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* [Internet]. 1954 Mar [cited 2019 Jan 22];37(3):171–85; passim. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13154149>
14. Gibbon JH. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg* [Internet]. 1978 May 1 [cited 2019 Apr 12];135(5):608–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/347960>
15. Kolff WJ, Berk HT, ter Welle M, van der LEY AJ, van Dijk EC, van Noordwijk J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 1997 Dec [cited 2019 Jan 27];8(12):1959–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9402100>
16. Cooley DA, Beall AC, Alexander JK. Acute Massive Pulmonary Embolism. *JAMA* [Internet]. 1961 Aug 5 [cited 2019 Jan 22];177(5):283. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.1961.03040310001001>
17. Rashkind WJ, Freeman A, Klein D, Toft RW. Evaluation Of A Disposable Plastic, Low Volume, Pumpless Oxygenator As A Lung Substitute. *J Pediatr* [Internet]. 1965 Jan 1 [cited 2019 Jan 27];66(1):94–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14250061>
18. Dorson W, Baker E, Cohen ML, Meyer B, Molthan M, Trump D, et al. A perfusion system for infants. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* [Internet]. 1969 [cited 2019 Jan

- 27];15:155–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5819378>
19. Baffes TG, Fridman JL, Bicoff JP, Whitehill JL. Extracorporeal circulation for support of palliative cardiac surgery in infants. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1970 Oct [cited 2019 Jan 28];10(4):354–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4195759>
20. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome). *N Engl J Med* [Internet]. 1972 Mar 23 [cited 2019 Jan 22];286(12):629–34. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197203232861204>
21. Bartlett RH. Esperanza: The First Neonatal ECMO Patient. *ASAIO J* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2019 Apr 16];63(6):832–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29084039>
22. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* [Internet]. 1976 [cited 2019 Apr 16];22:80–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/951895>
23. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Jefferies MR, Roohk H V, Haiduc N. Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. Experience in 28 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1977 Mar [cited 2019 Jan 22];73(3):375–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/839827>
24. Krellaenstein DJ, Bryan-Brown CW, Fayemi AO, Geller SA, Hanns J, Barron S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for massive pulmonary thromboembolism. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1977 May [cited 2019 Feb 25];23(5):421–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/857750>
25. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* [Internet]. 1979 Nov 16 [cited 2019 Jan 22];242(20):2193–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/490805>
26. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, Gunnerson KJ, Meyer R, Hypes CD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Crit Care* [Internet]. 2015 Dec 17 [cited 2019 Feb 25];19(1):431. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26672979>

27. Nakao M, Haruna H, Okamura M, Higami T, Asada T, Yamamoto S, et al. [Surgical treatment of massive pulmonary embolism--an experience of using ECMO in cardiopulmonary failure]. *Kyobu Geka* [Internet]. 1987 Aug [cited 2019 Jan 22];40(9):721–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3682476>
28. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO J* [Internet]. [cited 2019 Apr 19];51(1):4–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15745126>
29. Schmidt M, Hodgson C, Combes A. Extracorporeal gas exchange for acute respiratory failure in adult patients: a systematic review. *Crit Care* [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2019 Jan 22];19(1):99. Available from: <http://ccforum.com/content/19/1/99>
30. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* [Internet]. 2009 Nov 4 [cited 2019 Jan 22];302(17):1888–95. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2009.1535>
31. Luyt C-E, Combes A, Becquemin M-H, Beigelman-Aubry C, Hatem S, Brun A-L, et al. Long-term outcomes of pandemic 2009 influenza A(H1N1)-associated severe ARDS. *Chest* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Jan 22];142(3):583–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369212605017>
32. Zangrillo A, Biondi-Zoccai G, Landoni G, Frati G, Patroniti N, Pesenti A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO. *Crit Care* [Internet]. 2013 Feb 13 [cited 2019 Jan 22];17(1):R30. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12512>
33. Llc X. Extracorporeal Life Support Organization ECLS Registry Report Overall Outcomes Survived to DC or Transfer Survived ECLS Total Runs [Internet]. 1990 [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://www.elso.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
34. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* [Internet]. 2016 May 4 [cited 2019 Jan 30];42(5):889–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26942446>
35. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al.

- Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Oct 4 [cited 2019 Jan 30];367(14):1287–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22920912>
36. Thiele H, Zeymer U, Neumann F-J, Ferenc M, Olbrich H-G, Hausleiter J, et al. Intraaortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* [Internet]. 2013 Nov 16 [cited 2019 Jan 30];382(9905):1638–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24011548>
37. Sauer CM, Yuh DD, Bonde P. Extracorporeal Membrane Oxygenation Use Has Increased by 433% in Adults in the United States from 2006 to 2011. *ASAIO J* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 19];61(1):31–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25303799>
38. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* [Internet]. 2002 Mar [cited 2019 Feb 25];121(3):877–905. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11888976>
39. Stulz P, Schläpfer R, Feer R, Habicht J, Grädel E. Decision making in the surgical treatment of massive pulmonary embolism. *Eur J Cardiothorac Surg* [Internet]. 1994 [cited 2019 Feb 25];8(4):188–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8031561>
40. Gorham LW. A Study of Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* [Internet]. 1961 Aug 1 [cited 2019 Feb 25];108(2):189. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.1961.03620080021003>
41. Tapson VF, Witty LA. Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies. *Clin Chest Med* [Internet]. 1995 Jun [cited 2019 Feb 25];16(2):329–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7656544>
42. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, MacKinnon B, et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2019 Feb 25];112(12):4432–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18791166>
43. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* [Internet]. 1971 Sep [cited 2019 Feb 25];28(3):288–94. Available from:

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5155756
44. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1984 Nov [cited 2019 Feb 25];130(5):870–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6497165>
 45. Marcus JT, Gan CT-J, Zwanenburg JJM, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJW, et al. Interventricular Mechanical Asynchrony in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2008 Feb 19 [cited 2019 Feb 25];51(7):750–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18279740>
 46. Mauritz G-J, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2019 Feb 25];97(6):473–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930045>
 47. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* [Internet]. 2003 May [cited 2019 Feb 25];145(5):821–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12766738>
 48. Sidebotham D, McGeorge A, McGuinness S, Edwards M, Willcox T, Beca J. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Treating Severe Cardiac and Respiratory Failure in Adults: Part 2-Technical Considerations. Vol. 24, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2010. p. 164–72.
 49. Lequier L, Horton SB, McMullan DM, Bartlett RH. Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuitry. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jun [cited 2019 Apr 2];14:S7–12. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00130478-201306001-00003>
 50. Sakamoto S, Taniguchi N, Nakajima S, Takahashi A. Extracorporeal Life Support for Cardiogenic Shock or Cardiac Arrest Due to Acute Coronary Syndrome. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2019 Apr 15];94(1):1–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497512001439>
 51. Esper SA, Bermudez C, Dueweke EJ, Kormos R, Subramaniam K, Mulukutla S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in acute coronary syndromes complicated by cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2019 Apr 15];86:S45–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25639707>

52. Negi SI, Sokolovic M, Koifman E, Kiramijyan S, Torguson R, Lindsay J, et al. Contemporary Use of Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Cardiogenic Shock in Acute Coronary Syndrome. *J Invasive Cardiol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Apr 15];28(2):52–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26689415>
53. Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, Kakuchi H, Otsuka Y, Kawamura A, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2019 Apr 15];26(20):2185–92. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/20/2185/446806/Favourable-clinical-outcome-in-patients-with>
54. 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* [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2019 Apr 15];89(2):614–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497509015318>
55. Mirabel M, Luyt C-E, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, Pavie A, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support. *Crit Care Med* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2019 Apr 15];39(5):1029–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21336134>
56. Pages ON, Aubert S, Combes A, Luyt CE, Pavie A, Léger P, et al. Paracorporeal pulsatile biventricular assist device versus extracorporeal membrane oxygenation–extracorporeal life support in adult fulminant myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Apr 15];137(1):194–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522308016425>
57. Bréchot N, Luyt C-E, Schmidt M, Leprince P, Trouillet J-L, Léger P, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiovascular dysfunction during severe bacterial septic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2019 Apr 15];41(7):1616–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563585>
58. Huang C-T, Tsai Y-J, Tsai P-R, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation resuscitation in adult patients with refractory septic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2019 Apr 15];146(5):1041–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24038111>

- https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022522312009993
59. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Krämer K, Schmitt D V, et al. Five-Year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 Apr 15];77(1):151–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497503013298>
60. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Apr 15];139(2):302-311.e1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002252230901410X>
61. Khorsandi M, Dougherty S, Bouamra O, Pai V, Curry P, Tsui S, et al. Extra-corporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock after adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2017 Dec 17 [cited 2019 Apr 15];12(1):55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28716039>
62. Abrams DC, Brodie D, Rosenzweig EB, Burkart KM, Agerstrand CL, Bacchetta MD. Upper-Body Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Strategy in Decompensated Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulm Circ* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2019 Apr 15];3(2):432–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4103/2045-8932.113178>
63. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Novel Bridging Strategy for Acute Right Heart Failure in Group 1 Pulmonary Arterial Hypertension. *ASAIO J* [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 15];60(1):129–33. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002480-201401000-00025>
64. Michels G, Wengenmayer T, Hagl C, Dohmen C, Böttiger BW, Bauersachs J, et al. Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR): consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Sep 4 [cited 2019 Apr 15]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361819>
65. D'Alessandro C, Aubert S, Golmard JL, Praschker BL, Luyt CE, Pavie A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation temporary support for early graft failure after cardiac

- transplantation☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2009 Jul 17 [cited 2019 Apr 15];37(2):343–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616441>
66. D'Alessandro C, Golmard J-L, Barreda E, Laali M, Makris R, Luyt C-E, et al. Predictive risk factors for primary graft failure requiring temporary extra-corporeal membrane oxygenation support after cardiac transplantation in adults☆. *Eur J Cardio-Thoracic Surg* [Internet]. 2011 Mar 16 [cited 2019 Apr 15];40(4):962–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21414795>
67. Mastroianni C, Nenna A, Lebreton G, D'Alessandro C, Greco SM, Lusini M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as treatment of graft failure after heart transplantation. *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Apr 15];8(1):99–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30854318>
68. Chung JC-Y, Tsai P-R, Chou N-K, Chi N-H, Wang S-S, Ko W-J. Extracorporeal membrane oxygenation bridge to adult heart transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2009 Sep 11 [cited 2019 Apr 15];24(3):375–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19744095>
69. Jasseron C, Lebreton G, Cantrelle C, Legeai C, Leprince P, Flecher E, et al. Impact of Heart Transplantation on Survival in Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation at Listing in France. *Transplantation* [Internet]. 2016 Sep [cited 2019 Apr 15];100(9):1979–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27306536>
70. Shah P, Smith S, Haft JW, Desai SS, Burton NA, Romano MA, et al. Clinical Outcomes of Advanced Heart Failure Patients with Cardiogenic Shock Treated with Temporary Circulatory Support Before Durable LVAD Implant. *ASAIO J* [Internet]. 2016 [cited 2019 Apr 15];62(1):20–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26579976>
71. Bermudez CA, McMullan DM. Extracorporeal life support in preoperative and postoperative heart transplant management. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Apr 15];5(20):398. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29152498>
72. Rousse N, Juthier F, Pinçon C, Hysi I, Banfi C, Robin E, et al. ECMO as a bridge to decision: Recovery, VAD, or heart transplantation? *Int J Cardiol* [Internet]. 2015 May 6 [cited 2019 Apr 15];187:620–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527315005239?via%3Dihub>
73. Sheu J-J, Tsai T-H, Lee F-Y, Fang H-Y, Sun C-K, Leu S, et al. Early extracorporeal

- membrane oxygenator-assisted primary percutaneous coronary intervention improved 30-day clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated with profound cardiogenic shock. *Crit Care Med* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2019 Apr 15];38(9):1810–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20543669>
74. Myat A, Patel N, Tehrani S, Banning AP, Redwood SR, Bhatt DL. Percutaneous Circulatory Assist Devices for High-Risk Coronary Intervention. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2019 Apr 15];8(2):229–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193687981401646X?via%3Dihub>
75. Viitanen A, Salmenperä M, Heinonen J. Right ventricular response to hypercarbia after cardiac surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 1990 Sep [cited 2019 Feb 25];73(3):393–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2393125>
76. Delnoij TSR, Driessen R, Sharma AS, Bouman EA, Strauch U, Roekaerts PM. Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Intractable Pulmonary Insufficiency: Practical Issues and Future Directions. 2016 [cited 2019 Apr 17]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/9367464>
77. Martinez G, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2019 Apr 17];12(2):57–61. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743181617301701>
78. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Nov 17 [cited 2019 Apr 15];365(20):1905–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22087681>
79. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1)-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2019 Apr 15];187(3):276–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23155145>
80. Hoeper MM, Wiesner O, Hadem J, Wahl O, Suhling H, Duesberg C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation instead of invasive mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2013 Nov 7 [cited 2019 Apr 15];39(11):2056–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-013-3052-3>
81. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Awake Patients as Bridge to Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2019 Apr

- 15];185(7):763–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22268135>
82. Hartwig MG, Appel JZ, Cantu E, Simsir S, Lin SS, Hsieh C-C, et al. Improved Results Treating Lung Allograft Failure With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2019 Apr 15];80(5):1872–80. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003497505007666>
83. Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G. Extracorporeal Pulmonary Support in Severe Pulmonary Failure in Adults. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2019 Apr 17]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/ärztebl.2013.0159>
84. Roussel A, Al-Attar N, Alkhoder S, Radu C, Raffoul R, Alshammari M, et al. Outcomes of percutaneous femoral cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation support. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care* [Internet]. 2012 Jun [cited 2019 Apr 11];1(2):111–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24062897>
85. Napp LC, Kühn C, Hoeper MM, Vogel-Claussen J, Haverich A, Schäfer A, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2016 Apr 25 [cited 2019 Apr 19];105(4):283–96. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-015-0941-1>
86. Pavlushkov E, Berman M, Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. *Ann Transl Med* [Internet]. 2017 [cited 2019 Apr 11];5(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5337209/#r3>
87. Camboni D, Philip A, Schmid C, Loforte A. Double, triple and quadruple cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: is there a limit? *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2019 Jan [cited 2019 Apr 11];8(1):151–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30854325>
88. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, et al. Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation: Comprehensive Therapy for High-Risk Massive Pulmonary Embolism. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 Feb 25];94(1):104–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22542068>
89. Maj G, Melisurgo G, De Bonis M, Pappalardo F. ECLS management in pulmonary embolism with cardiac arrest: Which strategy is better? *Resuscitation* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Feb 25];85(10):e175–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709613>

90. Munakata R, Yamamoto T, Hosokawa Y, Tokita Y, Akutsu K, Sato N, et al. Massive pulmonary embolism requiring extracorporeal life support treated with catheter-based interventions. *Int Heart J* [Internet]. 2012 [cited 2019 Feb 25];53(6):370–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23258138>
91. Sakuma M, Nakamura M, Yamada N, Nakano T, Shirato K. Percutaneous cardiopulmonary support for the treatment of acute pulmonary embolism: summarized review of the literature in Japan including our own experience. *Ann Vasc Dis* [Internet]. 2009 [cited 2019 Feb 25];2(1):7–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23555350>
92. Yusuff H, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* [Internet]. 2015 Nov 24 [cited 2019 Feb 25];30(8):611–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25910837>
93. Corsi F, Lebreton G, Bréchot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet J-L, et al. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* [Internet]. 2017 Dec 28 [cited 2019 Feb 25];21(1):76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28347320>
94. Giraud R, Banfi C, Siegenthaler N, Bendjelid K. Massive pulmonary embolism leading to cardiac arrest: one pathology, two different ECMO modes to assist patients. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2016 Dec [cited 2019 Feb 25];30(6):933–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26497976>
95. Seaton A, Hodgson LE, Creagh-Brown B, Pakavakis A, Wyncoll D LA, Doyle JF JF. The use of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation following thrombolysis for massive pulmonary embolism. *J Intensive Care Soc* [Internet]. 2017 Nov [cited 2019 Feb 25];18(4):342–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29123568>
96. Faggian G, Onorati F, Chiominto B, Gottin L, Dan M, Ribichini F, et al. Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to and Support for Pulmonary Thromboendarterectomy in Misdiagnosed Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Artif Organs* [Internet]. 2011 Oct [cited 2019 Feb 25];35(10):956–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21492195>
97. Repessé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2016 Feb [cited 2019 Feb 25];22(1):38–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26627538>

98. Mekontso Dessap A, Charron C, Devaquet J, Aboab J, Jardin F, Brochard L, et al. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2009 Nov 4 [cited 2019 Feb 25];35(11):1850–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652953>
99. Morimont P, Guiot J, Desaive T, Tchana-Sato V, Janssen N, Cagnina A, et al. Venovenous extracorporeal CO₂ removal improves pulmonary hemodynamics in a porcine ARDS model. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Feb 25];59(4):448–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736472>
100. Thistlethwaite PA, Madani MM, Kemp AD, Hartley M, Auger WR, Jamieson SW. Venovenous Extracorporeal Life Support After Pulmonary Endarterectomy: Indications, Techniques, and Outcomes. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Feb 2];82(6):2139–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17126125>
101. Cheng A, Williamitis CA, Slaughter MS. Comparison of continuous-flow and pulsatile-flow left ventricular assist devices: is there an advantage to pulsatility? *Ann Cardiothorac Surg* [Internet]. 2014 [cited 2019 Feb 3];3(6):573–81. Available from: <http://www.annalscts.com/article/view/5143/5989>
102. Orime Y, Shiono M, Nakata K, Hata M, Sezai A, Yamada H, et al. The role of pulsatility in end-organ microcirculation after cardiogenic shock. *ASAIO J* [Internet]. 1996 [cited 2019 Feb 3];42(5):M724-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8944976>
103. Sezai A, Shiono M, Orime Y, Nakata K, Hata M, Iida M, et al. Major Organ Function Under Mechanical Support: Comparative Studies of Pulsatile and Nonpulsatile Circulation. *Artif Organs* [Internet]. 1999 Mar 1 [cited 2019 Feb 3];23(3):280–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1525-1594.1999.06318.x>
104. Nishinaka T, Koyanagi H, Tatsumi E, Taenaka Y, Takano H. Effect of prolonged nonpulsatile left heart bypass on vascular control status. *J Artif Organs* [Internet]. 2000 Mar [cited 2019 Feb 3];3(1):34–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF02479924>
105. Makdisi G, Wang I-W. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Feb 2];7(7):E166-76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26380745>

B: Verweis auf die Originalarbeit

Die Originalpublikation ist unter dem folgenden Link abrufbar (Stand 28.09.2019):

[https://journals.lww.com/asaiojournal/Abstract/onlinefirst/Extracorporeal Membrane Oxygenation for Massive.98724.aspx](https://journals.lww.com/asaiojournal/Abstract/onlinefirst/Extracorporeal%20Membrane%20Oxygenation%20for%20Massive%2098724.aspx)

ASAIO Journal: January 29, 2019 - Volume Online First - Issue - p

ASAIO J. 2019 Jan 29. doi: 10.1097/MAT.0000000000000953. [Epub ahead of print]

C: Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei den aktuellen und ehemaligen Mitgliedern des ECMO-Teams am Universitätsklinikum Regensburg bedanken. Ihr tägliches Engagement in der Versorgung der Patienten ist bewundernswert.

Ich danke auch meinem Doktorvater PD Dr. Camboni, der mich während des gesamten Entstehungs- und Bearbeitungsprozesses meiner Dissertation wissenschaftlich und moralisch unterstützte.

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau Sandra Woronowicz-Kmiec, die mich tagtäglich sowohl privat als auch bei meinen beruflichen Herausforderungen unterstützt. Ihr widme ich auch diese Arbeit.