

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Inzidenz und Risikofaktoren für zerebrale Ischämie und Blutung bei
Patienten mit schwerem Lungenversagen und Unterstützung mit
extrakorporaler Membranoxygenierung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Uschold

2020

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR: PROF. DR. MED. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Inzidenz und Risikofaktoren für zerebrale Ischämie und Blutung bei
Patienten mit schwerem Lungenversagen und Unterstützung mit
extrakorporaler Membranoxygenierung

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Michael Uschold

2020

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

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Maximilian Malfertheiner

2. Berichterstatter: PD Dr. med. Marco Dollinger

Tag der mündlichen Prüfung: 23.06.2020

Für meine Tochter

Anna

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
1.1 Einführung	9
1.1.1 Definition der extrakorporalen Membranoxygenierung	9
1.1.2 Historisches	9
1.2 Venovenöse ECMO (vv-ECMO)	11
1.2.1 Technischer Aufbau und Funktionsweise	12
1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen	13
1.2.3 Indikationsstellung am Universitätsklinikum Regensburg	13
1.3 Klinisches Management von Patienten unter ECMO Therapie	14
1.3.1 Systembezogene Parameter	15
1.3.1.1 Blutfluss der vv-ECMO	15
1.3.1.2 Pumpenabhängige Parameter	15
1.3.1.3 Gasaustausch	15
1.3.1.4 Antikoagulation	16
1.3.1.4.1 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)	17
1.3.1.4.2 Alternativen zu Heparin	18
1.3.2 Patientenbezogene Parameter	18
1.3.2.1 Hämodynamik	18
1.3.2.2 Beatmungsmanagement	19
1.3.2.3 Blutungen	19
1.3.2.4 pH-Wert	20
1.4 Komplikationen	20
2. Fragestellung und Methodik	23
2.1. Fragestellung	23
2.2 Studienaufbau	23
2.3 Einschlusskriterien	23
2.4 Ausschlusskriterien	24
2.5 Erfassung der Patientenvariablen	24
2.6 Statistische Auswertung	25
3. Ergebnisse	26
3.1 Studiendesign	26

3.2 Patientenbezogene Daten	26
3.3 Häufigkeit der Anlagen der veno-venösen ECMO am UKR	28
3.4 Tag der cCT-Untersuchungen nach Unterstützungsbeginn	29
3.5 Ergebnisse der cCT-Untersuchungen	29
3.6 Ergebnisse bei Patienten mit zerebraler Ischämie	31
3.6.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn	33
3.6.2 Epinephrin normiert zwei Stunden nach Therapiebeginn	34
3.6.3 D-Dimere drei Tage nach Therapiebeginn	35
3.7 Ergebnisse bei Patienten mit intrazerebraler Hämorrhagie	35
3.7.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn	37
3.7.2 Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn	38
3.7.3 Thrombozytenzahl drei Tage nach Therapiebeginn	39
3.7.4 Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn	39
4. Diskussion	41
4.1 Studiendesign	41
4.2 Patientenpopulation	41
4.3 Häufigkeit der Therapie durch eine veno-venöse ECMO am UKR	41
4.4 Tag der cCT-Untersuchungen nach Therapiebeginn	42
4.5 Ergebnisse der cCT-Untersuchungen	42
4.6 Patienten mit zerebraler Ischämie	42
4.6.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn	43
4.6.2 Epinephrin normiert zwei Stunden nach Therapiebeginn	44
4.6.3 D-Dimere drei Tage nach Therapiebeginn	45
4.6.4 Unterschiedliche Ergebnisse zu anderen Untersuchungen	46
4.7 Patienten mit intrazerebraler Hämorrhagie	49
4.7.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn	49
4.7.2 Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn	50
4.7.3 Thrombozytenzahl drei Tage nach Therapiebeginn	51
4.7.4 Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn	51
4.7.5 Unterschiedliche Ergebnisse zu anderen Untersuchungen	52
5. Zusammenfassung	57

6. Abkürzungsverzeichnis	60
7. Abbildungsverzeichnis	63
8. Tabellenverzeichnis	64
9. Literaturverzeichnis	65
10. Danksagung	72
11. Promotionserklärung	73

1. Einleitung

1.1 Einführung

1.1.1 Definition der extrakorporalen Membranoxygenierung

Bei der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) handelt es sich um ein extrakorporales Organersatzverfahren. Je nach Kanülierung kann man damit die Funktion von Lunge, Herz oder auch Herz und Lunge zeitgleich unterstützen oder passager ersetzen (4). Die ECMO stellt ein pumpenbetriebenes Therapieverfahren dar, bei dem der Gasaustausch, also die CO₂-Elimination und Oxygenierung des Blutes von einer extrakorporalen Membran übernommen werden (36).

Man unterscheidet eine veno-venöse Form der ECMO (vv-ECMO), die primär bei einem Lungenversagen eingesetzt wird von der veno-arteriellen ECMO (va-ECMO), die primär bei kardialen Versagen eingesetzt wird (3). Diese Therapien etablieren sich nach Einführung miniaturisierter neuer Systeme vor etwa 10 Jahren zunehmend und werden heute routinemäßig in spezialisierten Zentren eingesetzt (1).

1.1.2 Historisches

Im Jahre 1937 begann Gibbon in Amerika die Entwicklung einer ersten Herz-Lungen-Maschine, als er den Sterbeprozess einer jungen Frau, die an pulmonaler Embolisation litt, beobachtet hatte. Er hatte damals ein Konzept entwickelt, wonach es prinzipiell möglich sein müsste, Blut auch außerhalb des Körpers mit Sauerstoff zu versorgen. 1953 wurde eine Herz-Lungen-Maschine erstmals intraoperativ eingesetzt, wobei der erste Patient verstarb, der zweite Patient jedoch erfolgreich am offenen Herzen operiert werden konnte. Durch den direkten Kontakt von Blut und Gas in den damaligen künstlichen Lungensystemen kam es zur Einschwemmung von Mikro- und Makroluftblasen in den Blutkreislauf, wodurch eine hohe Mortalität durch Embolisationen bestand. Zudem erzeugten die Apparaturen eine schwere Hämolyse, die ebenso wie Luftembolien häufig zu Multiorganversagen führten (7). Somit war zu diesem Zeitpunkt an einen längeren Einsatz der damaligen Herz-Lungen-Maschinen auf Grund dieser Komplikationen noch nicht zu denken.

Diese Problematik wurde von einer Arbeitsgruppe um Clowes und Balsem bearbeitet, die 1956 den ersten Prototypen eines Membran-Oxygenators entwickelte, der während kardiochirurgischer Eingriffe eingesetzt werden konnte. Der 1960 erste klinisch praktikabel verwendbare Membranoxygenator mit Silikon-Membranen gilt als Meilenstein für die Entwicklung moderner Oxygenatoren der heutigen Zeit (8, 9, 10, 19).

Es vergingen jedoch noch weitere Jahre bis 1972 schließlich erstmals einer Gruppe um Donald und Hill bei einem 22-jährigen Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) nach Trauma eine Unterstützungsdauer von 72 Stunden gelang, was zum damaligen Zeitpunkt einen großen Erfolg darstellte (7, 9).

In den Jahren 1974-76 leitete das National Heart and Lung Institute in Bethesda, USA, eine erste prospektive, randomisierte multizentrische Studie zur Wirksamkeit des extrakorporalen Lungenersatzverfahrens beim erwachsenen Patienten mit ARDS, jedoch waren die Ergebnisse der Gruppen mit und ohne extrakorporalen Lungenersatzverfahren beiden Gruppen identisch (5, 7). Diese Studie wurde nach 92 von 300 geplanten Patienten vorzeitig abgebrochen, da weder in der Fall-, noch in der Kontrollgruppe mehr als 10% der Patienten überlebten. Diese Ergebnisse wurden 1979 der Öffentlichkeit präsentiert und führten dazu, dass die ECMO bis auf in wenigen Zentren weltweit für erwachsene Patienten nicht mehr verwendet wurde; auch die Forschung zu diesem Thema wurde weitestgehend stillgelegt.

Im Gegensatz dazu wurde der Einsatz der ECMO bei Neugeborenen weiter forciert und entwickelt (7, 8).

Im Jahr 1975 wies eine Studie des National Institutes of Health (NIH) bei Neonaten mit ARDS ein signifikant besseres Überleben durch den Einsatz einer ECMO nach (7).

In Europa vergingen noch mehr als 10 Jahre, bis der Einsatz der ECMO erstmals 1987 von einer Mannheimer Arbeitsgruppe bei Kindern durchgeführt wurde (7).

Den Goldstandard zu dieser Zeit stellte bei Neonaten und Kindern die veno-arterielle ECMO unter Verwendung der großen extrathorakalen Halsgefäße dar. In einzelnen Arbeiten wurden schon damals vermehrt auftretende intrazerebrale Infarkte beschrieben (7).

1989 nahm Luciano Gattinoni in Mailand die Idee der extrakorporalen Lungenunterstützung beim schweren Lungenversagen des Erwachsenen erneut auf,

wobei er sich einer von Ted Kolobow entwickelten veno-venösen Technik bediente (7, 9, 10).

In den vergangenen zwei Dekaden konnte durch die Einführung und Entwicklung neuer Technologien die Anwendung der Verfahren vereinfacht werden. Mit einem Überleben von bis zu 56 % und weniger Komplikationen bei respiratorischem Versagen (5, 13, 14, 19) erreichte man eine wachsende Akzeptanz dieser Technologie.

Nach dem weltweiten Aufbau von immer neuen ECMO-Zentren wurde die ELSO (Extracorporeal Life Support Organisation) mit Sitz in Ann-Arbor, Michigan, USA gegründet. Diese umfasst heute mehr als 1290 Mitgliedszentren weltweit (15).

Die Erfassung der Daten dieser Zentren ermöglicht heute einen Überblick über die Effektivität und den Verlauf der Fallzahlen von Patienten an ECMO-Systemen, ein dadurch einfacheres Erkennen von spezifischen Problemen einerseits, sowie Verbesserungsmöglichkeiten andererseits.

Zur Hauptaufgabe der ELSO gehören die Entwicklung von Richtlinien der Anwendung der ECMO und die Definition von Kriterien zur Auswahl von geeigneten Patienten (8, 19).

1.2 Veno-venöse ECMO (vv-ECMO)

Die veno-venöse ECMO wird bei schwerem respiratorischem Versagen eingesetzt und übernimmt einen relevanten Anteil der Lungenfunktion, wodurch eine lungenprotektive Beatmung gewährleistet werden kann. Die Funktion der vv-ECMO besteht hierbei im extrakorporalen Gasaustausch (29).

Hauptindikation für die Therapie durch die vv-ECMO ist das schwerste, therapierefraktäre, potentiell reversible ARDS. Eine Untersuchung zum ARDS in den Jahren 1999-2000 in 21 Kliniken in Washington, USA, und Umgebung zeigte eine ARDS-Inzidenz von 58,7 Fällen pro 100 000 Personen und Jahr, wobei die Letalität 41,1 % betrug (21, 23). Patienten mit schwerem Verlauf, höherem Alter und Komorbiditäten zeigten eine noch höhere Sterblichkeitsrate von bis zu 80% (21, 24, 25, 26). Durch eine aggressive, nicht-lungenprotektive mechanische Ventilation zur Sicherstellung des Gasaustausches verschlechtert sich die Prognose der ARDS-Patienten (21, 24, 27). Es konnte gezeigt werden, dass eine aggressive Beatmung zu einer progredienten, beatmungsinduzierten Lungenschädigung führt (21, 28).

Potentielle Ursachen für ein ARDS sind Erkrankungen wie eine Pneumonie, eine Sepsis, eine Aspiration, eine nekrotisierende Pankreatitis oder auch ein Polytrauma (21).

1.2.1 Technischer Aufbau und Funktionsweise

Zu den Komponenten eines modernen ECMO-Systems gehören eine Pumpe, ein Membranoxygenator mit Wärmetauscher, Kanülen und ein zumeist heparinbeschichtetes Schlauchsystem. Zudem werden ein Gasblender für die Sauerstoffzufuhr und eine Steuerkonsole mit Überwachungseinheit eingesetzt (21, 36).

Als Pumpe können verschiedene Varianten gewählt werden: druckkontrollierte Rollerpumpen, axiale oder zentrifugale Kreiselpumpen, sowie Schlauchradpumpen. Die aktuell modernen ECMO Einheiten werden von Zentrifugalpumpe betrieben.

Die Kanülierung für eine vv-ECMO erfolgt meist perkutan mittels Seldinger-Technik. In der Regel wird eine Kanüle über die rechte V. femoralis, selten auch in die Subclavia- oder Jugulargefäße eingebracht, über welche dann das venöse Blut aus der unteren Hohlvene mittels Zentrifugalpumpe zum Membranoxygenator geleitet wird. Zur Rückführung des nun oxygenierten und decarboxylierten Blutes verwendet man häufig die rechte V. jugularis interna. Die Kanülenspitze wird idealerweise kurz vor dem rechten Vorhof platziert.

Alternativ kann man anstelle von zwei Kanülen eine Doppellumen-Kanüle verwenden, welche für die Implantation in die rechte V. jugularis interna entwickelt worden ist. Diese bietet den wesentlichen Vorteil, dass Patienten während der ECMO-Unterstützung besser mobilisiert werden können. Jedoch bietet sie auch Nachteile. Zum Beispiel entstehen hierbei höhere Kosten, und auch die Technik der Kanülierung ist schwieriger (21, 37).

Die systemische Antikoagulation erfolgt bei dem Einsatz einer ECMO meist mit unfraktioniertem Heparin. Hierbei liegt die Ziel-aPTT (aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit) in der Regel ungefähr beim 1,5-fachen der Norm, bei bestehender Blutungsneigung auch niedriger (21).

1.2.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die Leitlinien der ELSO empfehlen, eine Therapie durch eine ECMO beim akuten, schweren Herz- oder Lungenversagen mit einer erwarteten Mortalität über 50% in Erwägung zu ziehen (29).

In der Praxis ist zu beobachten, dass die Indikationsstellung auch von den Erfahrungen in den jeweiligen Institutionen bestimmt wird, somit durch wachsende Erfahrungen die ECMO eine größere Verwendung findet und auch bessere Ergebnisse mit sich bringt (29).

Die primäre Indikation zur Anlage einer vv-ECMO ist das schwere, therapierefraktäre ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) jeder Genese mit persistierender Hypoxämie, das trotz optimaler konservativer Therapie inklusive der Ausschöpfung supportiver Maßnahmen wie z.B. der Bauchlage keine Verbesserung zeigt (37).

Es wird empfohlen, die konservativen Behandlungsoptionen zunächst immer voll auszuschöpfen, um eine lungenprotektive Beatmung zu erreichen: Tidalvolumen (TV) = 6ml/kgKG, PIP (positiver endinspiratorischer Atemwegsdruck) < 35mmH₂O, FiO₂ (inspiratorische Sauerstofffraktion) < 0,6, Beatmungsziel PaO₂ (arterieller Sauerstoffpartialdruck) > 60mmHg (29).

In der Literatur werden als Indikation für die Therapie durch eine veno-venöse ECMO in deutschen ECMO-Zentren folgende Punkte genannt: PaO₂ < 50mmHg bzw. SaO₂ < 85% bei FiO₂=1,0, ein PEEP ≥ 12mmH₂O für ≥ 2 Stunden, sowie der Einsatz von möglichen adjuvanten Therapieverfahren ohne Verbesserung des Gasaustausches. Hier sind z.B. die NO-Inhalation oder der Einsatz der Bauchlage zu nennen (30). Als relative Kontraindikationen für eine Therapie durch die vv-ECMO gelten maligne Erkrankungen mit schlechter Prognose, chronische Lungenerkrankungen im Endstadium, irreversible ZNS-Erkrankungen, ein Schädel-Hirn-Trauma, das weniger als 72 Stunden zurückliegt, sowie Koagulopathien und ein Lebensalter von mehr als 75 Jahren (30, 34).

1.2.3 Indikationsstellung am Universitätsklinikum Regensburg

Für das Universitätsklinikum Regensburg veröffentlichten Müller et al., 2013 im Deutschen Ärzteblatt eine detaillierte Indikationsstellung für die Implantation einer veno-venösen ECMO (21).

KASTEN 2**Indikation zur vv-ECMO Therapie (Universitätsklinikum Regensburg)**

1. Potenziell therapierbare Grundkrankheit oder zeitnahe Option einer Lungentransplantation

2. „Rescue“-Indikation

lebensbedrohliches hypoxämisches Lungenversagen ($PaO_2/FiO_2 < 65$ mm Hg, $PIP > 35$ cm H_2O , arterieller pH $< 7,25$) und progrediente hämodynamische Instabilität

3. „non-Rescue“-Indikation (ECMO „frühtherapeutisch“ erwägen)

lebensnotwendiger Gasaustausch nur unter aggressiver, nichtprotektiver Beatmung erreichbar ($PIP > 32$ cm H_2O , $FiO_2 > 0,9$, $TV > 6$ mL/kg KG_{ideal}) trotz Optimierung aller konventioneller Möglichkeiten, keine Besserung innerhalb von 12–24 Stunden

4. Ausschluss von Kontraindikationen

- kardiogener Schock
- terminale Lungenerkrankung ohne Aussicht auf zeitnahe Transplantation
- Leberzirrhose > Child A (relativ)
- terminales Nierenversagen (relativ)
- Alter > 75 Jahre (relativ)

vv-ECMO = veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO_2 = inspiratorische Sauerstofffraktion; PIP = positiver endinspiratorischer Beatmungsdruck; TV = Atemzugvolumen; KG_{ideal} = ideales Körpergewicht

Abb. 1: Indikation zur vv-ECMO-Therapie am Universitätsklinikum Regensburg

1.3 Klinisches Management von Patienten unter ECMO Therapie

Neben dem üblichen Basismonitoring auf einer Intensivstation, bestehend aus EKG, Herzfrequenz (HF), Körpertemperatur (Temp.), dem Blutdruck, invasiv (IBP,) oder nicht-invasiv nach Riva-Rocci (NIBP nach RR), sowie der Sauerstoffsättigung (SpO_2) und regelmäßigen Blutgasanalysen (BGA) werden auch eine Ein- und Ausfuhrbilanzierung zur Steuerung des Volumenhaushalts und klinische Untersuchungen, wie z.B. des Hautkolorits oder der GCS regelhaft durchgeführt (20, 39)

Bezüglich der vv-ECMO selbst gilt es folgende Faktoren zu überwachen: Detektion von Luftblasen, Messung des Drucks im extrakorporalen Kreislauf, sowie optional eine kontinuierliche Messung der O_2 -Sättigung im venösen Schenkel des Systems (30).

Auch für die Pflege ergeben sich durch die ECMO-Therapie weiterführende Maßnahmen in der täglichen Überwachung: so muss eine regelmäßige Kontrolle der Eintrittsstellen der Kanülen erfolgen um möglichen Infektionen vorzubeugen, anschließend muss ein regelmäßiger Verbandswechsel erfolgen (38).

1.3.1 Systembezogene Parameter

1.3.1.1 Blutfluss der vv-ECMO

Im Falle einer vv-ECMO stellen der Blutfluss, die Hämoglobinkonzentration im Blut, die Hämoglobin-Sättigung im zuführenden Schenkel, sowie die Eigenschaften der Membran-Lunge die limitierenden Faktoren für eine ausreichende Oxygenierung dar. Initial wird meist ein Blutfluss von 3-5l/min angestrebt, in Abhängigkeit von patientenspezifischen Faktoren, jedoch auch abhängig von unterschiedlichen Strategien an verschiedenen Zentren.

Dient die Implantation der ECMO lediglich der CO₂-Elimination, so wird ein Blutfluss als suffizient angesehen, der ca. 25% des Herzzeitvolumens (HZV) entspricht.

Limitierungen für die Kohlendioxid-Elimination stellen der Blutfluss, der Gasdurchlauf, das ankommende paCO₂, sowie die Eigenschaften der Membranlunge dar (63).

1.3.1.2 Pumpenabhängige Parameter

Wie bereits beschrieben eignen sich verschiedene Pumpentypen für den Einsatz der ECMO. Anforderungen an die Pumpen sind die gewünschten Blutflüsse konstant gewährleisten zu können, sowie möglichst geringe Bluttraumata zu verursachen. Der Eingangsdruck (auch Saugdruck) sollte hierbei -50mmHg nicht überschreiten, wohingegen der Ausgangsdruck 250mmHg nicht überschreiten sollte (63).

1.3.1.3 Gasaustausch

Das primäre Ziel einer Therapie durch die vv-ECMO ist eine ausreichende Oxygenierung. Meist wird hierfür eine Sättigung von > 90% angestrebt.

Sollte die Sättigung nach Passage des Oxygenators weniger als 95% betragen, deutet das darauf hin, dass der Oxygenator nicht effizient arbeitet. Mögliche Fehlerquellen, die es zu detektieren gibt, sind z.B. Thrombosierungen im System, Wasser in der Gasphase oder ein schlecht eingestellter Blutfluss (63). Weitere Faktoren, welche die Sauerstoff-Übertragungs-Kapazität beeinflussen sind, wie oben bereits erwähnt der Blutfluss, die Hämoglobin-Konzentration, die eingehende Oxy-Hämoglobin-Sättigung, sowie die spezifischen Eigenschaften des

Oxygenators. Darüber hinaus spielt auch der Sauerstoffverbrauch eine wichtige Rolle, der unter anderem von der Körpertemperatur oder dem pH-Wert beeinflusst wird (19, 63).

Zu überwachende Parameter stellen hierbei vor allem die gemischt-venöse Sättigung dar, welche direkt proportional zur Sauerstoff-Übertragung ist und bei $> 65\%$ liegen sollte. Darüber hinaus sollten die Blutgase mit Kontrollen des pH-Wertes, des paO_2 und des paCO_2 engmaschig überwacht werden (19, 63, 67, 68, 69).

Die Decarboxylierung gelingt unter der Therapie durch eine vv-ECMO deutlich effizienter als die Oxygenierung. Wichtige Faktoren, die die Decarboxylierung beeinflussen, stellen der Pumpenfluss, aber auch die Eigenschaften des Membranoxygenators, wie die Oberfläche und der Gasfluss dar.

Wesentlich abhängig ist sie vom Sweep-Gas-Fluss, also von der zugeführten Gasmenge, welche bei der vv-ECMO in der Regel aus 100% Sauerstoff besteht. Der Sweep-Gas-Fluss kann bei einer notwendigen Erhöhung die Decarboxylierung verstärken, wohingegen die Oxygenierung im Wesentlichen davon unbeeinflusst bleibt (19, 29, 63, 69).

Initial wird die Gas-Blutfluss-Ratio im Verhältnis 1:1 eingestellt und soweit reguliert, bis der angestrebte paCO_2 erreicht wird. Zu beachten ist jedoch, dass bei initial stark erhöhtem paCO_2 von mehr als 70mmHg das CO_2 vorsichtig über mehrere Stunden hinweg gesenkt werden sollte, um Gefäßspasmen und zerebrale Perfusionsstörungen durch Schwankungen des Kohlendioxids (CO_2) und des pH-Wertes zu vermeiden (63).

1.3.1.4 Antikoagulation

Auch wenn bei modernen extrakorporalen Systemen in der Regel alle Oberflächen der einzelnen Komponenten eine Beschichtung aufweisen, bedarf wie unter dem Punkt Aufbau und Funktion bereits erwähnt, die Implantation einer ECMO grundsätzlich einer systemischen Antikoagulation. Ausnahmen dieser Regel stellen lediglich lebensbedrohliche Situationen, oder akute Blutungen dar, in denen der Betrieb auch ohne systemische Antikoagulation durchgeführt werden kann (3).

Die systemische Antikoagulation wird im Regelfall mit Heparin durchgeführt (3, 20, 42, 43, 44). Am besten untersucht und somit am sichersten verwendbar ist hierbei die Verwendung von unfraktioniertem Heparin (UFH) (43).

Als entscheidender Laborparameter, der unter einer Heparin-Therapie regelmäßige Kontrollen bedarf, gilt neben der Zahl der Thrombozyten die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Diese liegt im Normalfall beim gesunden Menschen zwischen 25-40 Sekunden (sec.) (41).

Bei einer ECMO-Therapie wird auf Grund der Gefahr der Entstehung von thrombotischen Ereignissen eine leicht verlängerte aPTT angestrebt, die in etwa beim 1,5-fachen der Norm liegt (21), was circa 45-55 sec. entspricht (41). Andere Literaturstellen geben eine Ziel-aPTT von 50-55 sec. (3). oder > 50sec. Als ausreichend an (48).

Während die aPTT als Laborwert zur Kontrolle der Heparin-Therapie nach ECMO-Anlage vor allem bei adulten Patienten verwendet wird, wird bei Neonaten traditionell die Activated Clotting Time (ACT) angewendet (45).

Die ACT wird auch oft bei adulten Patienten zur Kontrolle der Heparinisierung herangezogen, da sie schnellere Ergebnisse liefert, als die aPTT (20). Der Normbereich für die ACT wird je nach Literatur beim gesunden Menschen mit 110 +/- 15 sec. (46) und 120-140 sec. angegeben (47). Als Zielwert für die ACT unter ECMO-Therapie werden je nach Literatur Werte im Bereich von 150-220 sec. angegeben (20, 42, 43, 45).

1.3.1.4.1 Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT)

Wie zuvor bereits beschrieben, ist das Medikament der ersten Wahl zur Sicherstellung einer suffizienten Antikoagulation unter ECMO-Therapie das unfraktionierte Heparin (43).

Je nach Literatur kommt es in 0,3-3% der Fälle unter Applikation von unfraktionierten Heparinen (UFH) zu einer heparin-induzierten Thrombozytopenie vom Typ II (53, 54).

Bei der Verwendung von intravenös (i.v.) appliziertem unfraktioniertem Heparin ist dieses Risiko im Vergleich zur subkutanen (s.c.) Applikation von niedermolekularem Heparin (NMH) deutlich erhöht (53).

Bei der HIT II kommt es pathogenetisch zu einer Komplexbildung aus dem applizierten Heparin und dem physiologisch vorhandenen Plättchenfaktor (PF) 4. Infolge dessen kann es zu einer Antikörperbildung kommen, die zu einer

Thrombozytenaggregation und somit zur Aktivierung der Gerinnungskaskade führt (53, 54).

Die HIT II tritt vor allem ab dem fünften Tag der Applikation von Heparin auf und verursacht ohne suffiziente Therapie schwere Thrombosen und Gefäßverschlüsse mit einer hohen Mortalität durch das sogenannte "white clot Syndrom", wohingegen Blutungen selbst bei ausgeprägter Thrombozytopenie selten sind (53, 54). Die wichtigste Maßnahme ist es, noch vor der Bestätigung der Diagnose durch Laborparameter, Heparin sofort abzusetzen (53, 54).

1.3.1.4.2 Alternativen zu Heparin

Bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhalten und eine HIT-II entwickeln, ist aus bereits beschriebenen Gründen eine alternative Antikoagulation zwingend erforderlich. Aufgrund der potentiell schweren Komplikationen ist eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie eine Kontraindikation für eine Therapie mittels ECMO (56).

Für diesen Fall ist der direkte Thrombininhibitor Argatroban zur Antikoagulation bei adulten Patienten verfügbar (20), der durch die aPTT überwacht werden kann (20).

Darüber hinaus gibt es neuere direkte Thrombininhibitoren wie Bivalirudin, die freies und an Gerinnsel gebundenes Thrombin hemmen. Jedoch hat Bivalirudin aktuell noch keine Zulassung für die Applikation bei ECMO-Patienten und muss somit gegenwärtig als Medikament der Reserve bezeichnet werden (20). In einer Studie von Ranucci et al mit 21 Patienten (n=21) konnte 2011 eine niedrigere Rate an Komplikationen bei Patienten, denen während einer ECMO-Therapie Bivalirudin (n=13) appliziert wurde im Vergleich zu der Gruppe, die konventionell Heparin erhielt (n=8), nachgewiesen werden (57).

Als additive Therapiemöglichkeit wird auch die Verwendung von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Reduktion des Filter-Clottings beschrieben (55, 56).

1.3.2 Patientenbezogene Parameter

1.3.2.1 Hämodynamik

Während einer veno-venösen ECMO-Therapie kann die physiologische Hämodynamik gegebenenfalls mit Infusionen oder geeigneter Pharmakotherapie

unterstützt werden um die kardiale Auswurfleistung, den Blutdruck und den Gefäßwiderstand zu kontrollieren (63).

1.3.2.2 Beatmungsmanagement

Im Rahmen einer veno-venösen ECMO-Therapie sollte ein lungenprotektives Beatmungsregime erfolgen. Hierfür werden folgende Beatmungsparameter empfohlen: niedrige Atemfrequenz mit langsamer Inspiration, niedriger Spitzendruck ($< 25\text{cm H}_2\text{O}$), sowie ein niedriger FiO_2 ($< 30\%$).

Für die beste "positive endexpiratory pressure"-(PEEP) Einstellung unter ECMO gibt es keine Evidenz, jedoch muss bedacht werden, dass bei hohen PEEP-Werten der venöse Rückfluss minimiert wird, was einen negativen Effekt auf die Hämodynamik zur Folge hat, so dass die Höhe des PEEPs der hämodynamischen Situation angepasst werden muss. So werden PEEP-Werte zwischen $5\text{-}15\text{cm H}_2\text{O}$ empfohlen.

1.3.2.3 Blutungen

Blutungen stellen unter ECMO-Therapie die häufigsten Komplikationen dar, was einerseits der systemischen Antikoagulation, andererseits Thrombozytopenien und Thrombozytopathien geschuldet ist.

Die Prävention von Blutungen stellt eine der Hauptaufgaben während der ECMO Therapie dar. So sollten die Anwender einer ECMO immer darauf bedacht sein, dass schon wenig invasiv anmutende Maßnahmen wie z.B. das endotracheale Absaugen, Magensonden durch die Nase oder transurethrale Katheter bereits zu unkontrollierbaren Blutungen führen können. Alle genannten Maßnahmen sollten nur vorsichtig und nach Kontrolle der Gerinnungsparameter wie z.B. der ACT oder der Thrombozytenzahl durchgeführt werden.

Sollte es dennoch zu Blutungskomplikationen gekommen sein, so ist das primäre Ziel eine Wiederherstellung einer adäquaten Gerinnungssituation. Für diesen Fall muss die Heparinisierung pausiert werden. Darüber hinaus könnte man Thrombozyten-Präparate applizieren bis die Anzahl der Thrombozyten im Blut im Bereich von ca. $100.000/\mu\text{l}$ liegen, oder auch anti-fibrinolytische Maßnahmen durchführen.

Intrazerebrale Blutungen und Blutungen bei der Kanülierung stellen die gravierendsten Blutungskomplikationen dar, jedoch sollten alle anderen möglichen Blutungsquellen bei den Patienten nicht übersehen werden (63).

1.3.2.4 pH-Wert

Der pH-Wert im arteriellen Blut liegt physiologisch bei 7,40 (Normbereich 7,35 – 7,45). Größere Abweichung von diesen Werten führen zu verschiedenen Störungen von physiologischen Körperfunktionen, wie z.B. Störungen des Stoffwechsels durch Störungen im Enzymstoffwechsel, gestörter Durchlässigkeit der Membranen, gestörter Elektrolytverteilung, veränderter Wirkung von Medikamenten, einer verminderten kardialen Kontraktilität mit einem verringerten Ansprechen auch auf Katecholamine, u.v.a..

Im Hinblick auf die Implantation einer ECMO ist der pH-Wert vor allem durch seinen Einfluss auf den Gefäßwiderstand und auf die optimale Sauerstoffsättigung von Bedeutung. So hat eine Azidose durch die Rechtsverschiebung der Sauerstoffbindungskurve im Allgemeinen eine Vasodilatation mit einer verbesserten Sauerstoffabgabe ins Gewebe zur Folge. Nach Implantation der ECMO kommt es in der Regel zum Ausgleich des zuvor azidotischen pH-Wertes und eventuell gar zu einer Alkalose, welche über den Kohlensäure-Bikarbonat-Puffer mit einer Hypokapnie vergesellschaftet ist. In diesem Fall kommt es physiologisch zu einer Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve mit der Folge einer verminderten Sauerstoffabgabe in das periphere Gewebe.

In Hinblick auf den Gefäßwiderstand sorgen Abweichungen vom idealen pH-Wert ebenso für Veränderungen. So stellt eine Azidose einen lokalen physiologischen Reiz für eine Vasodilatation, unter anderem mit der Folge der Erhöhung des intrakraniellen Drucks (ICP) dar, wohingegen eine Alkalose eine Vasokonstriktion vor allem der zerebralen und myokardialen Gefäße zur Folge hat (34, 77, 78).

1.4 Komplikationen

Bei den Komplikationen, die bei Patienten während der ECMO-Therapie auftreten können, kann man eine Unterteilung in patientenbezogene und technische Komplikationen vornehmen (37).

Zu den technischen Komplikationen an der ECMO gehören die mögliche Thrombosierung im ECMO-System, Oxygenatorthrombosen, Probleme bei der (De-) Kanülierung, die Diskonnektion oder die Kanülendislokation, sowie die Hämolyse, die bei 5-8% der Patienten an einer ECMO vorkommen, und Infektionen (21, 37, 48).

Als Indikator für eine relevante Hämolyse gilt ein freies Hämoglobin von mehr als 100mg/l.

Bei den patientenbezogenen Komplikationen kann man eine weitere Unterteilung in vaskuläre und systemische Komplikationen vornehmen: bei den vaskulären Komplikationen muss man auf Gefäßverletzungen und Blutungen besonders achten, sich dabei im arteriellen System dem Risiko von möglichen Kompartmentsyndromen, Embolien und Ischämien bewusst sein. Im venösen System gilt es an die Gefahren durch Thrombosen und Embolien zu denken (21).

Bezüglich der systemischen Komplikationen sollte man sich der Gefahr möglicher Blutungen, z.B. im Rahmen einer Verbrauchskoagulopathie, Thrombozytendepletionen, einer möglichen Aktivierung der Gerinnungs- oder Entzündungskaskaden und dem Risiko für Heparin-induzierte Thrombozytopenien (HIT) bewusst sein (21, 37). Weitere Komplikationen, welche unter ECMO Therapie beschrieben wurden, sind das akute Nierenversagen, immunologische Reaktionen, Infektionen oder eine Sepsis, sowie neurologische Komplikationen, wie z.B. intrakranielle Blutungen, aber auch Krampfanfälle (30, 37).

Als häufigste Todesursache bei Patienten mit ausreichender Oxygenierung an der ECMO werden mit 75% das Multiorganversagen (MOV) sowie der septische Schock genannt (37).

In der Gruppe der neonatalen und pädiatrischen Patienten finden sich die bereits erwähnten Komplikationen wieder. Jedoch werden zusätzliche Komplikationen, sowie eine andere Gewichtung genannt.

In der Gruppe der Neonaten ist die hämorrhagische zerebrale Ischämie die häufigste Komplikation, die auf Grund der folgenden Einschränkung der Lebensqualität oftmals entscheidend für den Abbruch der Therapie ist. Auch bei Neonaten gilt das Nierenversagen als Komplikation, genauso wie der Hypertonus, Krämpfe und das Phänomen das „cardiac stun“ einer passageren lokalen Wandbewegungsstörung des Myokards (7).

In der Gruppe der pädiatrischen ECMO-Patienten hingegen sind Blutungen aus OP-Wunden, ein Nierenversagen, Krämpfe, Infektionen und ein Pneumothorax die häufigsten Komplikationen (7).

2. Fragestellung und Methodik

2.1 Fragestellung

Die ECMO Therapie wird als Rescue-Therapie bei schwer kranken Patienten eingesetzt. Um die Therapie und dadurch das Outcome für die Patienten weiter zu verbessern, gilt es Komplikationen zu vermeiden.

Ziel dieser Arbeit ist es, Informationen zur Inzidenz und Prävalenz zerebraler Komplikationen bei erwachsenen Patienten an vv-ECMO Therapie zu ermitteln. Darüber hinaus sollen mögliche Assoziationen zu verschiedenen patienten-, als auch therapiebezogenen Faktoren untersucht werden. Wir erhoffen uns durch die Ermittlung von Risikofaktoren für das Auftreten von zerebralen Blutungen oder Hämorrhagien einen Einblick in die Entstehung dieser Komplikationen zu erlangen und gegebenenfalls Änderungen für das klinische Management ableiten zu können.

2.2 Studienaufbau

Für die Studie wird das Regensburger ECMO-Register verwendet: im Zeitraum von 1. Januar 2007 bis zum 01. November 2015 wurden hierbei am Universitätsklinikum Regensburg, 495 Patienten mit einer veno-venösen ECMO versorgt. Die vorhandene Datenbank wird in dieser Arbeit retrospektiv analysiert.

2.3 Einschlusskriterien

Eingang in diese retrospektive Studie erhielten alle Patienten aus dem Regensburger ECMO-Register, die im Laufe der Therapie an einer veno-venösen ECMO ein cCT erhielten. Um eine Abgrenzung von den in verschiedenen Datenbanken vorhandenen neonatalen oder pädiatrischen Studien sicher gewährleisten zu können, beträgt das Mindestalter in dieser Studie 18 Jahre.

2.4 Ausschlusskriterien

Prinzipiell gibt es außer dem Alter für diese Studie keine Ausschlusskriterien. Dass Patienten, die keine Bildgebung des Schädels erhalten haben, nicht eingeschlossen werden konnten, ergibt sich allein auf Grund der Fragestellung dieser Arbeit.

2.5 Erfassung der Patientenvariablen

In der Regensburger ECMO-Datenbank werden eine Vielzahl von unterschiedlichen Parametern erfasst. Für die hier vorliegende Arbeit wurden als demographische Variablen das Alter der Patienten bei Implantation der ECMO, das Geschlecht, sowie der Body-Mass-Index (BMI), wie auch das Vorhandensein von cCT-Aufnahmen, sowie die Frage, ob vor der Anlage der ECMO bereits cCT-Aufnahmen existierten, die Anzahl der cCT-Bilder oder auch cMRT-Aufnahmen und deren Anzahl untersucht. Die Weiteren Variablen können Tabelle 1 entnommen werden.

Tab. 1: Untersuchte Variablen

Variable	Einheit	Zeitpunkt 1	Zeitpunkt 2	Besonderes
paCO ₂	mmHg	prä Implantation	post Implantation	Delta
paO ₂	mmHg	prä Implantation	2h post Implantation	Delta
pH		prä Implantation	2h post Implantation	Delta
FiO ₂		2h post Implantation	3d post Implantation	
Gasfluss	l/min	2h post Implantation	3d post Implantation	
Flow	l/min	2h post Implantation	3d post Implantation	
SvO ₂	%	2h post Implantation		
Lactat	mg/dl	2h post Implantation		
MAP	mmHg	prä Implantation	2h post Implantation	
Epinephrin normiert		prä Implantation	2h post Implantation	
Norepinephrin normiert		prä Implantation	2h post Implantation	
Hb	g/dl	prä Implantation	lowest post Implantation	nach x Tagen; Delta

Quick	%	prä Implantation	3d post Implantation	
pTT	sec.	prä Implantation	3d post Implantation	
Thrombozyten	1000/ μ l	prä Implantation	3d post Implantation	
Fibrinogen	mg/dl	prä Implantation	3d post Implantation	
D-Dimere	μ g/l	prä Implantation	3d post Implantation	
Heparin normiert		2h post Implantation	3d post Implantation	

Primärer Endpunkt war der Zeitpunkt der Dekanülierung von der ECMO, sowie das zuletzt durchgeführte cCT mit der Fragestellung des Vorliegens eines pathologischen intrazerebralen Befundes zu diesem Zeitpunkt, so dass die Frage beantwortet wird, ob die Patienten während der Therapie durch die veno-venöse ECMO am Universitätsklinikum Regensburg ein pathologisches intrazerebrales Ereignis davongetragen haben, oder nicht.

2.6 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der erfassten Daten wurde SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) und Excel 2003 (Microsoft Corp.) verwendet. Alle metrischen Variablen wurden im Falle einer Normalverteilung mittels t-Test für unabhängige Stichproben bzw. mittels Mann-Whitney-U-Test für nichtnormalverteilte Variablen auf ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ ausgewertet. Normalverteilte Variablen wurden als arithmetisches Mittel \pm einer einfachen Standardabweichung, ansonsten als Median angegeben. Kategorielle Daten wurden als Fallzahlen (n) oder in prozentualen Werten aufgeführt. Dichotome Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test und Fisher's Exact-Test analysiert. Für binäre Variablen wurde eine univariante logistische Regression bezogen auf verschiedene Endpunkte vorgenommen.

Alle signifikanten Variablen ($p < 0,05$) wurden in einem schrittweisen logistischen Multiregressionsmodell auf Unabhängigkeit geprüft. Angegeben sind jeweils die Odds ratio (OR) mit 95%- Konfidenzintervall.

3. Ergebnisse

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Datenanalyse gewonnen aus einem prospektiv angelegten Register der Regensburger ECMO-Datenbank.

Von den 495 Patienten, die im Zeitraum 01.01.2007 bis 01.11.2015 am Universitätsklinikum Regensburg eine Therapie durch die veno-venöse ECMO erhalten haben, erhielten 296 Patienten im Laufe der Therapie eine kraniale Bildgebung durch eine Computertomographie des Schädels (cCT).

Von diesen 296 Patienten werden sechs nicht in der Analyse aufgeführt, da sie zum Zeitpunkt der ECMO-Anlage das Mindestalter für die Betrachtung in dieser Studie von 18 Jahren noch nicht erreicht hatten.

Studiendesign

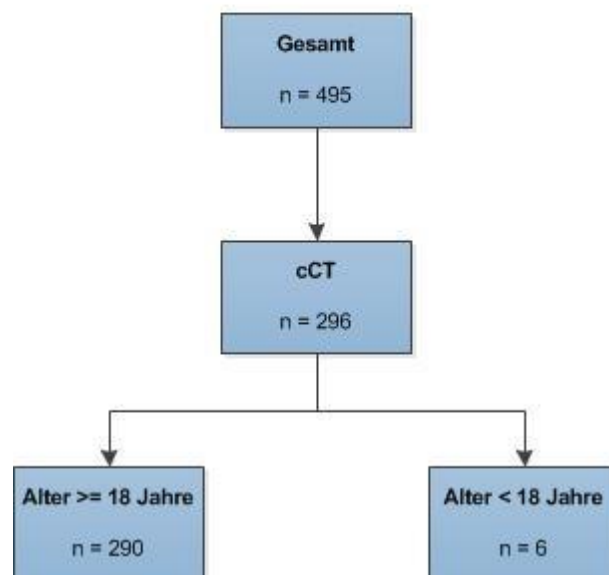


Abb. 2: Flussdiagramm der Patientenanalyse

3.2 Patientenbezogene Daten

Somit werden in dieser Studie 290 Patienten betrachtet. Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung der Mittelwerte verschiedener Parameter die vor der

Unterstützung durch die vv-ECMO erhoben wurden. Zudem werden das Überleben und die Unterstützungsdauer der Patienten aufgeführt. Alle Parameter werden entsprechend getrennt nach dem Auftreten der verschiedenen untersuchten Befunde nach Durchführung der cCT-Untersuchungen.

Tab. 2: Patientencharakteristika vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenation

Alle (n=290)	Mittelwerte / SD
Geschlecht (männlich/weiblich)	210 / 80
Alter (Jahre)	49,9 ± 15,7
BMI (kg/m ²)	29,6 ± 7,4
Unterstützungsdauer (Tage)	12,6 ± 10,2
Outcome (überlebt / verstorben)	174 / 116
MAP prä Implantation (mmHg)	69,8 ± 13,1
paCO ₂ prä Implantation (mmHg)	71,6 ± 30,8
paO ₂ prä Implantation (mmHg)	67,9 ± 28,8
pH prä Implantation	7,21 ± 0,15
Hb prä Implantation (g/dl)	10,7 ± 2,5
Niedrigster Hb nach x Unterstützungstagen	5,5 ± 5,3
Thrombozyten prä Implantation (1000/μl)	185,2 ± 131,8
Quick prä Implantation (%)	69,7 ± 23,0
pTT prä Implantation (sec.)	51,8 ± 22,5
Fibrinogen prä Implantation (mg/dl)	546,9 ± 257,0
D-Dimere prä Implantation (μg/l)	10,5 ± 9,5
Norepinephrin normiert prä Implantation (mg/h)	0,47 ± 0,60
Epinephrin normiert prä Implantation (mg/h)	0,05 ± 0,16

Die Implantation der veno-venösen ECMO erfolgte entweder in externen Krankenhäusern mit anschließender Zuverlegung in das Universitätsklinikum Regensburg, oder im Klinikum selbst auf den unterschiedlichen Intensivstationen.

Die Kanülierung erfolgte stets durch einen erfahrenen Intensivmediziner in Kooperation mit der Kardiotechnik des UKR, sodass ein einheitliches Therapieregime zur Anwendung kam.

Bezüglich des Überlebens der Patienten wurde in der vorliegenden Studie die Mortalität am ECMO-System auf der Intensivstation und das Überleben bis zur Entlassung aus dem UKR betrachtet. Das Überleben bis zur Entlassung aus dem UKR lag im analysierten Patientenkollektiv bei 60%.

Ziel dieser Arbeit war es mögliche assoziierte Faktoren zu ermitteln, welche ein Risiko für eine neurologische Komplikation der Patienten bergen.

3.3 Häufigkeit der Anlagen der veno-venösen ECMO am UKR

In diese Analyse fließen alle Anlagen einer veno-venösen ECMO durch das ECMO-Team des Universitätsklinikums Regensburgs (UKR) in dem Zeitraum von 01.01.2007 bis 01.11.2015 ein, welche im Laufe der Unterstützung eine Bildgebung des Schädels mittels einer cCT erhalten haben, was für 58,6% der Patienten gilt. Eine Auflistung hiervon gibt Tabelle 3 wieder.

Tab. 3: ECMO-Anlagen und cCTs von 2007 bis 2015

	vv-ECMO	cCT (n)	cCTs in %
2007	21	10	47,6
2008	38	19	50,0
2009	46	25	54,3
2010	61	36	59,0
2011	52	33	63,4
2012	69	34	49,3
2013	55	28	50,9
2014	95	69	72,6
2015	58	36	62,1
Gesamt	495	290	58,6

3.4 Tag der cCT-Untersuchungen nach Unterstützungsbeginn

Um die zeitliche Verteilung der Durchführung der zerebralen Bildgebung mittels cCT, und somit den Zeitpunkt, an dem die zerebralen pathologischen Befunde dokumentiert wurden, zu erfassen, haben wir zeitliche Gruppen für eine bessere Vergleichbarkeit gebildet. Diese Gruppen sind: Durchführung der cCT-Untersuchung am ersten Tag nach Unterstützungsbeginn, nach 2-14 Tagen Therapie und nach mehr als 14 Tagen Therapie durch die veno-venöse ECMO. Die Ergebnisse sind in Abbildung 3 dargestellt.

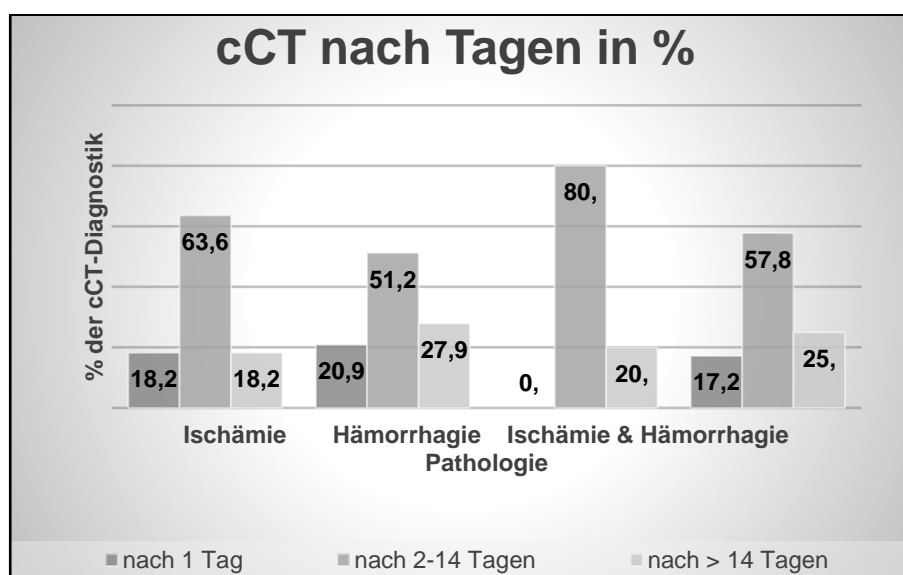


Abb. 3: Zeitliche Verteilung der cCTs nach Pathologie und Zeit

3.5 Ergebnisse der cCT-Untersuchungen

Von den 290 analysierten Patienten, die eine kraniale Bildgebung mittels eines cCTs erhielten (n=290) zeigte sich bei 226 Patienten (77,9%) keine zerebrale Pathologie.

Bei 11 Patienten (3,8%) konnte im Verlaufe der ECMO-Therapie eine Ischämie im cCT gefunden werden. Eine deutlich höhere Inzidenz konnte für zerebrale Hämorrhagien gefunden werden. Dies war bei 43 Patienten und somit in 14,8% der untersuchten Patienten der Fall.

Bei 10 Patienten (3,4%) konnte eine Koinzidenz einer zerebralen Ischämie und zerebralen Hämorrhagie im cCT nachgewiesen werden, wie in Abbildung 4 gezeigt wird.

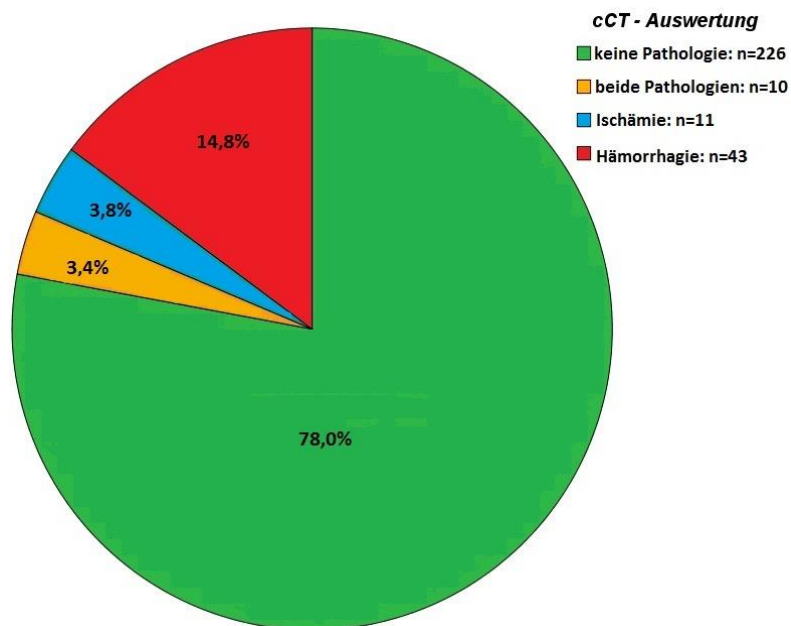


Abb. 4: Auswertung cCTs

Bezüglich der Ergebnisse, die in den folgenden Teilen genauer behandelt werden, findet sich in Tabelle 4 ein Vergleich der verschiedenen Parameter unterteilt in die Befundgruppen nach cCT.

Tab. 4: Patientencharakteristika, sowie ausgewählte Variablen vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenation nach CCT Befund.

Mittelwerte / SD	keine Pathologie (n=226)	Ischämie (n=11)	Hämorrhagie (n=53)	Pathologie (n=64)
Geschlecht (männlich/weiblich)	167 / 59	8 / 3	35 / 18	43 / 21
Alter (Jahre)	49,8 ± 15,7	52,1 ± 15,8	50,4 ± 15,7	50,4 ± 15,6
BMI (kg/m²)	29,8 ± 7,4	30,2 ± 11,0	29,0 ± 6,7	29,2 ± 7,5
Unterstützungsdauer (Tage)	13,2 ± 10,7	10,3 ± 9,7	10,2 ± 6,2	10,0 ± 7,3
Outcome (überlebt / verstorben)	140 / 86	8 / 3	26 / 27	34 / 30

MAP prä Implantation (mmHg)	69,2 ± 13,2	69,2 ± 10,8	72,4 ± 13,0	71,8 ± 12,4
paCO₂ prä Implantation (mmHg)	72,1 ± 32,2	67,4 ± 21,7	70,7 ± 25,4	70,0 ± 25,5
paO₂ prä Implantation (mmHg)	65,8 ± 24,3	72,9 ± 30,9	74,5 ± 41,0	75,5 ± 40,5
pH prä Implantation	7,21 ± 0,15	7,15 ± 0,22	7,21 ± 0,11	7,20 ± 0,16
Hb prä Implantation (g/dl)	10,8 ± 2,6	10,7 ± 2,9	10,2 ± 2,1	10,4 ± 2,4
Hb lowest nach Tagen	5,6 ± 5,5	7,9 ± 0,7	7,8 ± 0,8	5,1 ± 4,5
Thrombozyten prä Implantation (1000/μl)	198,7 ± 134,8	40,9 ± 81,7	135,7 ± 114,5	137,2 ± 108,6
Quick prä Implantation (%)	70,5 ± 22,7	68,1 ± 19,9	67,7 ± 24,7	67,0 ± 24,0
pTT prä Implantation (sec.)	50,8 ± 22,1	55,3 ± 24,6	53,2 ± 22,0	55,4 ± 23,7
Fibrinogen prä Implantation (mg/dl)	554,8 ± 256,8	509,0 ± 275,1	517,7 ± 258,8	517,7 ± 258,9
D-Dimere prä Implantation (μg/l)	10,0 ± 9,2	15,0 ± 12,5	11,0 ± 8,9	12,1 ± 10,3
Norepinephrin normiert prä Implantation (mg/h)	0,47 ± 0,64	0,51 ± 0,44	0,40 ± 0,34	0,47 ± 0,41
Epinephrin normiert prä Implantation (mg/h)	0,06 ± 0,18	0,07 ± 0,13	0,03 ± 0,10	0,04 ± 0,09

3.6 Ergebnisse bei Patienten mit zerebraler Ischämie

Es konnte bei 21 Patienten (n=21) eine zerebrale Ischämie nachgewiesen werden, was einer Inzidenz von 7,2% der untersuchten Fälle entspricht. Um mögliche Risikofaktoren zu identifizieren haben wir eine univariante Analyse durchgeführt. Die hierbei untersuchten Variablen und ihre Assoziation sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Übersicht der Variablen und Assoziationen bei Patienten mit zerebralen Ischämien

	Ischämie (events: 21)				
variable	n	Odds ratio	Lower CI	Upper CI	p value
Geschlecht männlich	290	0,95	0,35	2,54	0,916
Alter	290	1,01	0,98	1,04	0,499
pCO2_pre_Implantation	290	0,99	0,98	1,01	0,515
pCO2_post_Implantation	286	1,03	0,99	1,07	0,149
Delta_pCO2	286	1,00	0,99	1,01	0,569
Hb_pre_Implantation	287	1,00	0,84	1,19	0,990
Hb_lowest	252	0,92	0,60	1,39	0,681
Delta_Hb_post	249	1,11	0,87	1,42	0,403
Hb_lowest_nach_d	251	0,95	0,85	1,05	0,317
Unterstützungsdauer	287	0,97	0,92	1,03	0,300
FiO2_2h	241	0,22	0,02	2,60	0,228
FiO2_3d	219	0,67	0,02	27,98	0,836
Gasflow_2h	239	1,20	0,97	1,48	0,094
Gasflow_3d	218	1,09	0,89	1,35	0,409
paO2_pre	290	1,00	0,99	1,02	0,422
paO2_2h	241	1,00	0,98	1,01	0,931
Delta_paO2_2h	241	1,00	0,99	1,01	0,638
pH_pre	290	0,10	0,01	1,26	0,075
pH_2h	241	0,01	0,00	0,57	0,027
Delta_pH_2h	241	0,57	0,03	11,13	0,713
Saett_ven_2h	239	0,96	0,91	1,00	0,067
Lactat_2h	241	1,01	1,00	1,01	0,143
Nor_normiert_pre	252	0,72	0,23	2,23	0,572

Nor_normiert_2h	241	1,40	0,28	6,92	0,680
Supra_normiert_pre	250	1,60	0,14	17,99	0,703
Supra_normiert_2h	238	158,29	5,21	4813,98	0,004
MAP_pre	286	1,00	0,96	1,03	0,826
MAP_2h	161	0,98	0,94	1,02	0,321
Heparin_normiert_2h	137	0,96	0,86	1,08	0,504
Heparin_normiert_3d	149	0,90	0,81	1,00	0,050
Flow_2h	241	0,89	0,68	1,17	0,415
Flow_3d	219	0,80	0,56	1,14	0,211
Quick_pre	282	1,00	0,98	1,02	0,741
Quick_3d	219	0,99	0,97	1,02	0,638
pTT_pre	281	1,01	0,99	1,03	0,478
pTT_3d	219	0,98	0,94	1,02	0,259
Fibrinogen_pre	208	1,00	1,00	1,00	0,567
Fibrinogen_3d	214	1,00	1,00	1,00	0,081
D_Dimere_pre	203	1,05	1,00	1,10	0,064
D_Dimere_3d	212	1,00	1,00	1,00	0,030
Thrombozyten_pre	283	1,00	0,99	1,00	0,050
Thrombozyten_3d	153	1,00	0,99	1,00	0,447

3.6.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn

Die Höhe des pH-Werts zwei Stunden nach Anlage der ECMO zeigt sich statistisch signifikant (Odds Ratio 0,01, 95% Konfidenzintervall 0,00-0,57, $p=0,027$) im Hinblick auf das Auftreten einer zerebralen Ischämie im Laufe der Unterstützung durch die veno-venöse ECMO bei den Patienten, die am Universitätsklinikum Regensburg untersucht wurden. Diese Korrelation wird in Abbildung 5 gezeigt.

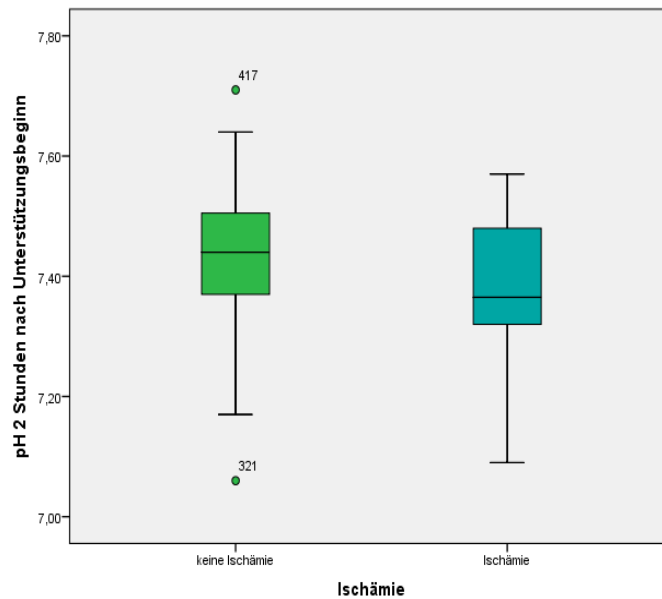


Abb. 5: pH 2 Stunden nach Therapiebeginn keine Ischämie vs. Ischämie

3.6.2 Epinephrin normiert zwei Stunden nach Therapiebeginn

Unter den untersuchten Parametern konnte für die Epinephrin-Dosis zwei Stunden nach Unterstuetzungsbeginn (Odds Ratio 158,29, 95% Konfidenzintervall 5,21-4813,98, $p=0,004$) ein signifikanter Zusammenhang mit der Entstehung zerebraler Ischämien während der Therapie durch die veno-venöse ECMO am Universitätsklinikum Regensburg gefunden werden, wie in Abbildung 6 gezeigt wird.

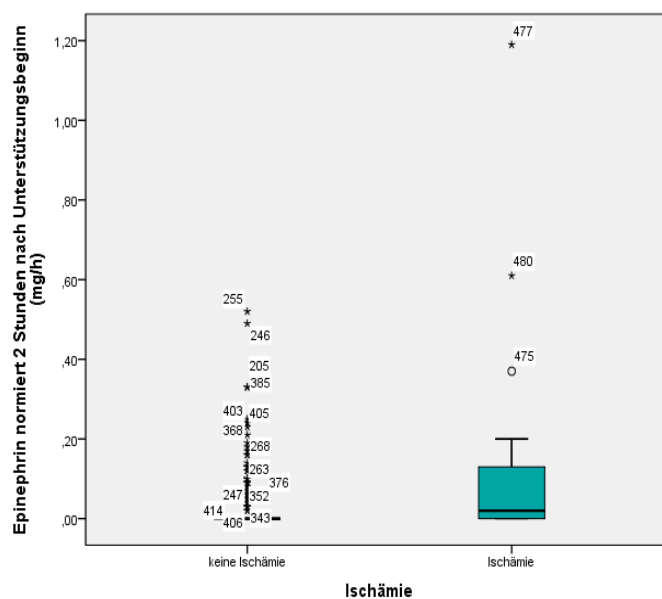


Abb. 6.: Epinephrin - Dosis keine Ischämie vs. Ischämie

3.6.3 D-Dimere drei Tage nach Therapiebeginn

Es ergab sich eine Korrelation zwischen der Höhe der D-Dimere drei Tage nach Beginn der ECMO Therapie (Odds Ratio 1,00, 95% Konfidenzintervall 1,00-1,00, $p=0,030$) und dem Auftreten einer zerebralen Ischämie, wie Abbildung 7 zeigt.

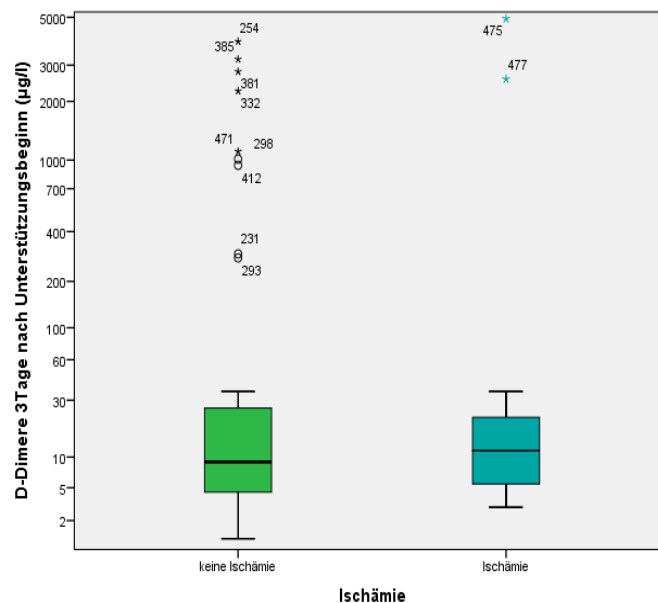


Abb. 7: D-Dimere 3 Tage nach Therapiebeginn keine Ischämie vs. Ischämie ($\mu\text{g/l}$)

3.7 Ergebnisse bei Patienten mit intrazerebraler Hämorrhagie

Bei 53 der 290 untersuchten Patienten ($n=53$) konnte während der Unterstützung durch die vv-ECMO am Universitätsklinikum Regensburg eine zerebrale Hämorrhagie im cCT nachgewiesen werden. Dies entspricht einer Inzidenz von 18,6% der untersuchten Fälle. Die untersuchten Variablen und ihre Assoziation in der hier vorliegenden univariaten Analyse im Hinblick auf Risikofaktoren im Hinblick auf das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6: Übersicht der Variablen und Assoziationen bei Patienten mit intrazerebralen Hämorrhagien

variable	Hämorrhagie (events: 53)				
	n	Odds ratio	Lower CI	Upper CI	p value
Geschlecht männlich	290	0,69	0,36	1,30	0,252

Alter	290	1,00	0,98	1,02	0,801
pCO2_pre_Implantation	290	1,00	0,99	1,01	0,812
pCO2_post_Implantation	286	1,01	0,98	1,04	0,701
Delta_pCO2	286	1,00	0,99	1,01	0,735
Hb_pre_Implantation	287	0,90	0,79	1,02	0,098
Hb_lowest	252	0,79	0,57	1,08	0,139
Delta_Hb_post	249	1,10	0,93	1,30	0,262
Hb_lowest_nach_d	251	0,98	0,92	1,05	0,625
Unterstuetzungsdauer	287	0,96	0,93	1,00	0,069
FiO2_2h	241	1,13	0,20	6,22	0,891
FiO2_3d	219	0,56	0,05	6,60	0,643
Gasflow_2h	239	1,20	1,03	1,39	0,018
Gasflow_3d	218	1,03	0,90	1,19	0,646
paO2_pre	290	1,01	1,00	1,02	0,084
paO2_2h	241	1,00	0,98	1,01	0,400
Delta_paO2_2h	241	0,99	0,99	1,00	0,101
pH_pre	290	0,92	0,13	6,50	0,933
pH_2h	241	0,02	0,00	0,37	0,010
Delta_pH_2h	241	0,10	0,01	1,33	0,081
Saett_ven_2h	239	0,97	0,94	1,01	0,120
Lactat_2h	241	1,00	1,00	1,01	0,285
Nor_normiert_pre	252	1,11	0,68	1,81	0,679
Nor_normiert_2h	241	1,82	0,61	5,45	0,282
Supra_normiert_pre	250	0,31	0,02	5,32	0,420
Supra_normiert_2h	238	10,78	0,83	139,99	0,069
MAP_pre	286	1,02	1,00	1,04	0,114

MAP_2h	161	1,00	0,97	1,03	0,864
Heparin_normiert_2h	137	0,98	0,90	1,06	0,605
Heparin_normiert_3d	149	0,96	0,90	1,03	0,240
Flow_2h	241	0,90	0,76	1,08	0,262
Flow_3d	219	0,89	0,74	1,08	0,241
Quick_pre	282	1,00	0,98	1,01	0,478
Quick_3d	219	1,01	0,99	1,03	0,219
pTT_pre	281	1,00	0,99	1,02	0,615
pTT_3d	219	0,98	0,95	1,00	0,098
Fibrinogen_pre	208	1,00	1,00	1,00	0,453
Fibrinogen_3d	214	1,00	1,00	1,00	0,140
D_Dimere_pre	203	1,01	0,97	1,04	0,731
D_Dimere_3d	212	1,00	1,00	1,00	0,245
Thrombozyten_pre	283	1,00	0,99	1,00	0,003
Thrombozyten_3d	153	0,99	0,99	1,00	0,025

3.7.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn

Unter den patientenbezogenen Verlaufsparemtern der Patienten mit intrazerebralen Hämorrhagien ist eine Signifikanz bei dem pH-Wert zwei Stunden nach Anlage der ECMO (Odds Ratio 0,02, 95% Konfidenzintervall 0,00-0,37, $p=0,010$) zu erkennen, wie in Abbildung 8 dargestellt ist.

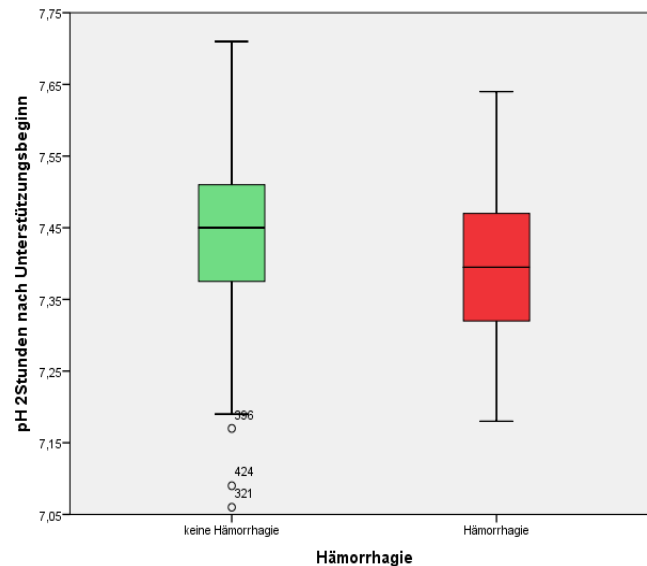


Abb. 8: pH-Wert 2 Stunden nach Therapiebeginn keine Haemorrhagie vs Haemorrhagie

3.7.2 Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn

Auch für die Höhe der Thrombozytenzahl vor Unterstuetzungsbeginn konnte eine statistische Signifikanz im Hinblick auf das Auftreten von intrazerebralen haemorrhagischen Befunden während der Therapie durch die veno-venöse ECMO ermittelt werden (Odds Ratio 1,00, 95% Konfidenzintervall 0,99-1,00, $p=0,003$). Hier fällt vor allem auf, dass die Mittelwerte in der Gruppe der Patienten, bei allerdings großer Streuung, deutlich höher liegen, als in der Gruppe der Patienten mit einer intrazerebralen Haemorrhagie. Diese Korrelation wird in Abbildung 9 gezeigt.

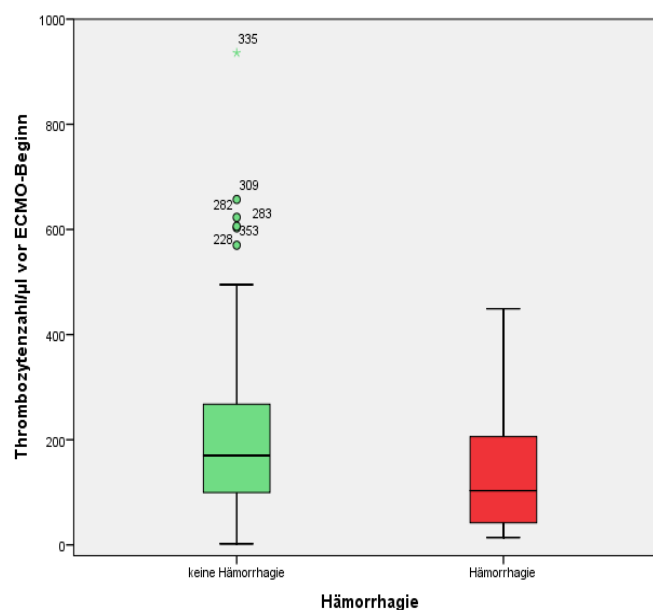


Abb. 9: Thrombozyten/µl vor Therapiebeginn keine Haemorrhagie vs. Haemorrhagie

3.7.3 Thrombozytenzahl drei Tage nach Therapiebeginn

Darüber hinaus ist die Höhe der Thrombozytenzahl drei Tage nach ECMO-Anlage (Odds Ratio 0,99, 95% Konfidenzintervall 0,99-1,00, $p=0,025$) statistisch signifikant für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung, wie Abbildung 10 zeigt.

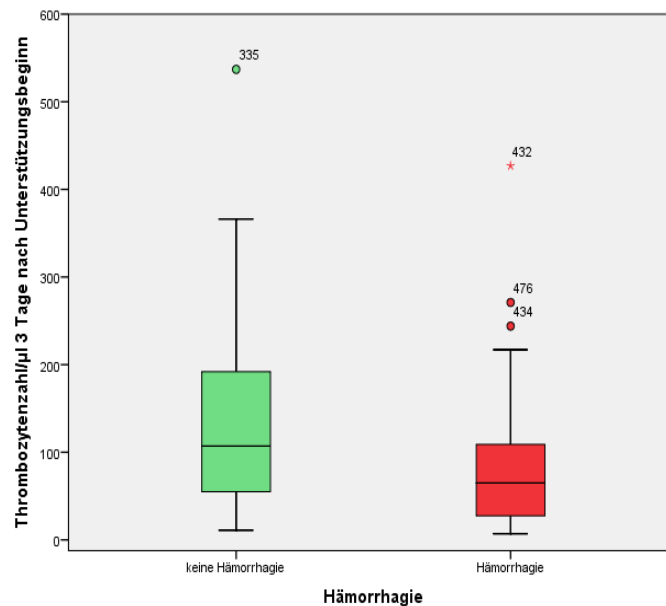


Abb. 10: Thrombozyten/µl 3 Tage nach Therapiebeginn keine Hämorrhagie vs Hämorrhagie

3.7.4 Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn

Der Gasfluss zwei Stunden nach Anlage ist signifikant im Hinblick auf das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie während der Unterstützung durch die venovenöse ECMO am Universitätsklinikum Regensburg (Odds Ratio 1,20, 95% Konfidenzintervall 1,03-1,39, $p=0,018$). Diese Korrelation ist in Abbildung 11 zu sehen.

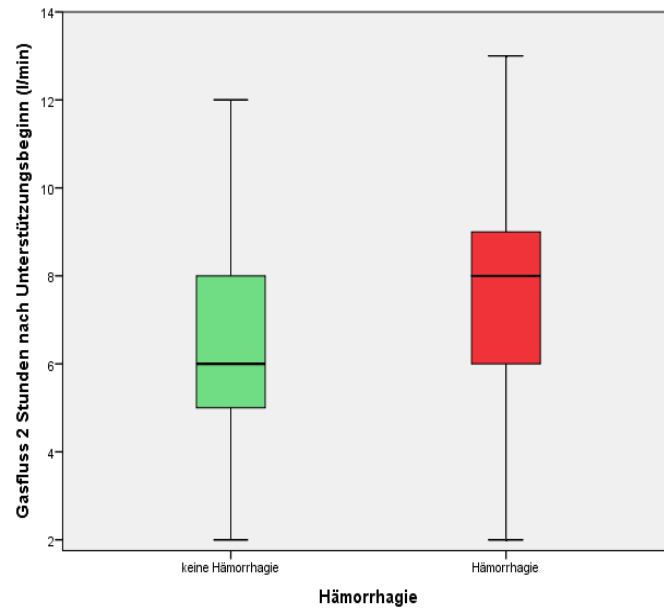


Abb. 11: Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn keine Hämorrhagie vs. Hämorrhagie

4. Diskussion

4.1 Studiendesign

In dieser retrospektiven Studie wurden alle Patienten mit einem Alter von mindestens 18 Jahren eingeschlossen, die im Zeitraum von 01.01.2007 bis 01.11.2015 am Universitätsklinikum Regensburg eine Therapie mittels veno-venöser ECMO erhalten haben und im Verlauf dieser Therapie eine zerebrale Bildgebung mittels cCT erhalten haben. Die Daten wurden aus der prospektiv angelegten ECMO Datenbank des Universitätsklinikums Regensburg ermittelt.

4.2 Patientenpopulation

Unsere Analyse ist mit 290 erwachsenen Patienten unter vv-ECMO Therapie die bisher größte Untersuchung zu zerebralen Komplikationen in einem solchen Patientenkollektiv.

In der Literaturrecherche finden sich vergleichbare Analysen mit jedoch kleineren Patientenzahlen. So haben bei Omar et al in einer vergleichbaren Studie 171 Patienten (n=171) von 2007-2014 im Tampa General Hospital eine Unterstützung durch die veno-venöse ECMO erhalten, welche dann im Hinblick auf Risikofaktoren für das Auftreten von ischämischen zerebralen Insulten während der Unterstützung durch die veno-venöse ECMO untersucht wurden (76).

Luyt et al haben in einer weiteren Analyse der Risikofaktoren bezüglich des Auftretens pathologischer zerebraler Befunde eine Studie von 2006-2012 mit 135 Patienten (n=135), die eine Unterstützung durch die vv-ECMO erhalten haben, durchgeführt (72).

Die Patientencharakteristika unseres Patientenkollektivs vor Anschluss an die vv-ECMO sind vergleichbar mit denen anderer Untersuchungen in der Literatur (72, 76).

4.3 Häufigkeit der Therapie durch eine veno-venöse ECMO am UKR

Mit regelmäßig über 50 vv-ECMO Anlagen pro Jahr gehört das UKR international zu den größten Zentren auf dem Gebiet der extrakorporalen Unterstützungsverfahren.

4.4 Zeitpunkt der cCT-Untersuchungen nach Unterstützungsbeginn

Wie in den anderen Studien, die bei der Literaturrecherche gefunden wurden, kann kein routinemäßiger Zeitpunkt für die Durchführung einer kranialen Bildgebung mittels cCT genannt werden, was durch den retrospektiven Charakter der Untersuchung und die klinische Entscheidung für die Durchführung eines cCTs begründet wird.

Eine Unterteilung in verschiedene Zeiträume, wie wir es in dieser Analyse gemacht haben findet sich jedoch indirekt in den Schlussfolgerungen anderer Arbeiten. So beschreiben zum Beispiel Luyt et al im Rahmen ihrer Analyse bezüglich der Inzidenz und Risikofaktoren von intrazerebralen Schädigungen im Zusammenhang mit der Unterstützung durch eine veno-venöse ECMO an 135 Patienten (n=135), dass die pathologischen zerebralen Befunde schon bald nach Unterstützungsbeginn auftreten, ohne den Zeitpunkt jedoch genauer zu beschreiben (72).

4.5 Ergebnisse der cCT-Untersuchungen

Die Ergebnisse der cCT-Untersuchungen wurden an Hand der radiologischen Befunde retrospektiv analysiert und unterteilt in Patienten mit einer zerebralen Ischämie oder einer intrazerebralen Hämorrhagie.

4.6 Patienten mit zerebraler Ischämie

In der hier untersuchten Studie zeigte sich bei 21 von 290 untersuchten Patienten (n=290) eine Ischämie nach Insertion der ECMO, was einer Inzidenz von 7,2% aller Patienten nach Beginn der Therapie durch die veno-venöse ECMO entspricht.

Dieses Ergebnis entspricht den Ergebnissen anderen Untersuchungen, wenn auch der prozentuale Anteil der Patienten, welche während der Unterstützung an der veno-venösen ECMO am Universitätsklinikum Regensburg eine zerebrale Ischämie erlitten haben insgesamt leicht höher als in anderen Untersuchungen liegt. So ergab eine Untersuchung von Nasr und Rabinstein des landesweiten ECMO-Registers in den USA von 2001-2011, bei der 23.951 Patienten (n=23.951) erfasst wurden, die allerdings auch Patienten, die eine veno-arterielle ECMO erhalten haben mit erfasste, eine Inzidenz von 4,1% (71). Da es sich bei dieser Untersuchung um die

Auswertung eines Registers handelt, in welches keine genaueren Spezifikationen eingegeben werden, ist ein nicht unerheblicher Bias zu erwarten, zumal hier keine Differenzierung zwischen vv- oder va-ECMO Patienten erfolgte. In einer Untersuchung von Omar et al zeigte sich eine Prävalenz von 5,8% für zerebrale Ischämien bei Patienten mit einer vv-ECMO (76), wohingegen Luyt et al in ihrer Analyse von 135 Patienten (n=135) in 2% der Fälle eine zerebrale Ischämie finden konnten (72). Im Unterschied zu unserer Untersuchung wurden hier jedoch Patienten mit auffälliger Neurologie untersucht, was eine niedrigere Prävalenz erklären kann, da klinisch stumme Ischämien nicht erfasst werden.

4.6.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn

Der pH-Wert zwei Stunden nach Implantation der ECMO ist bei den Patienten, die im Verlauf der ECMO-Unterstützung eine zerebrale Ischämie erhalten haben mit einem Mittelwert von 7,37 (SD= 0,12, 95% Konfidenzintervall 0,00-0,57, p=0,027) statistisch signifikant niedriger, als bei Patienten ohne zerebrale Pathologien mit einem Mittelwert von 7,43 (SD= 0,10).

Pathophysiologisch ist bekannt, dass ein niedriger pH-Wert mit einem hohen paCO_2 , und dieser wiederum mit einer Vasodilatation der Gefäße im Gehirn vergesellschaftet, und umgekehrt ein hoher pH-Wert mit einem niedrigen paCO_2 , und dieser folglich mit einer Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße assoziiert ist (65). In Hinblick auf die vorliegende Untersuchung ist dieser Zusammenhang wichtig, da durch die veno-venöse ECMO eine Elimination von CO_2 aus dem Blut erfolgt. Außerdem kann eine schnelle Vasokonstriktion bei initial erhöhten paCO_2 -Werten möglicherweise für eine zerebrale Ischämie verantwortlich sein. Geregelt wird diese Elimination von CO_2 aus dem Blut während der Therapie durch die vv-ECMO über den Gasfluss. Je höher der Gasfluss ist, desto schneller gelingt auch die Elimination von CO_2 aus dem Blut (40, 65, 70). Neben dem CO_2 -Bikarbonat-Puffer-System, das ca. 80% der gesamten Pufferkapazität darstellt, spielt die Nierenfunktion eine wichtige Rolle zur Aufrechterhaltung des Säure-Basen-Haushaltes (31). In der hier vorliegenden Arbeit wurde die Nierenfunktion der Patienten nicht berücksichtigt.

Es ist davon auszugehen, dass auf Grund eines niedrigeren pH-Wertes vor Therapiebeginn, oder nach zwei Stunden Therapie durch die vv-ECMO ein höherer Gasfluss durch das System verwendet werden musste, für den Fall, dass es sich um

eine respiratorische Azidose handelte. Ein zu schneller, bzw. zu hoher initialer Gasfluss in der Anfangsphase wäre physiologisch ein Erklärungsansatz für die Entstehung von zerebralen pathologischen Befunden. In unserer Analyse zeigt sich, dass ein niedriger pH-Wert zwei Stunden nach ECMO Anlage mit einer höheren Rate an zerebralen Ischämien vergesellschaftet ist, ein hoher initialer Gasfluss wiederum in der Anfangsphase nicht als Ursache für zerebrale Ischämien verantwortlich zu sein scheint. Auf Grund der Resultate dieser Studie sollten weitere Untersuchungen folgen, die den Gasfluss, den pH-Wert oder auch der Einsatz von alkalisierenden Medikamenten, wie zum Beispiel Natriumbicarbonat im Fall einer metabolischen Ursache genauer untersuchen.

4.6.2 Epinephrin normiert zwei Stunden nach Therapiebeginn

Der Einfluss der Katecholamine im Hinblick auf die Entstehung von zerebralen Ischämien oder Hämorrhagien nach Beginn der Unterstützung mittels veno-venöser ECMO zeigt sich in der Gruppe der Patienten, welche eine zerebrale Ischämie erlitten haben als statistisch signifikant, in diesem Fall für Epinephrin mit einem Mittelwert von 0,1544mg/h (SD= 0,30, Odds Ratio 158,29; 95% Konfidenzintervall 5,21-4813,98; $p=0,004$) im Vergleich zu einem mittleren Bedarf von 0,0294mg/h (SD= 0,07) in der Gruppe der Vergleichsgruppe der Patienten ohne ischämisches Ereignis.

Dies bedeutet, dass in der Gruppe der Patienten, welche eine zerebrale Ischämie erlitten haben, die Unterstützung durch Epinephrin höher lag, als in der Gruppe der Patienten ohne ischämisches Ereignis, im Mittel mehr als fünfmal so hoch. Betrachtet man die physiologische Wirkung von Katecholaminen, hier im Speziellen von Epinephrin, so wirkt dieses über β_1 und β_2 -Rezeptoren vor allem kardial positiv inotrop, chronotrop und dromotrop. Über die β_2 -Rezeptoren kommt es zu einer Vasodilatation der pulmonalen Gefäße. Im Bereich der zerebralen Gefäße wirkt Epinephrin vor allem vasokonstriktorisch. Bedenkt man nun den zerebralen Effekt der veno-venösen ECMO einer Vasokonstriktion durch die Elimination von Kohlendioxid aus dem Organismus, so verstärken hier zwei unterschiedliche Mechanismen die zerebrale Vasokonstriktion. Dies könnte der physiologische Erklärungsansatz für das beobachtete Phänomen sein. Eine Dosis von Epinephrin, die doppelt so hoch ist, kann schließlich auch verstärkt zu einer zerebralen

Vasokonstriktion mit der Folge eines zerebralen ischämischen Ereignisses führen. Auffällig ist, dass das ebenfalls untersuchte Norepinephrin, als weiteres Medikament aus der Gruppe der Katecholamine, im Vergleich dazu statistisch nicht signifikant im Hinblick auf das Auftreten von pathologischen zerebralen Befunden ist.

Bei der Literaturrecherche kann eine Untersuchung von Lorusso et al gefunden werden, die den Gebrauch von positiv inotropen Substanzen im Allgemeinen als positiv prädiktiven Wert für die Entstehung von neurologischen Symptomen, darunter auch zerebralen Ischämien, beschreibt. Hier wurden die Daten von 4.522 adulten Patienten (n=4.522) während einer Therapie durch die ECMO im Zeitraum von 1992 bis 2013 in den 230 Zentren, die ihre Daten an die ELSO übermitteln ausgewertet (79). Dies bestätigt unser Ergebnis bezüglich der Verwendung von Epinephrin aus der Gruppe der Katecholamine.

4.6.3 D-Dimere drei Tage nach Therapiebeginn

Die Höhe der D-Dimere nach drei Tagen Therapie durch die vv-ECMO ist statistisch signifikant für das Auftreten von ischämischen intrazerebralen Befunden. In der Gruppe der Patienten, die keine zerebrale Ischämie erlitten haben, betragen sie im Mittel $93\mu\text{g/dl}$ (SD= 451), verglichen mit $480\mu\text{g/dl}$ (SD= 1347; 95% Konfidenzintervall 1,00-1,00, $p=0,030$) in der Gruppe der Patienten mit einer zerebralen Ischämie.

Ebenso zeigt sich die Höhe der D-Dimere als Ausgangswert vor Implantation statistisch grenzwertig signifikant im Hinblick auf das Auftreten von ischämischen zerebralen Befunden ($p=0,064$). In der Gruppe der Patienten mit einer Ischämie betrug die Höhe der D-Dimere vor Therapiebeginn im Mittel $15,00\text{mg/l FEU}$ (SD= 12,45; 95% Konfidenzintervall 1,00-1,10), wohingegen die D-Dimere in der Vergleichsgruppe bei $10,15\text{mg/l FEU}$ (SD= 9,17) lagen.

Bei einem Normbereich der D-Dimere von $50-190\mu\text{g/dl}$ (62) sind die Mittelwerte drei Tage nach Unterstützungsbeginn bei den Patienten, die während der Unterstützung durch die veno-venöse ECMO eine zerebrale Ischämie entwickelt haben deutlich erhöht. Vergleicht man die Höhe der D-Dimere vor und nach Implantation der vv-ECMO, so kann man zwei Beobachtungen machen. Zum einen sind die D-Dimere in beiden Patientengruppen nach Anlage der ECMO deutlich erhöht. Physiologisch ist dies dadurch erklärbar, dass nach Anlage der ECMO trotz der Verwendung von Heparin die Gerinnungsprozesse nicht vollständig unterdrückt werden können. Dies

bestätigt auch eine Studie von Hundalani et al mit 29 neonatalen Patienten. Jedoch waren die D-Dimere in dieser Untersuchung niedriger, als in unserer Studie. Hier verdoppelte sich die Höhe der D-Dimere von Tag eins der Unterstützung im Vergleich zu Tag fünf von 1,5 auf 3,0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (61). Die Höhe der D-Dimere stellte in anderen Studien von Lubnow et al, sowie von Dornia et al ein Indiz für einen Oxygenator-Wechsel bei Blutgerinnseln im Oxygenator dar (52, 58). Bezüglich der Fragestellung der hier vorliegenden Arbeit finden sich aktuell keine weiteren Arbeiten. In der hier vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass bei den Patienten ohne zerebrale Schädigung der Anstieg von 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ vor Anlage der ECMO auf 103 $\mu\text{g}/\text{dl}$ drei Tage nach Unterstützungsbeginn einen Anstieg in etwa um den Faktor zehn bedeutet, im Vergleich zu einem Faktor 15 in der Gruppe der Patienten mit einer zerebralen Ischämie mit 12 $\mu\text{g}/\text{dl}$ vor Unterstützungsbeginn und 183 $\mu\text{g}/\text{dl}$ nach drei Therapietagen. Dieses Ergebnis wäre physiologisch mit einer begonnenen Fibrinolyse nach Bildung eines zerebralen Thrombus im Sinne einer zerebralen Ischämie erklärbar, möglicherweise spiegeln die deutlich erhöhten Werte auch multiple Ereignisse im ECMO-Kreislauf, wie auch im Patienten wieder.

4.6.4 Unterschiedliche Ergebnisse zu anderen Untersuchungen

In diesem Kapitel werden nur die Variablen erwähnt, welche im Rahmen unserer Analyse im Gegensatz zu anderen Untersuchungen in den Literaturdatenbanken nicht statistisch signifikant waren.

Die Höhe des pH-Wertes vor Implantation der ECMO ist in der Gruppe der Patienten, die eine zerebrale Ischämie erlitten haben statistisch grenzwertig signifikant ($p=0,075$). Im Mittel lag der pH-Wert vor Therapiebeginn bei den Patienten mit einer zerebralen Ischämie bei 7,15 (SD= 0,22; 95% Konfidenzintervall 0,01-1,26), in der Gruppe der Patienten, die keine zerebrale Ischämie entwickelten hingegen bei 7,21 (SD= 0,15).

Bezüglich der physiologischen Zusammenhänge verweisen wir hier auf die Ausführungen in den vorangegangenen Kapiteln. In den Literaturdatenbanken findet man eine Untersuchung von Patienten am Universitätsklinikum in Ullevaal, wo 31 Patienten ($n=31$) zwischen 1998 bis 2008 eine Therapie durch eine vv-ECMO erhielten. Hier wurde das Überleben der Patienten als Endpunkt der Studie gesetzt. Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, dass ein niedriger pH-Wert vor Beginn

der ECMO-Therapie mit einem schlechteren Outcome einhergeht. Allerdings sollte erwähnt werden, dass in dieser Untersuchung die Patienten in beiden Gruppen, denen, die überlebt haben, und denen, die verstorben sind, die pH-Werte vor Unterstützungsbeginn deutlich niedriger waren, als in der hier vorliegenden Untersuchung. So lagen in dieser Untersuchung von Abbas in Norwegen der pH-Wert in der Gruppe der Patienten, die nach Unterstützungsbeginn durch die ECMO überlebt haben vor Unterstützungsbeginn bei 7,16 im Mittel und einem niedrigsten pH-Wert von 7,10 und einem höchsten von 7,35. In der Gruppe der Patienten hingegen, die verstorben sind, betrug der pH-Wert vor Beginn der Unterstützung durch die ECMO in dieser Gruppe im Mittel nur 7,06, bei einem Minimum von 6,90 und einem maximalen pH-Wert von 7,28 (75). In einer weiteren Untersuchung von Combes, in der die Daten von 1.473 Patienten ($n=1.473$), die eine vv-ECMO erhalten haben, und in der ELSO-Datenbank ausgewertet wurden, zeigte sich ein pH-Wert von weniger als 7,18 vor Therapiebeginn als Risikofaktor für das Versterben der Patienten im weiteren Verlauf (45, 74). Auch hier ist festzuhalten, dass der pH-Wert in unserer Untersuchung in beiden Gruppen, also sowohl den Patienten ohne, oder mit einer zerebralen Ischämie höher, also näher am Normbereich lag, als der pH-Wert der Patienten in der Untersuchung von Combes. Eine weitere Untersuchung von Lazar et al an 1.569 Neugeborenen ($n=1.569$) kann diese Ergebnisse für erwachsene Patienten ebenfalls bestätigen. Hier war ein pH-Wert von weniger als 7,20 vor Unterstützungsbeginn ein ebenfalls statistisch signifikanter Parameter ($p=0,02$) für das Versterben der Patienten im Laufe der Unterstützung durch die ECMO, ohne, dass eine Differenzierung der Todesursache erfolgt wäre (73). Eine Untersuchung von Mielck et al an 255 Patienten ($n=255$) führt den pH-Wert vor Unterstützungsbeginn ebenfalls als statistisch prognostische entscheidenden Parameter im Hinblick auf das Überleben der Patienten während einer vv-ECMO-Therapie an. Hier wurde ein pH-Wert von niedriger als 7,10 vor Unterstützungsbeginn als Cut-Off-Wert bezüglich der Prognose hinsichtlich des Überlebens festgestellt (9).

Der Fibrinogen-Spiegel drei Tage nach Unterstützungsbeginn ist im Hinblick auf das Auftreten einer zerebralen Ischämie statistisch grenzwertig signifikant ($p=0,081$). In der Gruppe der Patienten ohne zerebrale Ischämie betrug der Fibrinogengehalt im Mittel 506,03mg/dl (SD= 233,44), bei den Patienten mit einer Ischämie jedoch 803,25mg/dl (SD= 1107,33; Konfidenzintervall 1,00-1,00). Im Rahmen der

Literaturrecherche finden sich Studien, welche die Rolle des Fibrinogens im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Strokes untersucht haben. Hierbei zeigt sich in einer Untersuchung von Peshkova et al, dass das Fibrinogen in vitro bei den Thromben von 85 Patienten (n=85), die einen Stroke erlitten haben, erhöht war (64). Jedoch muss im Zusammenhang mit unserer Fragestellung bedacht werden, dass der Einsatz von Heparin den Fibrinogen-Spiegel erhöht, was, wie schon beschrieben bei der Unterstützung mittels vv-ECMO-Systemen eine wichtige anti-thrombotische Maßnahme darstellt. Auch die Rolle als Akutes-Phase-Protein macht bei in unserer Studie selbst in der Kontrollgruppe erhöhten Fibrinogen-Werten eine präzise Aussage bezüglich der Rolle des Fibrinogens sehr schwierig, da die Vorerkrankungen keinen Eingang in diese Analyse gefunden haben.

Der Lactat-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn ($p=0,143$) ist in unserer Untersuchung nicht signifikant. Im Vergleich hierzu findet sich eine Analyse von Omar et al, die in ihrer Untersuchung von 171 Patienten (n=171) nach prädiktiven Faktoren für das Auftreten von zerebralen Ischämien während der Therapie durch eine ECMO, sei es veno-arteriell oder veno-venös, gesucht haben. In dieser Studie wurde das Lactat vor Unterstützungsbeginn als statistisch signifikant für das Auftreten von zerebralen Ischämien beschrieben, sobald es höher als 10 mmol/l lag (76).

In der hier vorliegenden Analyse ergibt sich für die Höhe des normierten Heparins drei Tage nach Anlage der veno-venösen eine statistische Tendenz ($p=0,050$) im Hinblick auf das Auftreten von zerebralen ischämischen Befunden. In der Gruppe der Patienten, die eine zerebrale Ischämie während der Unterstützung durch die veno-venöse ECMO erhalten haben wurde fast ein Viertel weniger Heparin verwendet.

Physiologisch ist dieses Resultat durchaus plausibel, wenn man die Funktion von Heparin beleuchtet. So sorgt Heparin für eine Antikoagulation, die gerade bei der Unterstützung durch Katheter mit ihrer besonders hohen Neigung zur Aktivierung der Gerinnung notwendig ist. Jedoch kann nicht unerwähnt bleiben, dass die Heparinisierung, bzw. deren Dosierung, wie bereits oben erwähnt über die aPTT gemessen und gesteuert wird. Für diese jedoch ergeben sich aus der hier vorliegenden Untersuchung keine statistisch signifikanten Resultate. In einer Untersuchung von Lim et al, in welcher Heparin mit Nafamostat verglichen wurde, zeigte sich, dass unabhängig von der verwendeten Substanz ein höheres Alter der Patienten einen Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien darstellt

(Hazard ratio 1,0, 95% Konfidenzintervall 1,01-1,11, $p=0,03$) (51). Bezüglich der Studiendesigns dieser und der hier vorliegenden Arbeit muss bedacht werden, dass Lim et al in ihrer Untersuchung Patienten analysierten, welche im Gegensatz zu der hier vorliegenden Untersuchung eine Therapie durch eine veno-arterielle ECMO erhalten haben, womit letztlich keine finale Vergleichbarkeit gegeben ist.

4.7 Patienten mit intrazerebraler Hämorrhagie

Bei 53 der 290 untersuchten Patienten ($n=290$) fand sich nach Anlage der ECMO eine zerebrale Hämorrhagie, entsprechend einer Inzidenz von 18,6%. Dieses Ergebnis entspricht denen weiterer Untersuchungen, bei denen in 3,6% bis 31% der untersuchten Fälle eine intrazerebrale Hämorrhagie aufgetreten war (49, 50, 71, 72). Somit liegt die Inzidenz an intrazerebralen hämorrhagischen Ereignissen während der Therapie durch die veno-venöse ECMO zwischen den Extremwerten vergleichbarer Untersuchungen.

4.7.1 pH-Wert zwei Stunden nach Therapiebeginn

Wie in der Gruppe der Patienten, die im Laufe der Therapie am UKR eine zerebrale Ischämie erlitten haben, ist auch in der Gruppe der Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie der pH-Wert zwei Stunden nach Unterstützungsbeginn statistisch signifikant ($p=0,010$). Hier lag der pH-Wert nach zwei Stunden Therapie bei den Patienten, die keine intrazerebrale Hämorrhagie entwickelt haben im Mittel bei 7,44 ($SD= 0,10$), in der Gruppe der Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie hingegen bei 7,39 ($SD= 0,10$; 95% Konfidenzintervall 0,00-0,37).

Ein niedrigerer pH-Wert zu Beginn einer vv-ECMO-Therapie scheint eine Assoziation mit dem Auftreten intrazerebraler Hämorrhagie zu haben. Allerdings fällt auf, dass sowohl in der Gruppe der Patienten, die keine intrazerebrale Pathologie erlitten haben, als auch in der Gruppe der Patienten, die eine intrazerebrale Hämorrhagie erlitten haben, die Mittelwerte des arteriellen pH-Wertes jeweils im Normbereich, also zwischen einem pH-Wert von 7,35-7,45, lagen (59, 60, 66).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung weisen jedoch darauf hin, dass die Höhe des $paCO_2$ nach zwei Stunden Therapie per se kein statistisch signifikanter Parameter im Hinblick auf das Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien ist, was auch den

Ergebnissen der bisher vorliegenden Analysen in den Literaturdatenbanken entspricht.

4.7.2 Thrombozytenzahl vor Therapiebeginn

Für die Thrombozytenzahlen vor Therapiebeginn konnte eine statistische Signifikanz im Hinblick auf das Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien ermittelt werden ($p=0,002$). Bei Patienten ohne hämorrhagisches Ereignis lagen sie im Mittel bei 196,36/nl (SD= 133,10), bei Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie hingegen bei 135,65/nl (SD= 114,50; 95% Konfidenzintervall 0,99-1,00), bei einem Referenzbereich von 150-450/nl (70). Wie bereits zuvor erläutert sind die Thrombozyten im menschlichen Blut zusammen mit den Gerinnungsfaktoren für die Blutgerinnung verantwortlich. Kalbhenn et al berichten von 19 Patienten ($n=19$), bei denen sich in 88% der Fälle nach Beginn der ECMO Unterstützung eine Thrombozytopenie zeigte. Von diesen Patienten wiederum erlitten sechs im Verlauf eine intrazerebrale Hämorrhagie (49). In einer weiteren Studie von Kasirajan et al an 74 Patienten ($n=74$) zeigte sich während der ECMO-Therapie bei 14 Patienten, entsprechend 18,9% der Fälle, eine intrazerebrale Hämorrhagie. Hier zeigte sich eine Thrombozytopenie ebenfalls als statistisch signifikanter Parameter ($p=0,007$) für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie (33). Jedoch muss angemerkt werden, dass in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv eine Thrombozytopenie bereits vor Beginn der Therapie durch die veno-venöse ECMO als statistisch signifikant im Hinblick auf das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie im Laufe der Unterstützung ist, wohingegen in den anderen Arbeiten das Auftreten einer Thrombozytopenie unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens als statistisch signifikant für intrazerebralen Hämorrhagien genannt wird. Auch liegt die Thrombozytenzahl nicht derart niedrig, dass spontane hämorrhagische Ereignisse entstehen, nämlich deutlich über 30.000 Thrombozyten/ μ l. Gemäß einer Einteilung der Thrombozytopenie nach Schweregraden lag in der Gruppe der Patienten, welche während der Unterstützung durch eine veno-venöse ECMO am UKR eine intrazerebrale Hämorrhagie erlitten haben, eine lediglich milde Thrombozytopenie vor, welche in der Regel asymptomatisch verlaufen, außer bei extensiven Traumata oder nach großen Operationen (70). Dieser Aspekt könnte auf Grund der unterschiedlichen Indikationen, welche zu der Anlage einer vv-ECMO geführt haben,

durchaus eine Erklärung für das Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien im Zusammenhang mit der Unterstützung durch eine veno-venöse ECMO sein.

4.7.3 Thrombozytenzahl drei Tage nach Therapiebeginn

Bei Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie konnte für die Höhe der Thrombozytenzahlen nach drei Therapietagen eine statistische Signifikanz nachgewiesen werden ($p=0,025$). In der Gruppe ohne Hämorrhagie lag sie im Mittel bei $137.200/\mu\text{l}$ ($SD=100,82$), verglichen mit $91.310/\mu\text{l}$ ($SD= 91,65$; 95% Konfidenzintervall 0,99-1,00) bei den Patienten mit einem intrazerebralen hämorrhagischen Insult. Dies entspricht den Empfehlungen, dass im Rahmen einer Unterstützung durch die veno-venöse ECMO niedrigere Thrombozytenzahlen von mehr als 90.000 Thrombozyten/ μl akzeptiert und angestrebt werden (18).

Auch in der bereits erwähnten Literatur wurde ein Zusammenhang zwischen einer Thrombozytopenie und dem Auftreten von zerebralen Blutungen hergestellt (33, 49). Zudem gibt es Untersuchungen die neben der Thrombozytenzahl auch deren Funktion als relevanten Parameter erachten, welche in unserem Kollektiv jedoch nicht untersucht wurde.

4.7.4 Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn

Wie in der Gruppe der Patienten mit zerebraler Ischämie zeigt sich auch in der Gruppe der Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie der Gasfluss zwei Stunden nach Implantation des Systems statistisch auffällig ($p=0,018$). In der Gruppe der Patienten ohne Hämorrhagie betrug dieser im Mittel $6,41$ l/min ($SD= 2,18$), verglichen mit einem höheren Gasfluss von $7,33$ l/min bei den Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie ($SD= 2,56$; 95% Konfidenzintervall 1,03-1,39). Die physiologischen Zusammenhänge und vergleichbare Analysen wurden bereits in den entsprechenden Kapiteln erwähnt, so dass an dieser Stelle darauf verwiesen wird.

4.7.5 Unterschiedliche Ergebnisse zu anderen Untersuchungen

Im folgenden Abschnitt werden nur die Variablen aufgeführt, für die in unserer Analyse keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte, jedoch in anderen Arbeiten schon.

Der Bedarf an normiertem Epinephrin nach zwei Stunden ist statistisch grenzwertig signifikant ($p=0,069$) für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie und lag im Mittel bei 0,07 mg/h (SD= 0,22; 95% Konfidenzintervall 0,83-139,99), verglichen mit 0,03 mg/h (SD= 0,08) in der Gruppe der Patienten, welche keine Hämorrhagie entwickelt haben, so dass der Bedarf an normiertem Epinephrin ca. doppelt so hoch lag, als bei den Patienten, die keinen intrazerebralen pathologischen Befund erlitten haben.

In der Literatur findet man die bei den Patienten mit ischämischen Insulten zitierte Untersuchung von Lorusso et al, welche zeigte, dass die Verwendung von positiv inotropen Substanzen mit dem Auftreten von neurologischen Symptomen, darunter auch zerebralen Hämorrhagien assoziiert war (79). Dieses Ergebnis wird durch unsere Untersuchung bestätigt, hier für Epinephrin, zumal in unserer Untersuchung die Applikation von Katecholaminen nicht nur bezüglich intrazerebraler Hämorrhagien einen Risikofaktor darzustellen scheint, sondern auch für zerebrale Ischämien.

Die partielle Thromboplastinzeit (pTT) nach drei Tagen Therapie ist ein statistisch grenzwertig signifikanter Parameter für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie ($p=0,098$). Bei Patienten ohne intrazerebrale Hämorrhagie lag sie im Mittel bei 53,60 sec. (SD= 14,96), verglichen mit 49,29 sec. (SD= 15,43; 95% Konfidenzintervall 0,95-1,00) bei den Patienten mit einer intrazerebralen Hämorrhagie.

Es zeigt sich, dass in unserer Untersuchung eine niedrigere partielle Thromboplastinzeit pTT sowohl im Mittel, als auch in den Extremwerten bei nahezu identischer Standardabweichung in beiden Gruppen, nämlich je ca. 15 sec., einen statistisch grenzwertig signifikanten Parameter für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie nach Unterstützungsbeginn durch die veno-venöse ECMO darstellt. In der Literatur findet sich eine Untersuchung von Krueger et al an 61 Patienten ($n=61$) am Universitätsklinikum Freiburg, in welcher die Patienten an der vv-ECMO eine prophylaktische Dosis niedermolekularer Heparine, hier Enoxaparin erhielten. Hier

entwickelten vier Patienten eine zerebrale Ischämie, hingegen keiner eine intrazerebrale Hämorrhagie (22). Auch hier fanden die Vorerkrankungen der Patienten keinen Eingang in die Analyse, jedoch kann festgehalten werden, dass in dieser allerdings kleinen Studie die Inzidenz von intrazerebralen Hämorrhagien mit 0% im Vergleich zu unseren Ergebnissen, mit 18,6% deutlich niedriger lag. Insofern sollten weitere Untersuchungen bezüglich der Heparinisierung in prophylaktischer Dosis und möglichen Alternativen folgen, da die Ergebnisse dieser Studie erfolgsversprechend im Hinblick auf eine mögliche Reduktion von intrazerebralen Hämorrhagien in Zusammenhang mit der Therapie durch eine veno-venöse ECMO zu sein scheinen.

Die Unterstützungsdauer ist in der Gruppe der Patienten, die eine intrazerebrale Hämorrhagie erlitten haben, statistisch grenzwertig signifikant ($p=0,069$) und lag bei den Patienten ohne zerebralen Befund im Mittel bei 13,06 Tagen ($SD= 10,76$), bei den Patienten mit einer Hämorrhagie hingegen 10,18 Tagen ($SD= 6,20$; 95% Konfidenzintervall 0,93-1,00). Somit fällt auf, dass Patienten mit einer kürzeren Unterstützungsdauer mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie assoziiert sind. In einer Untersuchung von Dalton et al bei Patienten, jünger als 19 Jahre, zeigte sich, dass mit steigender Unterstützungsdauer das Risiko für das Auftreten einer intrazerebralen Hämorrhagie zunahm (35). In einer weiteren Untersuchung von 154 Patienten ($n=154$) durch Omar et al, in der 7,8% der Patienten im Verlauf der Unterstützung eine zerebrale Hämorrhagie erlitten, zeigte sich, dass eine längere Unterstützungsdauer von 10,3 vs. 5,3 Tagen statistisch signifikant ($p=0,029$) mit einer höheren Inzidenz an intrazerebralen Hämorrhagien vergesellschaftet war (50). Bei der Suche nach einer Erklärung für die gegensätzlichen Ergebnisse in der hier untersuchten Studie sollte berücksichtigt werden, dass die Vorerkrankungen der Patienten nicht berücksichtigt wurden. Die Einschlusskriterien könnten hier möglicherweise eine entscheidende Rolle spielen. Auffällig ist jedoch trotz des konträren Ergebnisses zu der Untersuchung von Omar et al, dass die intrazerebralen Hämorrhagien in beiden Untersuchungen im Mittel nach ca. 10 Tagen Unterstützung am System aufgetreten sind. Zum aktuellen Zeitpunkt kann man jedoch aus den wenigen Untersuchungen, die gefunden werden können, ableiten, dass die Länge der Unterstützungsdauer per se nicht ausschlaggebend für das Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien im Zusammenhang mit einer Therapie durch eine veno-venöse ECMO ist. Jedoch muss

erwähnt werden, dass schwere zerebrale Schäden durchaus einen Einfluss auf eine Terminierung der Therapie haben.

In der hier durchgeführten Analyse konnte weder für den mittleren arteriellen Blutdruck MAP vor Unterstützungsbeginn ($p=0,114$), noch für den MAP nach zwei Stunden Therapie durch die vv-ECMO ($p=0,864$) eine statistische Signifikanz für das Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien nachgewiesen werden. Aktuell findet sich eine Analyse von Larsson et al in der eine positive Wirkung der va-ECMO durch einen Anstieg des arteriellen mittleren Blutdrucks ($p<0,01$) gemeinsam mit einer Reduktion des zentralen Venendrucks ZVD als möglicher protektiver Faktor im Hinblick auf venöse Blutungen gesehen wird (32). Des Weiteren kann eine Analyse von Doymaz et al von neonatalen Patienten mit persistierender pulmonaler Hypertonie gefunden werden, in der ein erhöhter MAP statistisch signifikant ($p=0,006$) mit dem Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien während einer Unterstützung durch die extrakorporale Membranoxygenierung assoziiert war (17).

Bezüglich des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks im Blut $paCO_2$ vor Unterstützungsbeginn ($p=0,812$), und nach zwei Stunden Therapie ($p=0,701$), bzw. die Differenz beider ($p=0,735$) konnte keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu findet man eine Untersuchung von Luyt et al, in welcher 135 Patienten ($n=135$), die eine Therapie durch eine veno-venöse ECMO erhalten haben und den $paCO_2$ als statistisch signifikanten Parameter im Hinblick auf die Entstehung von intrazerebralen Hämorrhagien beschreibt, wobei die Rolle des $paCO_2$ hier vor allem in einer schnellen Elimination des CO_2 nach Beginn der Therapie durch das veno-venöse ECMO-System beschrieben wurde (72). Diese Beobachtung entspricht den Ergebnissen einer Untersuchung von Bembea et al (12), welche an 201 ($n=201$) pädiatrischen Patienten durchgeführt wurde, die von 2002-2010 eine Therapie durch die veno-venöse ECMO erhalten haben. Hier zeigte sich, dass ein Abfall des $paCO_2$ von ≥ 25 mmHg nach Therapiebeginn mit einer erhöhten Mortalität signifikant vergesellschaftet ist (Odds Ratio, 2.21; 95%-Konfidenzintervall 1.06-4.63; $p = 0.036$), ohne jedoch auf die Ursache der Mortalität einzugehen. Weiterhin findet man eine Untersuchung von Posluszny et al, von Patienten, die auf Grund eines ARDS für ≥ 14 Tage eine Unterstützung durch eine veno-venöse ECMO erhalten haben. Hier wird erwähnt, dass ein niedriger $paCO_2$ statistisch mit einer höheren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht (Odds Ratio 0.991; 95%-Konfidenzintervall 0.986-0.996; $p < 0.001$) (11). Somit kann zusammengefasst

gesagt werden, dass wie auch in der hier vorliegenden retrospektiven Analyse keine Untersuchung den arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks paCO_2 direkt als statistisch signifikanten Parameter für die Entstehung von intrazerebralen Hämorrhagien während einer Therapie durch die veno-venöse ECMO identifiziert.

Als metabolischen Parameter konnte für die Höhe des Lactat-Werts zwei Stunden nach Unterstützungsbeginn keine statistische Signifikanz ($p=0,285$) für das Auftreten von intrazerebralen Hämorrhagien nachgewiesen werden. Diesbezüglich findet man eine Untersuchung von Guodong et al, die in einer retrospektiven Analyse 142 Patienten ($n=142$) untersucht haben, die im Zeitraum von 2004 bis 2014 im Fuwai Hospital eine Therapie durch die veno-arterielle ECMO erhalten haben. Hier war ein erhöhter Lactat-Wert über mindestens 24 Stunden nach Therapiebeginn mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Odds Ratio = 1.469, 95% Konfidenz-Intervall = 1.170-1.843, $p = 0.001$) (16). Jedoch besteht der Unterschied dieser Analyse im Gegensatz zu der hier vorliegenden Arbeit in der Verwendung eines veno-arteriellen ECMO-Systems einerseits und andererseits wird der Lactatwert im Verlauf zu einem nicht festgelegten Zeitpunkt erhoben und dann für 24 Stunden verfolgt, wohingegen in unserer Analyse der statistische Einfluss eines erhöhten Lactatwertes zu einem festgelegten Zeitpunkt, nämlich zwei Stunden nach Therapiebeginn durch die vv-ECMO gemessen und auf eine statistische Signifikanz hin überprüft wurde.

Als Variable aus dem Bereich der Hämostase konnte weder für die Höhe des Fibrinogens vor Unterstützungsbeginn ($p=0,453$), noch für die Höhe des Fibrinogens drei Tage nach Therapiebeginn durch die vv-ECMO ($p=0,140$) eine statistische Signifikanz für das Auftreten intrazerebraler Hämorrhagien während der Unterstützung durch die vv-ECMO nachgewiesen werden. Im Gegensatz hierzu beschreiben Kalbhenn et al in ihrer Untersuchung, dass 40% aller Patienten während der Unterstützung durch die vv-ECMO einen Fibrinogen-Mangel und 31% auch eine intrazerebrale Hämorrhagie entwickelt haben (49).

Weiterhin konnte in der hier vorliegenden Analyse weder für den Heparinbedarf zwei Stunden nach Beginn der Therapie ($p=0,605$), noch für den Heparinbedarf drei Tage nach Unterstützungsbeginn ($p=0,240$) eine statistische Signifikanz für die Entstehung von intrazerebralen hämorrhagischen Ereignissen nachgewiesen werden. In den Literaturdatenbanken findet sich die bereits zitierte Untersuchung von Lim et al, welche zeigte, dass unabhängig von der verwendeten antikoagulatorischen Substanz

ein höheres Alter der Patienten einen Risikofaktor für das Auftreten von zerebralen Ischämien darstellt (Hazard ratio 1,0, 95% Konfidenzintervall 1,01-1,11, $p=0,03$) (51). Prinzipiell muss bei der Betrachtung der hämostaseologischen Parameter während der Therapie durch extrakorporale Verfahren, wie unter anderem durch die hier untersuchte veno-venöse ECMO erwähnt werden, dass eine exaktere und schnellere Analyse der Parameter der Hämostase wünschenswert und auch technisch möglich wäre. So beschreiben sowohl Riley et al in ihrer Untersuchung, dass auf Grund der Inzidenz von intrazerebralen Hämorrhagien während der Therapie durch extrakorporale Verfahren eine schnellere Analyse des hämostaseologischen Systems durch thromboelastographische Methoden im Rahmen eines Gerinnungsprotokolls während der Unterstützung durch extrakorporale Verfahren anzustreben wäre, um gezielter und schneller reagieren und gleichzeitig unnötige Transfusionen vermeiden zu können (6). Görlinger et al kommen in ihrer Untersuchung zu demselben Ergebnis, dass eine spezifischere Analyse des hämostaseologischen Systems durch Thromboelastometrie oder Thromboelastographie im Rahmen einer Point-of-care-Diagnostik (POC) während der Anwendung von extrakorporalen Verfahren anzustreben wäre, verbunden mit einer Einführung und Etablierung von Gerinnungsprotokollen (2).

5. Zusammenfassung

Hintergrund

Die veno-venöse ECMO ist mittlerweile als Therapieoption bei einem schweren, anders nicht therapierbarem Lungenversagen etabliert und wird in zunehmend mehr Zentren eingesetzt. Jedoch ist diese Therapie mit Komplikationen, vor allem Blutungen und Thrombosen assoziiert.

Fragestellung

Ziel dieser Arbeit war es zu erfassen, wie häufig intrazerebrale Komplikationen bei Patienten mit vv-ECMO auftreten und Zusammenhänge mit möglichen Risikofaktoren zu ermitteln.

Methodik

In der hier vorliegenden Untersuchung wurden retrospektiv 290 (n=290) erwachsene Patienten aus dem ECMO-Register des Universitätsklinikums Regensburg analysiert, die im Zeitraum von 01.01.2007 bis 01.11.2015 eine Therapie durch eine veno-venöse ECMO und während dieser Therapie eine zerebrale Bildgebung mittels cCT erhalten haben. Anschließend erfolgte die Auswertung der CT-Untersuchungen, sowie die statistische Analyse von patientenbezogenen, kardiovaskulären, respiratorisch-metabolischen, hämostaseologischen, sowie direkt ECMO-abhängigen Variablen in Hinblick auf Ihre Signifikanz bezüglich der Entstehung pathologischer intrazerebraler Befunde während der Therapie durch die vv-ECMO.

Ergebnisse

290 Patienten (mittleres Alter 49,9 +/- 15,7 Jahre, 72,4% männlich) erhielten eine Therapie durch eine vv-ECMO am Universitätsklinikum Regensburg. Bei 54 von 290 (n=290) Patienten konnte ein pathologischer intrazerebraler Befund während der Therapie durch die vv-ECMO nachgewiesen werden: hier zeigte sich bei 11 Patienten (3,8%) eine Ischämie, bei 43 Patienten (14,8%) eine Hämorrhagie.

Statistisch signifikanter Parameter aus dem Kreis der hier untersuchten kardiovaskulären Variablen war ein höherer Bedarf an Epinephrin, bzw. Suprarenin zwei Stunden nach Therapiebeginn in der Gruppe der Patienten, welche eine

zerebrale Ischämie (Odds Ratio 158,29, 95% Konfidenzintervall 5,21-4813,98, $p=0,004$) während der vv-ECMO-Therapie entwickelt haben.

Von den metabolisch-respiratorischen Faktoren konnte in beiden Gruppen für einen niedrigeren pH-Wert nach zwei Stunden Therapie (Ischämie: Odds Ratio 0,01, 95% Konfidenzintervall 0,00-0,57, $p=0,027$; Hämorrhagie: Odds Ratio 0,02, 95% Konfidenzintervall 0,00-0,37, $p=0,010$) eine statistische Signifikanz ermittelt werden. Aus dem Kreis der hämostaseologischen Parametern konnte in der Gruppe der Patienten, welche einen ischämischen zerebralen Befund während der Therapie durch die vv-CMO erlitten haben eine statistische Signifikanz für höhere D-Dimere nach drei Therapietagen (Odds Ratio 1,00, 95% Konfidenzintervall 1,00-1,00, $p=0,030$) ermittelt werden. In der Gruppe der Patienten, die während der Therapie eine Hämorrhagie erlitten haben, waren niedrigere Thrombozytenzahlen im Blut vor Therapiebeginn (Odds Ratio 1,00, 95% Konfidenzintervall 0,99-1,00, $p=0,003$), wie auch nach drei Tagen Therapie (Odds Ratio 0,99, 95% Konfidenzintervall 0,99-1,00, $p=0,025$) statistisch signifikant für die Entstehung des jeweiligen pathologischen Befundes.

Von den direkt ECMO-assoziierten Variablen, da über das System regulierbar, konnte für einen höheren Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn in der Gruppe der Patienten, welche eine intrazerebrale Hämorrhagie (Odds Ratio 1,20, 95% Konfidenzintervall 1,03-1,39, $p=0,018$) während der Therapie durch die vv-ECMO erlitten haben eine statistische Signifikanz ermittelt werden.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Analyse zeigt mit einer Inzidenz von 18,6%, dass intrazerebrale Komplikationen in dieser Patientengruppe häufig auftreten. Im Rahmen dieser Untersuchung konnten eine Reihe von Faktoren identifiziert werden, welche mit dem Auftreten von intrazerebralen Komplikationen assoziiert sind. Unsere Analyse erlaubt keine Rückschlüsse, inwieweit die Faktoren durch den kritischen Gesundheitszustand der Patienten oder wirklich durch die vv-ECMO Therapie bedingt sind. Dennoch erlauben Ergebnisse wie der Einfluss des Gasflusses zwei Stunden nach Beginn der Therapie mittels vv-ECMO, die Thrombozytenzahl und auch die Katecholamindosen mögliche Ansätze für zukünftige prospektive Untersuchungen, mit dem Ziel die Patientenversorgung zu verbessern. Zudem

suggestieren unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer zerebralen Überwachung unter vv-ECMO Therapie.

6. Abkürzungsverzeichnis

- A.	Arteria
- ACT	Activated clotting time
- aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
- ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
- AVCO ₂ -R	Arteriovenöse CO ₂ -Elimination
- BGA	Blutgasanalyse
- BIVAD	Biventricular assist device
- BMI	Body Mass Index
- cCT	Schädel-Computertomographie
- CESAR	Conventional Ventilation or ECMO for severe adult respiratory failure
- CI	cardiac index
- COPD	chronisch obstruktive Lungenkrankheit
- CPP	zerebraler Perfusionsdruck
- D-Dimere	Spaltprodukte des Fibrins
- DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
- ECLS	Extracorporeal Life Support
- ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
- ECPR	Extrapulmonal cardiopulmonary reanimation
- EF	Ejektionsfraktion
- EKZ	Extrakorporale Zirkulation
- ELSO	Extracorporeal life support organization
- FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
- Fr.	French
- Hb	Hämoglobin
- HF	Herzfrequenz
- HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
- Horowitz-Index	PaO ₂ / FiO ₂
- HZV	Herzzeitvolumen
- IABP	Intraaortale Ballonpumpe
- IBP	Invasive blood pressure
- ICP	Intracranielle pressure

- ILA	Interventional lung assist
- i.v.	intravenös
- LVAD	Left ventricular assist device
- MAP	mittlerer arterieller Blutdruck
- MOV	Multiorganversagen
- MRT	Magnetresonanztomographie
- Murray-Score	Lung injury score
- NMH	Niedermolekulares Heparin
- NIBP	Non-invasive blood pressure
- PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
- paVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
- PCWP	Pulmonary capillary wedge pressure
- PECLA	Pumpless extracorporeal lung assist
- PEEP	Positive endexpiratory pressure
- PF	Plättchenfaktor
- pH-Wert	Maß für den sauren oder basischen Charakter einer wässrigen Lösung
- PIP	Positive endinspiratory pressure
- PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
- pTT	partielle Thromboplastinzeit
- Quick	Parameter der Funktionsleistung des extrinsischen Systems der Blugerinnung
- RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
- RVAD	Right ventricular assist device
- SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
- s.c.	subkutan
- sec.	Sekunden
- SHT	Schädel-Hirn-Trauma
- SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
- SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
- Temp.	Körpertemperatur
- TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
- TV	Tidalvolumen

- UFH unfraktioniertes Heparin
- UKR Universitätsklinikum Regensburg
- Weaning Entwöhnung von einer Beatmungstherapie
- V. Vena
- vv-ECMO veno-venöse ECMO
- ZVD Zentralvenöser Druck

7. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Indikation zur vv-ECMO-Therapie am Universitätsklinikum Regensburg <i>aus</i> http://www.aerzteblatt.de/archiv/135064/Extrakorporale-Lungenunterstuetzung-bei-schwerem-Lungenversagen-des-Erwachsenen-Wiederentdeckung-eines-Therapieverfahrens	14
Abb. 2: Flussdiagramm der Patientenanalyse	26
Abb. 3: Zeitliche Verteilung der cCTs nach Pathologie und Zeit	29
Abb. 4: Auswertung cCTs	30
Abb. 5: pH 2 Stunden nach Therapiebeginn keine Ischämie vs. Ischämie	34
Abb. 6: Epinephrin - Dosis keine Ischämie vs. Ischämie (mg/h)	34
Abb. 7: D-Dimere 3 Tage nach Therapiebeginn keine Ischämie vs. Ischämie (µg/l)	35
Abb. 8: pH 2 Stunden nach Therapiebeginn keine Hämorrhagie vs. Hämorrhagie	38
Abb. 9: Thrombozyten/µl vor Therapiebeginn keine Hämorrhagie vs. Hämorrhagie	38
Abb. 10: Thrombozyten/µl 3 Tage nach Therapiebeginn keine Hämorrhagie vs. Hämorrhagie	39
Abb. 11: Gasfluss zwei Stunden nach Therapiebeginn keine Hämorrhagie vs. Hämorrhagie	40

8. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: Untersuchte Variablen	24
Tab. 2: Patientencharakteristika vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenation	27
Tab. 3: ECMO-Anlagen und cCTs von 2007 bis 2015	28
Tab. 4: Patientencharakteristika, sowie ausgewählte Variablen vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenation nach cCT	30
Tab. 5: Übersicht der Variablen und Assoziationen bei Patienten mit zerebralen Ischämien	32
Tab. 6: Übersicht der Variablen und Assoziationen bei Patienten mit Intrazerebralen Hämorrhagien	35

9. Literaturverzeichnis

- (1) <http://www.dgfk.de/ecmo/ecmo.html> (1), zuletzt geprüft am 15.01.2015.
- (2) Gorlinger, K.; Bergmann, L.; Dirkmann, D. (2012): Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. In: *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 26 (2), S. 179–198. DOI: 10.1016/j.bpa.2012.04.003.
- (3) Kochs, E.; Zacharowski, K. (2014): Anästhesievorbereitung und perioperatives Monitoring: Thieme.
- (4) http://de.wikipedia.org/wiki/Extrakorporale_Membranoxygenierung, zuletzt geprüft am 16.03.2015.
- (5) Crow, Sheri; Fischer, Anne C.; Schears, Raquel M. (2009): Extracorporeal life support: utilization, cost, controversy, and ethics of trying to save lives. In: *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 13 (3), S. 183–191. DOI: 10.1177/1089253209347385.
- (6) Riley, J. B.; Schears, G. J.; Nuttall, G. A.; Oliver, W. C., JR; Ereth, M. H.; Dearani, J. A. (2016): Coagulation Parameter Thresholds Associated with Non-Bleeding in the Eighth Hour of Adult Cardiac Surgical Post-Cardiotomy Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *The journal of extra-corporeal technology* 48 (2), S. 71–78.
- (7) Rieger, C.; von der Hardt, H.; Sennhauser, F. H.; Wahn, U.; Zach, M. S. (2013): Pädiatrische Pneumologie: Springer Berlin Heidelberg.
- (8) Bartlett, Robert H. (2005): Extracorporeal life support: history and new directions. In: *ASAIO J* 51 (5), S. 487–489.
- (9) Mielck, F.; Quintel, M. (2005): Extracorporeal membrane oxygenation. In: *Current opinion in critical care* 11 (1), S. 87–93.
- (10) Schmid, C.; Philipp, A.; Mueller, T.; Hilker, M. (2009): Extracorporeal life support – systems, indications, and limitations. In: *Thorac Cardiovasc Surg* 57 (8), S. 449–454. DOI: 10.1055/s-0029-1186149.
- (11) Posluszny, J.; Rycus, P. T.; Bartlett, R. H.; Engoren, M.; Haft, J. W.; Lynch, W. R. et al. (2016): Outcome of Adult Respiratory Failure Patients Receiving Prolonged (≠14 Days) ECMO. In: *Annals of surgery* 263 (3), S. 573–581. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001176.
- (12) Bembea, M. M.; Lee, R.; Masten, D.; Kibler, K. K.; Lehmann, C. U.; Brady, K. M.; Easley, B. (2013): Magnitude of arterial carbon dioxide change at initiation of extracorporeal membrane oxygenation support is associated with survival. In: *The journal of extra-corporeal technology* 45 (1), S. 26–32.
- (13) Edmunds, L Henry Jr (2003): Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. In: *Ann Thorac Surg* 76 (6), S2220-3.

- (14) Schmid, Christof; Philipp, Alois; Hilker, Michael; Rupprecht, Leopold; Arlt, Matthias; Keyser, Andreas et al. (2012): Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults. In: *J Heart Lung Transplant* 31 (1), S. 9–15. DOI: 10.1016/j.healun.2011.07.013.
- (15) <http://www.else.med.umich.edu/membership.html>, zuletzt geprüft am 17.03.2015.
- (16) Guodong, G.; Lin, L.; Qiang, H.; Jinxiao, H.; Feilong, H.; Bingyan, J. et al. (2015): Outcome of extracorporeal membrane oxygenation support for adult patients in Fuwai Hospital during the last 10 years: treatment strategy and risk factors. In: *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 27 (12), S. 959–964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.004.
- (17) Doymaz, S.; Zinger, M.; Sweberg, T. (2015): Risk factors associated with intracranial hemorrhage in neonates with persistent pulmonary hypertension on ECMO. In: *Journal of intensive care* 3 (1), S. 6. DOI: 10.1186/s40560-015-0071-x.
- (18) Christian Klüß (2012): Extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) und Extrakorporales Life Support System (ECLS). In: *Arbeitsgemeinschaft für Intensivpflege* (4), S. 26–30, zuletzt geprüft am 03.07.2016.
- (19) Zacher; Patricia, Raphaela (2013): Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung bei kardialem und pulmonalem Organversagen – Publikationsserver der Universität Regensburg.
- (20) Boeken, U.; Assmann, A.; Born, F.; Schmid, C. (2013): Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken: Springer Berlin Heidelberg.
- (21) Müller, Thomas; Bein, Thomas; Philipp, Alois; Graf, Bernhard; Schmid, Christof; Riegger, Günter (2013): Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. In: *Deutsches Ärzteblatt international* 110 (10), S. 159–166. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0159.
- (22) Krueger, K.; Schmutz, A.; Zieger, B.; Kalbhenn, J. (2016): Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation with Prophylactic Subcutaneous Anticoagulation Only: An observational Study in More Than 60 Patients. In: *Artificial organs*. DOI: 10.1111/aor.12737.
- (23) Rubenfeld, Gordon D.; Caldwell, Ellen; Peabody, Eve; Weaver, Jim; Martin, Diane P.; Neff, Margaret et al. (2005): Incidence and outcomes of acute lung injury. In: *N Engl J Med* 353 (16), S. 1685–1693. DOI: 10.1056/NEJMoa050333.
- (24) Villar, Jesus; Perez-Mendez, Lina; Basaldua, Santiago; Blanco, Jesus; Aguilar, Gerardo; Toral, Dario et al. (2011): A risk tertiles model for predicting mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: age, plateau pressure, and PaO₂/FIO₂ at ARDS onset can predict mortality. In: *Respir Care* 56 (4), S. 420–428. DOI: 10.4187/respcare.00811.

- (25) Eachempati, Soumitra R.; Hydo, Lynn J.; Shou, Jian; Barie, Philip S. (2007): Outcomes of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in elderly patients. In: *J Trauma* 63 (2), S. 344–350. DOI: 10.1097/TA.0b013e3180eea5a1.
- (26) Vasilyev, S.; Schaap, R. N.; Mortensen, J. D. (1995): Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. An international, multicenter, prospective survey. In: *Chest* 107 (4), S. 1083–1088.
- (27) Ferguson, Niall D.; Frutos-Vivar, Fernando; Esteban, Andres; Anzueto, Antonio; Alia, Inmaculada; Brower, Roy G. et al. (2005): Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. In: *Crit Care Med* 33 (1), S. 21–30.
- (28) Plataki, Maria; Hubmayr, Rolf D. (2010): The physical basis of ventilator-induced lung injury. In: *Expert Rev Respir Med* 4(3), S. 373–385. DOI: 10.1586/ers.10.28.
- (29) Schmid, C.; Philipp, A. (2011): Leitfaden Extrakorporale Zirkulation: Springer Berlin Heidelberg.
- (30) Leuwer, M.; Marx, G.; Trappe, H. J.; Zuzan, O. (2010): Checkliste Intensivmedizin: Thieme.
- (31) Rathgeber, J.; Baum, J.; Neumann, P.; Schiffmann, J. H.; Züchner, K. (2010): Grundlagen der maschinellen Beatmung: Einführung in die Beatmung für Ärzte und Pflegekräfte: Thieme.
- (32) Larsson, M.; Talving, P.; Palmer, K.; Frenckner, B.; Riddez, L.; Broome, M. (2010): Experimental extracorporeal membrane oxygenation reduces central venous pressure: an adjunct to control of venous hemorrhage? In: *Perfusion* 25 (4), S. 217–223. DOI: 10.1177/0267659110375864.
- (33) Kasirajan, V.; Smedira, N. G.; McCarthy, J. F.; Casselman, F.; Boparai, N.; McCarthy, P. M. (1999): Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. In: *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 15 (4), S. 508–514.
- (34) Striebel, H. W. (2014): Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis: Schattauer.
- (35) Dalton, Heidi J.; Garcia-Filion, Pamela; Holubkov, Richard; Moler, Frank W.; Shanley, Thomas; Heidemann, Sabrina et al. (2015): Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support. In: *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 16 (2), S. 167–174. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000317.
- (36) Oczenski, Wolfgang (Hg.) (2012): Atmen – Atemhilfen. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

- (37) Artlich, A.; Ellinger, K. (2005): Intensivtransport: orientiert am Curriculum der DIVI; mit 56 Tabellen: Dt. Ärzte-Verlag.
- (38) Teising, D.; Jipp, H. (2009): Neonatologische und pädiatrische Intensivpflege: Praxisleitfaden und Lernbuch; [jetzt mit pädiatrischer Anästhesiepflege]: Springer.
- (39) Pörksen, C.; Brandis, H.; Teising, D. (2013): Neonatologische und pädiatrische Intensivpflege: Ein Praxisleitfaden für Schwestern und Pfleger: Springer Berlin Heidelberg.
- (40) Hacke, W. (2016): Neurologie: Springer Berlin Heidelberg.
- (41) Wilhelm, W. (2013): Praxis der Intensivmedizin: konkret, kompakt, interdisziplinär: Springer Berlin Heidelberg.
- (42) PICU CARDIAC GUIDE: THE PICU CARDIAC ICU BOOK (2013): Dr. Marc Anders.
- (43) Levy, J. H. (2014): Anticoagulants, An Issue of Clinics in Laboratory Medicine: Elsevier Health Sciences.
- (44) Sangalli, F. (2014): Ecmo-Extracorporeal Life Support in Adults: Springer Italia Srl.
- (45) Kapoor, P. M. (2013): Manual of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in the ICU: Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited.
- (46) Bäuml, M.; Hergeth, K.; Bein, T. (2009): Intensivbuch Pharmakotherapie: Wirkstoffprofile, Behandlungsstrategien, Fehler und Gefahren in der Intensivmedizin: Med. Wiss. Verlag-Ges.
- (47) Kretz, F. J.; Teufel, F. (2006): Anästhesie und Intensivmedizin: Springer.
- (48) Slinger, P. (2011): Principles and Practice of Anesthesia for Thoracic Surgery: Springer.
- (49) Kalbhenn, J.; Wittau, N.; Schmutz, A.; Zieger, B.; Schmidt, R. (2015): Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. In: *Perfusion* 30 (8), S. 675–682. DOI: 10.1177/0267659115579714.
- (50) Omar, Hesham R.; Mirsaedi, Mehdi; Mangar, Devanand; Camporesi, Enrico M. (2016): Duration of ECMO is an independent predictor of intracranial hemorrhage occurring during ECMO support. In: *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000368.
- (51) Lim, J. Y.; Kim, J. B.; Choo, S. J.; Chung, C. H.; Lee, J. W.; Jung, S. H. (2016): Anticoagulation During Extracorporeal Membrane Oxygenation; Nafamostat Mesilate versus Heparin. In: *The Annals of thoracic surgery*. DOI:

10.1016/j.athoracsur.2016.01.044.

- (52) Dornia, Christian; Philipp, Alois; Bauer, Stefan; Stroszczyński, Christian; Schreyer, Andreas G.; Müller, Thomas et al. (2015): D-dimers Are a Predictor of Clot Volume inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *Artificial organs* 39 (9), S. 782–787. DOI: 10.1111/aor.12460.
- (53) Striebel, H. W. (2008): Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis; mit 229 Tabellen: Schattauer.
- (54) Wehling, M.; Diener, H. C. (2005): Klinische Pharmakologie: Thieme.
- (55) Müller-Berghaus, G.; Pötzsch, B. (2013): Hämostaseologie: Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik: Springer Berlin Heidelberg.
- (56) Marx, G.; Muhl, E.; Zacharowski, K.; Zeuzem, S. (2015): Die Intensivmedizin: Springer Berlin Heidelberg.
- (57) Ranucci, Marco; Ballotta, Andrea; Kandil, Hassan; Isgrò, Giuseppe; Carlucci, Concetta; Baryshnikova, Ekaterina; Pistuddi, Valeria (2011): Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation. In: *Critical care (London, England)* 15 (6), R275. DOI: 10.1186/cc10556.
- (58) Lubnow, Matthias; Philipp, Alois; Dornia, Christian; Schroll, Stephan; Bein, Thomas; Creutzenberg, Marcus et al. (2014): D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. In: *Journal of critical care* 29 (3), 473.e1-5. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.12.008.
- (59) Hahn, J. M. (2013): Checkliste Innere Medizin: Thieme.
- (60) Ziegenfuß, T. (2016): Notfallmedizin: Springer Berlin Heidelberg.
- (61) Hundalani, Shilpa G.; Nguyen, Kim T.; Soundar, Esther; Kostousov, Vadim; Bomgaars, Lisa; Moise, Alicia et al. (2014): Age-based difference in activation markers of coagulation and fibrinolysis in extracorporeal membrane oxygenation. In: *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 15 (5), e198-205. DOI: 10.1097/PCC.000000000000107.
- (62) Grabowski, A. (2013): Neurologische Akut- und Intensivmedizin: Manual für den klinischen Alltag: Schattauer.
- (63) Extracorporeal Life Support Organization: Extracorporeal Life Support Organization > Resources > Guidelines.
- (64) Peshkova, A. D.; Saikhunov, M. V.; Demin, T. V.; Lozhkin, A. P.; Panasyuk, M. V.; Litvinov, R. I.; Khasanova, D. R. (2016): Contraction (retraction) of blood clots in patients with ischemic stroke. In: *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni*

S.S. Korsakova / *Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoj promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikiatrov* 116 (3. Vyp 2. Insul't), S. 9–17.

- (65) Bause, H.; Kochs, E.; Scholz, J.; Esch, J. S.; Standl, T. (2011): *Duale Reihe Anästhesie: Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*: Thieme.
- (66) Balletshofer, B. M. (2006): *Herz und Gefäße*: Thieme.
- (67) Peek, G. J.; Firmin, R. K. (1997): Extracorporeal membrane oxygenation for cardiac support. In: *Coron Artery Dis* 8 (6), S. 371–388.
- (68) Alpard, Scott K.; Zwischenberger, Joseph B. (2002): Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. In: *Chest Surg Clin N Am* 12 (2), 355-78, vii.
- (69) Kammerer, T.; Fuchs, A.; Mendonca, M.; Dabritz, S. H.; Kozlik-Feldmann, R. (2003): Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) as cardiac assist device in pediatrics. In: *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 38 (8), S. 514–521. DOI: 10.1055/s- 2003-41185.
- (70) Guder, W. G. (2005): *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*: Elsevier, Urban und Fischer.
- (71) Nasr, Deena M.; Rabinstein, Alejandro A. (2015): Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. In: *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)* 11 (4), S. 383–389. DOI: 10.3988/jcn.2015.11.4.383.
- (72) Luyt, Charles-Edouard; Brechot, Nicolas; Demondion, Pierre; Jovanovic, Tamara; Hekimian, Guillaume; Lebreton, Guillaume et al. (2016): Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. In: *Intensive care medicine* 42 (5), S. 897–907. DOI: 10.1007/s00134-016-4318-3.
- (73) Lazar, D. A.; Cass, D. L.; Olutoye, O. O.; Welty, S. E.; Fernandes, C. J.; Rycus, P. T.; Lee, T. C. (2012): The use of ECMO for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a decade of experience. In: *The Journal of surgical research* 177 (2), S. 263–267. DOI: 10.1016/j.jss.2012.07.058.
- (74) Alain Combes: VA- and VV-ECMO A tutorial... Hg. v. Alain Combes.
- (75) Abbas, Zonira (2009): ECMO: Extra Corporeal Membrane Oxygenation. ECMO support for heart and/or lung insufficiency at the department of cardiothoracic surgery at Ullevaal University Hospital in the period 1998 to 2008.
- (76) Omar, Hesham R.; Mirsaeidi, Mehdi; Shumac, Jacob; Enten, Garrett; Mangar, Devanand; Camporesi, Enrico M. (2016): Incidence and predictors of ischemic cerebrovascular stroke among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. In: *Journal of critical care* 32, S. 48–51. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.11.009.
- (77) Silbernagl, S.; Despopoulos, A. (2007): *Taschenatlas Physiologie*: Thieme.

- (78)** Huppelsberg, J.; Walter, K. (2013): *Kurzlehrbuch Physiologie*: Thieme.
- (79)** Lorusso, R.; Barili, F.; Mauro, M. D.; Gelsomino, S.; Parise, O.; Rycus, P. T. et al. (2016): In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results from the Extracorporeal Life Support Organization Registry. In: *Critical care medicine*. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001865.

10. Danksagung

Allen voran möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Lars Maier und Herrn PD Dr. med. Thomas Müller für das Ermöglichen dieser Dissertation durch das Überlassen dieses Themas sowie die Unterstützung in der Umsetzung der hier vorliegenden Promotionsarbeit bedanken.

Mein besonderer Dank geht an Herrn PD Dr. med. Maximilian Malfertheiner für die wunderbare Zusammenarbeit und Unterstützung in allen Momenten der Erstellung dieser Dissertation von den Entwürfen bis zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Florian Zeman für die Unterstützung in allen statistischen Fragen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Alois Philipp für die Überlassung einer umfangreichen ECMO-Datenbank.

Diese Arbeit möchte ich meinem ganzen Stolz, meiner Tochter Anna und meiner Oma Ingeborg, welche mittlerweile leider verstorben ist, widmen, sowie allen Freunden, die mich immer unterstützt haben.

Danke!

11. ERKLÄRUNG ZUM PROMOTIONSVERFAHREN

nach § 3 Abs. 3 und 4 der Promotionsordnung
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Name: Uschold
Vorname: Michael
geb. am: 28.02.1983
in: Hirschau

Ich erkläre,

- dass ich den Doktorgrad der Medizin nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland erworben habe
- dass ich nicht an anderer Stelle zu einem Promotionsverfahren zum Erwerb des medizinischen Doktorgrades zugelassen bin
- dass ich die medizinische Doktorprüfung nicht schon an einer Hochschule der Bundesrepublik Deutschland endgültig nicht bestanden habe

Außerdem erkläre ich,

- dass mir keine Tatsachen bekannt sind, die mich zur Führung eines akademischen Grades im Sinne des Gesetzes über die Führung akademischer Grade unwürdig erscheinen lassen
- 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 Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

Die einmalige Rücknahme des Promotionsgesuches ist bis zur Bestellung der Gutachter zulässig.