

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

**Inzidenz von frühen zerebralen Blutungen und Ischämien bei erwachsenen
Patienten unter venoarterieller extrakorporaler Membranoxygenierung bzw.
extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation:
Eine retrospektive Analyse von Risikofaktoren**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Andrea Koch

2020

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

**Inzidenz von frühen zerebralen Blutungen und Ischämien bei erwachsenen
Patienten unter venoarterieller extrakorporaler Membranoxygenierung bzw.
extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation:
Eine retrospektive Analyse von Risikofaktoren**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Andrea Koch

2020

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Maximilian Malferttheiner
2. Berichterstatter:	PD Dr. Tobias Bergler
Tag der mündlichen Prüfung:	26.10.2020

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung der wissenschaftlichen Originalarbeit

1.	Einleitung	4
2.	Methoden	5
2.1	Patienten	5
2.2	ECMO-Management und Durchführung früher cCT-Aufnahmen	6
2.3	Analyse der zerebralen CT-Aufnahmen.....	6
2.4	Statistische Analyse.....	7
3.	Ergebnisse	7
3.1	Patienten	7
3.2	ECMO-Charakteristika	8
3.3	Analyse der zerebralen CT-Aufnahmen.....	8
3.4	Mit zerebralen Komplikationen assoziierte Variablen	9
4.	Diskussion.....	10
5.	Schlussfolgerung.....	14
6.	Anhang.....	15
6.1	Tabellen und Abbildungen	15
6.2	Abkürzungsverzeichnis.....	19
6.3	Wissenschaftliche Originalarbeit.....	21
7.	Literaturverzeichnis	32

Danksagung

1. Einleitung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) gehört zu den kurzfristigen mechanischen Organersatzverfahren. Sie kann prinzipiell in zwei Betriebskonfigurationen, die venoarterielle (VA) und venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) eingeteilt werden. Die VA-ECMO (Kreislauf-Unterstützung) kann die Lungen- und Herzfunktion des Patienten übernehmen, indem sauerstoffarmes Blut venös entnommen und nach der Oxygenierung arteriell zurückgegeben wird, während die VV-ECMO (pulmonale Unterstützung) lediglich die Übernahme der Lungenfunktion gewährleistet, indem sauerstoffarmes Blut venös entnommen und nach der Oxygenierung wieder venös zurückgegeben wird. (1,2) Das betriebsbereite ECMO-System umfasst im Allgemeinen folgende Komponenten: Steuereinheit und Monitorsystem, Kanülen und Schlauchsystem, Zentrifugalpumpe und Membranoxygenator. Das Blut wird dabei aus einem venös kanülierten Gefäß drainiert und gelangt über den hinführenden Schlauch in den Membranoxygenator. In diesem kommt eine spezielle semipermeable Membran zum Einsatz, welche einen Gasaustausch erlaubt. Neben der Höhe des Blutflusses durch den Membranoxygenator spielt auch der Gasfluss, der sogenannte „Sweep-flow“ eine Rolle für den Gasaustausch. Die Höhe des Gasflusses beeinflusst vor allem die Kohlendioxid Elimination. (3) Anschließend kommt es über den rückführenden Schlauch und ein weiteres kanüliertes Gefäß zum Blutrücktransport in den Körper. Moderne ECMO-Systeme werden meist von Zentrifugalpumpen angetrieben, welche über einen Pumpenkopf vor dem Membranoxygenator in den ECMO-Kreislauf integriert sind.

Häufige VA-ECMO Indikationen umfassen den refraktären kardiogenen Schock aufgrund von akuten Koronarsyndromen, Myokarditis, akuter postoperativer Herzinsuffizienz, extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation (ECPR), septischem Schock und Organversagen nach Herz- oder Lungentransplantation. (3,4) Es ist anzumerken, dass die zugrundeliegende Erkrankung mit der ECMO nicht kurativ behandelt werden kann. Die Maschine fungiert lediglich als Zeitüberbrückung, bis sich Lunge und/oder Herz erholen haben oder eine Langzeitlösung (Langzeitunterstützungsgeräte, Transplantation) gefunden wird. (2,5)

In Deutschland hat sich der Einsatz der VA-ECMO zwischen 2007 und 2014 um das 35-fache erhöht. (6) Am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) waren ebenfalls steigende

Zahlen zu vermelden mit zuletzt ca. 140 Fällen pro Jahr. Die steigenden Zahlen könnten auf ein verbessertes Risiko-Nutzen-Profil, aufgrund technischer Neuerungen der ECMO-Gerätschaften, aber auch eine bessere Datenlage zurückgeführt werden. (7) Dennoch bleibt die Therapie mit Komplikationen assoziiert, denn gerade Blutungen und thromboembolische Ereignisse treten häufig auf (8,9) und haben schwerwiegende Auswirkungen auf die Überlebensraten, (10,11) langfristige kognitive Funktionen und die Lebensqualität. (12,13)

Intrakranielle Komplikationen haben dabei besonders großen Einfluss auf das Outcome der Patienten. Laut dem Register der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO; Ann Arbor, Michigan, USA) traten ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle bei 2,2-6,3% bzw. 1,2-2,5% der Patienten auf. (14,15) Die Analyse von Obduktionsergebnissen erbrachte allerdings höhere Zahlen, da bei neun von zehn Patienten ischämische und hämorrhagische Ereignisse vorlagen (16) bzw. zerebrale Pathologien in 68% der Fälle nachgewiesen werden konnten. (17) So ist anzunehmen, dass die Inzidenzzahlen aufgrund einer hohen Dunkelziffer in der Literatur deutlich zu niedrig angegeben werden.

Zudem müssen die epidemiologischen Daten durch die ständigen technologischen Weiterentwicklungen der ECMO, des Patienten- und Antikoagulationsmanagements und der Kanülen (18) entsprechend aktualisiert werden. (6,19)

2. Methoden

2.1 Patienten

Für diese retrospektive Analyse wurde die ECMO-Datenbank des UKR, welche prospektiv gepflegt wird, genutzt. Die Datenbank beinhaltet wichtige klinische Informationen zu allen ECMO-Patienten.

Alle VA-ECMO Läufe zwischen März 2011 und August 2016 wurden auf folgende Einschlusskriterien hin überprüft: 1. Alter \geq 18 Jahre, 2. Vorliegen einer zerebralen Computertomographie (cCT) Aufnahme während der ECMO-Unterstützung und 3. kein Hinweis auf zerebrale Blutungen vor Ankunft am UKR.

2.2 ECMO-Management und Durchführung früher cCT-Aufnahmen

Während der peripheren ECMO-Kanülierung besteht die Regelversorgung am UKR in der Verabreichung einer Bolusgabe von 2.000-5.000 IE unfraktionierten Heparins (UFH). Dies gilt nicht bei aktiven Blutungen oder einer ECPR nach Kardiotomie. Die Priming-Lösung des ECMO-Kreislaufs enthält kein Heparin. Nach der Kanülierung erfolgt eine kontinuierliche intravenöse Applikation von UFH mit dem Ziel eines 1,5 bis 2-fachen Anstiegs, also 50-80 Sekunden, der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Die aPTT und die UFH-Dosis werden i.d.R. einmal täglich bestimmt. Sobald Blutungen auftreten wird die UFH-Gabe angepasst, oder auch pausiert und wieder gestartet, sobald die Blutung kontrolliert ist.

Die Abnahme von arteriellen Blutgasen (BGA) erfolgt bei allen Patienten vor der ECMO-Kanülierung (prä-ECMO-Werte) und zwei Stunden danach. Während der ECMO-Unterstützung werden jeden Morgen BGA-Werte sowie Routine-Laborwerte bestimmt.

Am UKR wird eine erste CT-Bildgebung bewusst früh nach der ECMO-Kanülierung - am ersten oder zweiten Tag - durchgeführt und umfasst Kopf, Thorax, Abdomen und Oberschenkel. So lassen sich die korrekten Lagen der Kanülen verifizieren und die Suche nach einem Infekt, einer unerkannten Blutung oder eines Malignoms und frühen Zeichen einer zerebralen Ischämie oder Blutung, die noch nicht klinisch manifest ist, durchführen. Die frühe CT-Bildgebung wird nur zurückgestellt, wenn Patienten zu instabil für einen Transport sind oder der Grund für die ECMO-Unterstützung klar ist und sich der Zustand des Patienten rasch bessert. Weitere CT-Aufnahmen werden nur durchgeführt, wenn Patienten sich klinisch verschlechtern, z. B. wenn neue neurologische Defizite auftreten.

2.3 Analyse der zerebralen CT-Aufnahmen

Die zerebralen CT-Aufnahmen wurden anhand der radiologischen Befunde ausgewertet und in folgende Gruppen eingeteilt: Hypoxische Hirnschäden, Ischämien, intraparenchymale Blutungen, subarachnoidale Blutungen (SAB), subdurale Hämatome (SDH) und epidurale Hämatome (EDH). Falls möglich wurde das größte Ausmaß (Länge und Breite) dieser Ereignisse erfasst und den korrespondierenden arteriellen Versorgungsgebieten folgendermaßen zugeordnet: Arteria cerebri anterior (ACA), Arteria cerebri media (ACM), Arteria cerebri posterior (ACP) oder Hirnstamm bzw.

Kleinhirnregion. Strittige Befunde wurden in Zusammenschau mit einem Radiologen überprüft und bewertet. Lediglich die primäre Manifestation einer zerebralen Komplikation wurde, wie oben beschrieben, erfasst, während sekundäre hämorrhagische Transformationen als primär ischämisch klassifiziert blieben.

Bei Vorliegen eines hypoxischen Hirnschadens wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Moderater hypoxischer Hirnschaden (Basalganglien noch abgrenzbar, eingeschränkte kortikomedulläre Differenzierung) und schwerer, generalisierter hypoxischer Hirnschaden (Basalganglien nicht abgrenzbar, aufgehobene kortikomedulläre Differenzierung, generalisiertes Hirnödem oder beginnende Hirnstammeinklemmung).

Sofern Follow-up Daten für die Patienten nach der Entlassung erhoben wurden, erfolgte die Einteilung in drei der fünf Gruppen der Glasgow-Outcome-Scale (GOS) (20): gute Erholung (GOS 5), moderate Behinderung (GOS 4) und schwerwiegende Behinderung (GOS 3).

2.4 Statistische Analyse

Deskriptive statistische Daten werden für kategoriale Variablen mittels Anzahl und Prozentwerten angegeben. Kontinuierliche Variablen werden mittels Median (25.-75. Perzentile des Interquartilsabstandes (IQR)) dargestellt, da der Großteil der Daten nach dem Kolmogorow-Smirnov-Test nicht-normalverteilt war. Vergleiche zwischen Gruppen wurden für kategoriale und metrische Variablen mittels Fisher's Exact Test bzw. Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Alle Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (KI) wurden mithilfe der binär logistischen Regression berechnet.

Als statistisch signifikant wurden p-Werte $<0,05$ angesehen.

Die Datenanalyse erfolgte mit IBM SPSS 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patienten

Während der Studienzeit erfolgte die Behandlung von 320 VA-ECMO Patienten, wobei 187 Patienten (190 VA-ECMO Läufe) die Einschlusskriterien erfüllten. (Abbildung 1)

Das mediane Patientenalter betrug 58,5 (IQR 49-65) Jahre; 67,4% (n=128) waren männlich. Der häufigste Grund für die ECMO-Unterstützung war die ECPR (54,7%), gefolgt von akuter postoperativer Herzinsuffizienz (36,8%) und frustriertem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine (8,4%). Insgesamt hatten 80,0% (n=152) der Patienten einen Herzstillstand vor Initiierung der ECMO erlitten. Die Gruppe der ECPR-Patienten beinhaltete 19 Kanülierungen außerhalb des Krankenhauses. Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Krankenhausmortalität lag bei 65,2% (n=122). Nach der Entlassung wurden für 39 (59,1%) von 66 Überlebenden Follow-up Daten erhoben. 20,5% (n=8) erholten sich gut (GOS 5), während 59,0% (n=23) moderate (GOS 4) und 20,5% (n=8) schwerwiegende Behinderungen (GOS 3) davontrugen.

3.2 ECMO-Charakteristika

Die meisten Kanülierungen erfolgten peripher über die Arteria femoralis (90,0%), während nur 10% zentral kanüliert wurden (Aorta ascendens (6,8%), Arteria subclavia (3,2%)). Die mediane Dauer der ECMO-Unterstützung betrug 4 (IQR 2-8) Tage. Univariate Vergleiche der ECMO-Faktoren sind in Tabelle 1 dargestellt.

3.3 Analyse der zerebralen CT-Aufnahmen

Insgesamt wurden 258 cCT-Aufnahmen ausgewertet. Für jeden ECMO-Lauf (n=190) wurde mindestens ein frühes cCT innerhalb von 48 Stunden nach Kanülierung gefahren; im Median während des ersten Tages (IQR 0-2). Patienten mit einer zweiten cCT-Aufnahme (n=60) erhielten diese im Median am dritten Tag (IQR 2,0-6,8).

Die Inzidenz der zerebralen Pathologien betrug 16,3% (n=31), wobei 11,1% (n=21) ischämische und 5,8% (n=11) hämorrhagische Schlaganfälle identifiziert wurden. (Abbildung 1) In einem Fall zeigte sich sowohl eine ischämische als auch eine hämorrhagische Läsion. Die Verteilung im Gehirn ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die Krankenhausmortalität der Patienten mit zerebralen Ischämien und Hämorrhagien betrug 71,4% bzw. 45,5%. Im Vergleich zu Patienten ohne zerebrale Läsionen zeigte sich

in beiden Fällen keine statistische Signifikanz ($p=0,630$ bei den Ischämien bzw. $p=0,205$ bei den Hämorrhagien).

Bei 28,4% ($n=54$) lag ein hypoxischer Hirnschaden vor und die Krankenhausmortalität dieser Patienten betrug 96%. 20,4% ($n=11$) der hypoxischen Hirnschäden wurden als moderat und 79,6% ($n=43$) als generalisiert eingestuft, wobei 81,8% bzw. 97,7% dieser Patienten vor der ECMO-Initiierung einen Herzstillstand erlitten.

Die mediane Größe von ischämischen Läsionen lag bei 2,0 (IQR 1,0-3,6) cm in der Länge und 1,1 (IQR 0,6-2,9) cm in der Breite. Intraparenchymale Blutungen hatten eine mediane Länge von 2,1 (IQR 0,9-5,0) cm und eine Breite von 0,8 (IQR 0,8-3,0) cm. Multifokale Ischämien wurden in 3,2% ($n=6$) der Fälle ermittelt.

3.4 Mit zerebralen Komplikationen assoziierte Variablen

Ischämische Läsionen

11,1% ($n=21$) der Patienten zeigten ischämische Schlaganfälle.

Ein Risiko für ischämische Ereignisse konnte für folgende Variablen identifiziert werden: Höheres Alter, Vorliegen einer Autoimmunerkrankung, Herzoperationen vor VA-ECMO Initiierung und eine größere Zunahme des Gasflusses während der ersten 24 Stunden der ECMO-Unterstützung (Tabellen 1 und 2).

Bezüglich des Kanülierungsortes war das Risiko für intrakranielle Ischämien signifikant höher, wenn die Aorta ascendens ($n=13$) für die Rückgabe gewählt wurde (OR=4,0 (1,1-14,3), $p=0,033$). Die Kanülierung der Arteria femoralis ($n=171$) erwies sich als protektiv, obwohl nicht statistisch signifikant (OR=2,4 (0,7-8,1), $p=0,154$). Vorhofflimmern, Hypokapnie, niedrigere aPTT/INR-Werte oder niedrigere Heparindosen während der ECMO waren nicht mit zerebralen Ischämien assoziiert.

Hämorrhagische Läsionen

5,8% ($n=11$) der Patienten erlitten hämorrhagische Schlaganfälle.

Ein Risiko für hämorrhagische Ereignisse konnte für einen niedrigeren arteriellen Kohlendioxidpartialdruck ($paCO_2$) bei 2 Stunden, niedrigeren ECMO-Blutfluss bei 2 Stunden, höhere INR-Werte und dauerhaft höhere aPTT-Werte sowie dauerhaft höhere mittlere arterielle Blutdrucke (MAP) bis zum Zeitpunkt des Nachweises hämorrhagischer Läsionen ermittelt werden. (Tabelle 3) Höhere Heparindosen während der ECMO-

Unterstützung konnten nicht mit zerebralen Hämorrhagien in Verbindung gebracht werden.

4. Diskussion

Thrombotische und hämorrhagische Ereignisse stellen mit einem Auftreten von bis zu 22% und 79% (21) immer noch die Hauptkomplikationen der modernen ECMO-Therapie dar, wobei ihr Auftreten im Bereich des zentralen Nervensystems eine der gefürchtetsten ECMO-Komplikationen ist. (22,23) Nach unserem Wissen ist unsere Studie mit 187 erwachsenen VA-ECMO Patienten (n=190 Läufe) und frühen cCT-Aufnahmen nach ECMO-Initiierung bis heute die größte Untersuchung zu diesem Thema.

Die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Studie sind das frühe Auftreten zerebraler Pathologien bei VA-ECMO Patienten und die hohe Inzidenz von 16,3%.

Eine Reihe kleinerer Studien berichten über zerebrale Komplikationen in ECMO-Populationen (12,24,25). Jedoch findet dort keine Unterscheidung zwischen kardialer VA-ECMO und respiratorischer VV-ECMO statt. Unserer Erfahrung nach ist dies aber wichtig, da die zugrunde liegenden Konditionen der Patienten sehr unterschiedlich sind und auch die Behandlungsmodalitäten in Bezug auf Blutfluss, Kanülen und Antikoagulation unterschiedlich gehandhabt werden.

In unserer Patientengruppe wurden hypoxische Hirnschäden mit 28,4% (n=54) als vorherrschende zerebrale Pathologie identifiziert. Die Ischämien waren am häufigsten im Versorgungsgebiet der ACM zu finden. Bei den Hämorrhagien zeigten sich am häufigsten Subduralhämatome. In vergleichbaren Studien traten Subduralhämatome am seltensten auf, (17,26) während hypoxisch-ischämische Ereignisse aufgrund vieler Herzstillstände auch klar dominierten. (17) Zur genauen Lokalisation zerebraler und zerebellärer Pathologien gibt es jedoch sehr wenige Berichte in der Literatur, weitere Studien hierzu wären wünschenswert.

Die Inzidenz von intrakraniellen Ischämien und Hämorrhagien bei erwachsenen VA-ECMO Patienten variiert in der Literatur zwischen 2,2% und 6,3% bzw. 1,2% und 6,4%. (9,14,26–28) Im ELSO-Register wurde eine Inzidenz von 7,9% für Ischämien und 1,8% für Hämorrhagien bei einer Gesamtzahl von 4.522 VA-ECMO Patienten ermittelt; jedoch spielen hier sicherlich die Limitationen eines Registers mit freiwilliger Berichterstattung und fehlenden Daten eine Rolle, was zu niedrigeren Inzidenzzahlen führen kann. Zu

erwähnen ist, dass es fünf VA-ECMO Studien an Einzelzentren gibt, welche die Inzidenz von 6,4% für intrakranielle Hämorrhagien überschreiten (Kasirajan et al. (29) 1999: 18,9%; Omar et al. (30) 2016: 7,8%; Fletcher Sandersjö et al. (24) 2017: 27% bei erwachsenen VA-ECMO Patienten mit zerebraler Bildgebung; Cho et al. (17) 2020: 25% durch Obduktionsergebnisse; Zotzmann et al. (31) 2020: 10,7% bei ECPR-Patienten mit früher CT-Bildgebung innerhalb 24 Stunden). Die Rate von hämorrhagischen Schlaganfällen in unserer Studie (5,8%) befindet sich innerhalb des gängigsten Bereichs in der Literatur (1,2-6,4%), liegt aber unerwartet hoch, wenn man bedenkt, dass erste cCT-Aufnahmen im Median am ersten Tag durchgeführt wurden.

Es wird vermutet, dass ECMO-assoziierte neurologische Komplikationen unzureichend verstanden werden (19) und aufgrund des Fehlens routinemäßiger zerebraler Bildgebung in vielen Studien unterschätzt werden. (24,32,33) So fanden Lidegran et al. (32) höhere Inzidenzen von ischämischen Schlaganfällen (9%) und intrazerebralen Blutungen (15%), wenn cCT-Aufnahmen während der ECMO-Unterstützung durchgeführt wurden. Jedoch wurden in diese Studie pädiatrische und erwachsene VV- und VA-ECMO Patienten eingeschlossen. In einer selektierten Population mit ECPR-Patienten, die innerhalb von 24 Stunden ein Ganzkörper-CT erhielten, lagen die Inzidenzen ebenfalls höher; es zeigten sich aber vermehrt intrakranielle Blutungen (10,7%) und weniger zerebrale Ischämien (5,8%). (31) Die höchste Inzidenz zerebraler Ischämien (16%) wurde im Rahmen von Obduktionen eruiert. (17) Das relativ hohe Auftreten von ischämischen Schlaganfällen in unserer Studie liegt wahrscheinlich an einer größeren Anzahl zufälliger Befunde, wie oben diskutiert, sowie an einer größeren Anzahl von Patienten mit kardiopulmonaler Reanimation (54,7%).

Die Krankenhausmortalität der Patienten mit ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen sowie hypoxischen Hirnschäden lag bei 71,4%, 45,5% und 96,3%. Die Mortalität der Patienten mit Ischämien ist vereinbar mit bisherigen Einschätzungen, wo sie zwischen 60 und 82% schwankte. (14) Die Mortalität der Patienten mit Hämorrhagien wurde bisher auf 80-96% geschätzt. (14,29,30) Der Unterschied zu unserer höheren Überlebensrate kann dadurch bedingt sein, dass auch klinisch stumme, kleine Blutungen durch die routinemäßigen cCT-Aufnahmen identifiziert wurden. In unserer Studie konnte keine Assoziation zwischen intrakraniellen Ischämien oder Hämorrhagien und der Mortalität festgestellt werden; in der Literatur ließ sich aber ein Zusammenhang eruieren.

(10,11,26) Das Outcome unserer Patienten war trotz des frühen Auftretens von intrakraniellen Läsionen gut, sodass es von Vorteil sein kann frühe cCT-Aufnahmen zu veranlassen, um die Antikoagulation zeitnah anzupassen.

Personenbezogene Risikofaktoren (höheres Alter, Autoimmunerkrankungen, der ECMO vorangegangene Herzoperationen) für intrakranielle Ischämien (11,1%) konnten auch in anderen Patientenpopulation, unabhängig von einer ECMO-Therapie, mit ischämischen Schlaganfällen in Verbindung gebracht werden. (34,35) Als ECMO-spezifische Risikofaktoren zeigten sich ein höherer Gasfluss innerhalb der ersten 24 Stunden und die Kanülierung der Aorta ascendens. Der Gasfluss und die paCO_2 -Werte wurden bereits als unabhängige Risikofaktoren für zerebrale Komplikationen identifiziert. (26,36,37) Allerdings müssen weitere Studien folgen, um den Einfluss von ECMO-Einstellungen auf zerebrale Komplikationen zu erhärten. Einflussfaktoren wie Oberfläche und Drücke des Oxygenators sowie die Beschichtung des Systems könnten auch eine Rolle spielen. In der Literatur wurde bei zentralen Kanülierungen kein höheres Auftreten zerebraler Pathologien beobachtet. (38,39) In großen VA-ECMO Populationen konnte aber auch nachgewiesen werden, dass zentrale Kanülierungen mit intrakraniellen Blutungen assoziiert sind (26) und dass die Kanülierung der Arteria carotis vermehrt zu zerebralen Komplikationen führt. (40) Das vermehrte Auftreten intrakranieller Ischämien bei Kanülierung der Aorta ascendens in unserer Studie kann durch das direkte Einschweben kleiner Thromben aus dem ECMO-Kreislauf (41) bedingt sein. Jedoch ist diese Hypothese in einem dynamischen System mit einer Vielzahl an Einflussfaktoren (linksventrikuläre Thrombenbildung bei eingeschränkter Pumpfunktion (41), Einfluss des paCO_2 auf die zerebrale Durchblutung, etc.) schwierig zu verifizieren. Die Wahl des Rückgabeortes ist gründlich abzuwägen und im Zweifel sollten periphere Zugänge bevorzugt genutzt werden.

Als Risikofaktoren für intrakranielle Hämorrhagien konnten wir einen niedrigeren paCO_2 bei zwei Stunden, höhere INR-Werte und dauerhaft hohe aPTT-Minimalwerte sowie einen höheren MAP und, interessanterweise, auch einen niedrigeren ECMO-Blutfluss identifizieren. In der Literatur wird ein hoher ECMO-Blutfluss, aufgrund des verminderten kardiopulmonalen Flusses und einer dadurch möglichen Thrombenbildung, als Risikofaktor für zerebrale Ischämien beschrieben. (2) Mikroembolische Signale (gemessen in der transkraniellen Dopplersonographie (TCD)) waren mit hohen ECMO-

Blutflüssen assoziiert. (42) Eine pathophysiologische Erklärung unseres Ergebnisses könnte darin bestehen, dass ein niedriger Blutfluss im ECMO-System die Entstehung von Thromben und somit thromboembolischen Ereignissen begünstigt oder eine Hämolyse mit erhöhtem Blutungsrisiko induziert. Ob diese Hypothesen relevant sind muss in weiteren Studien erhärtet werden; (29,30) ein niedrigerer ECMO-Blutfluss wurde bisher nicht mit zerebralen Komplikationen in Verbindung gebracht. (43)

Eine schnelle Reduktion des paCO_2 wurde bereits zuvor als Risikofaktor für neurologische Komplikationen identifiziert. (26,36,37) Deshalb gilt in unserer Klinik die Empfehlung den Gasfluss vorsichtig stufenweise zu erhöhen.

Unsere Ergebnisse liefern weitere Details zum Auftreten zerebraler Komplikationen bei VA-ECMO Patienten. Die hohe Anzahl an Ereignissen weist auf die Notwendigkeit eines besseren Patientenmonitorings und eventuell auch Veränderungen im Patientenmanagement hin. Die zerebrale Bildgebung gibt leider nur eine Momentaufnahme und die beste Zeit zur Durchführung bleibt unklar. Jedoch scheinen die meisten Ereignisse vor bzw. früh nach der ECMO-Initiierung aufzutreten, weshalb wir eine cCT-Aufnahme am ersten Tag der EMCO-Unterstützung empfehlen. Alternativen des zerebralen Monitorings wurden vor kurzem von Lorusso et al. (22) diskutiert. Ob die kontinuierliche Überwachung mittels Elektroenzephalografie (EEG) oder Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) einen positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten hat muss erst noch gezeigt werden. (44–46)

Andere Ansatzpunkte sind im Bereich des ECMO-Managements zu finden, wo Parameter wie Gasfluss, Blutfluss, Kanülierungsorte oder die Gerinnung optimiert werden können. Kalbhenn et al. (47) konnten kürzlich eine geringere Inzidenz intrakranieller Hämorrhagien durch zielkontrollierte Gerinnungsfaktorsubstitution bei VV-EMCO Patienten zeigen. Die Generierung prospektiver Daten ist essenziell, um Maßnahmen für verbesserte Präventionsstrategien gegen zerebrale Komplikationen zu ergreifen. Dies ist äußerst wünschenswert, da die Fallzahlen von Patienten unter VA-ECMO in Deutschland und anderen Ländern weiter steigen. Als Gründe für den Anstieg sind technische Verbesserungen, vielversprechende Studien und wahrscheinlich auch eine rentable Vergütungssituation zu nennen.

Unsere Studie hat eine Reihe von Limitationen. Die Hauptlimitation ist das retrospektive Design. Obwohl sie die bisher größte Studie für zerebrale Komplikationen bei VA-ECMO

Patienten ist, sehen wir die Populationsgröße trotzdem als Limitation. Die geringe Zahl der Pathologien erlaubt zudem keine multivariate Analyse. Des Weiteren wurde nicht bei allen Patienten in der Studienzeit eine cCT-Aufnahme gefahren, was als Selektionsbias angesehen werden kann. Eine Limitation der cCT-Aufnahmen ist, dass ischämische Schlaganfälle erst nach sechs bis acht Stunden sichtbar sind, nachdem Schlaganfallsymptome auftraten. In 55% der Fälle wurde die ECMO aufgrund einer ECPR initiiert, was nahelegt, dass viele zerebrale Pathologien dadurch verursacht wurden.

Was unsere Studie von Anderen deutlich unterscheidet ist die Absicht eine frühe cCT-Aufnahme nach der ECMO-Kanülierung zu fahren. Dieses Bestreben hat sich bei ECPR-Patienten bereits bewährt. (31) In anderen Studien wurde bei Patienten, die früh während der ECMO-Unterstützung verstarben, die Möglichkeit, dass sie zerebrale Komplikationen erlitten, außer Betracht gelassen (37) oder eine zerebrale Bildgebung wurde nur durchgeführt, sofern neurologische Symptome bemerkt wurden. (25,37) Aus diesem Grund können unsere Ergebnisse eine bessere Einschätzung zerebraler Komplikationen bei VA-ECMO Patienten liefern.

5. Schlussfolgerung

Zerebrale Komplikationen treten häufig und früh bei Patienten unter VA-ECMO auf und können bei kardialer Unterstützung oder ECPR klinisch stumme Ereignisse darstellen. Eine sorgfältige Überwachung mit großzügiger Indikation für zerebrale Bildgebungen ist anzuraten.

Intrakranielle Ischämien traten häufiger auf als Hämorrhagien und waren mit der Kanülierung der Aorta ascendens assoziiert. Dieser Aspekt sollte bei der Wahl des Kanülierungsortes berücksichtigt werden, obwohl weitere Untersuchungen notwendig sind, um dies zu verifizieren. Ein besonderes Augenmerk sollte auf den paCO_2 -Werten und dem Gerinnungsmanagement liegen, um die Patientenversorgung zu verbessern.

6. Anhang

6.1 Tabellen und Abbildungen

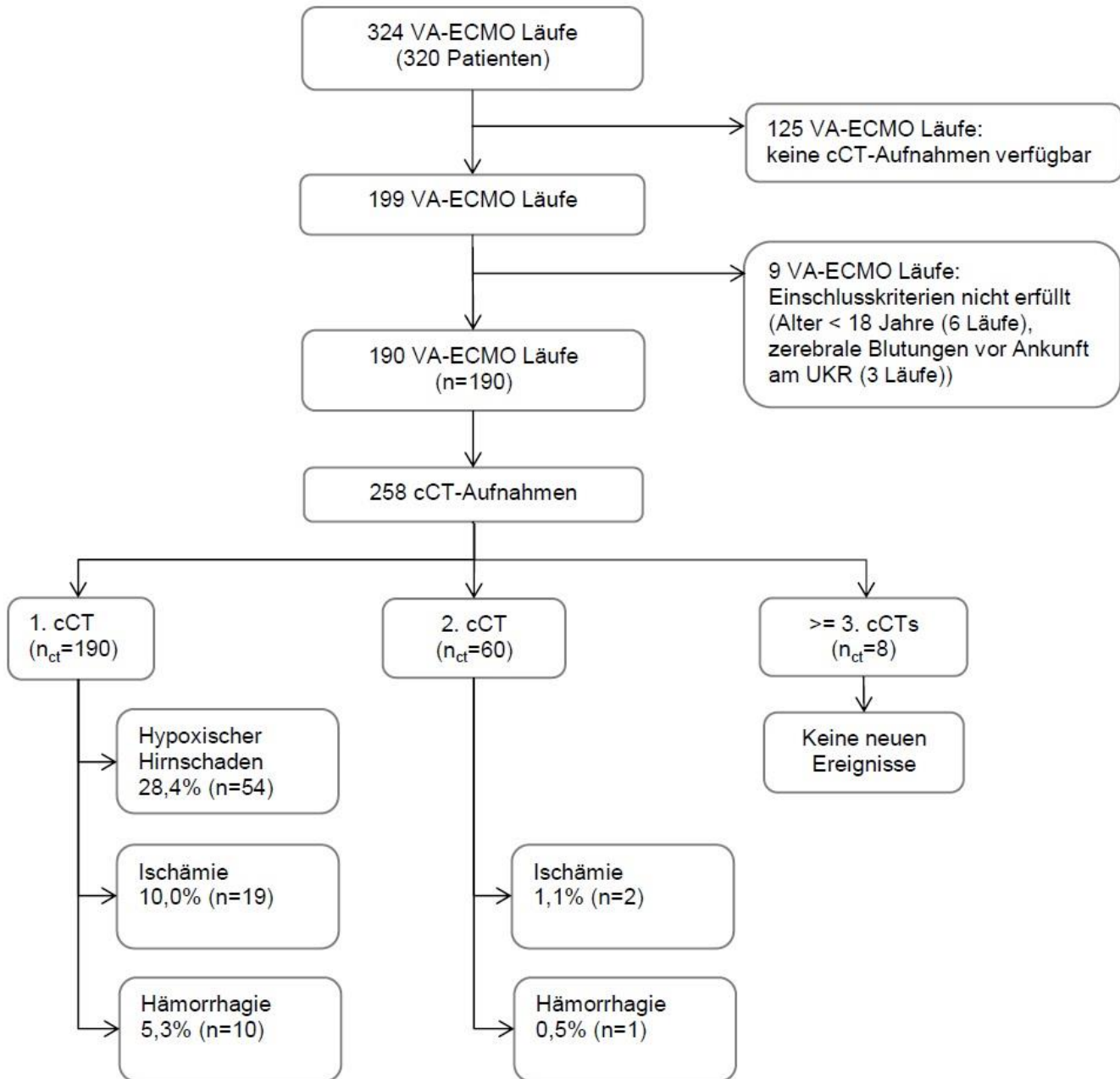


Abbildung 1: Flussdiagramm der Studie

Alle Daten der Abbildung sind in absoluten Zahlen und Prozentwerten (%) angegeben.

VA-ECMO: Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung; cCT: Zerebrale Computertomographie; UKR: Universitätsklinikum Regensburg.

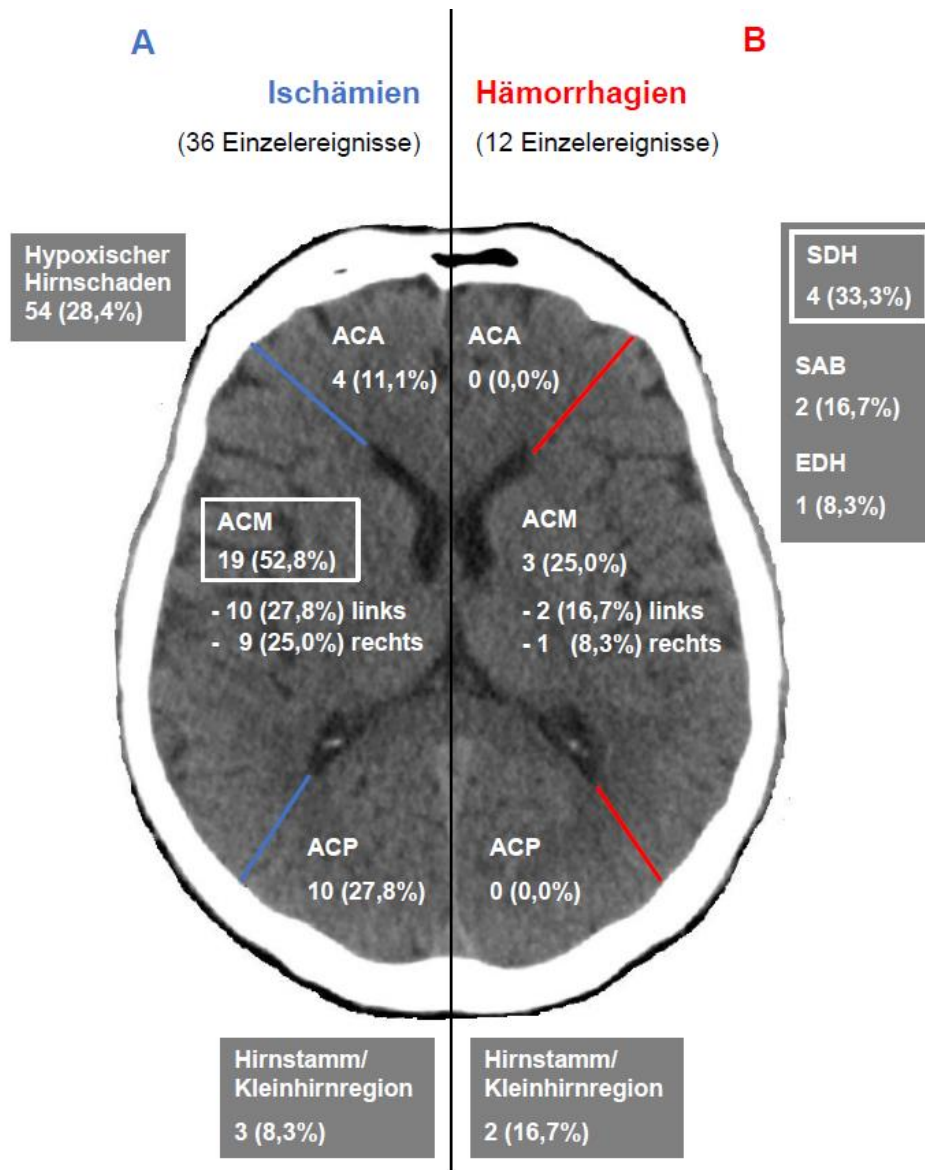


Abbildung 2: Zerebrale Verteilung von Ischämien und Hämorrhagien

Alle Daten der Abbildung sind in absoluten Zahlen und Prozentwerten (%) angegeben.

ACA: Arteria cerebri anterior; ACM: Arteria cerebri media; ACP: Arteria cerebri posterior; SDH: Subduralhämatom; SAB: Subarachnoidalblutung; EDH: Epiduralhämatom.

Variable	Kanülierungen aller Patienten (n=190)	Ohne intrakranielle Ischämien (n=169)	Intrakranielle Ischämien (n=21)	p-Wert	Ohne intrakranielle Hämorrhagien (n=179)	Intrakranielle Hämorrhagien (n=11)	p-Wert
Patientendemografie							
Alter (Jahre)	58,5 (49-65)	57 (49-65)	68 (57-76)	<0,001	58 (49-65)	59 (57-70)	0,376
Geschlecht (männlich, n (%))	128 (67,4)	114 (67,5)	14 (66,7)	>0,999	120 (67,0)	8 (72,7)	>0,999
SOFA Score	12,0 (10,0-14,0)	12,0 (10,0-14,0)	11,5 (10,3-12,8)	0,541	12 (10-14)	10 (10-11)	0,109
Herzstillstand vor ECMO (n (%))	152 (80,0)	137 (81,1)	15 (71,4)	0,383	142 (79,3)	10 (90,9)	0,697
Herz-OP vor ECMO (n (%))	45 (23,7)	36 (21,3)	9 (42,9)	0,052	44 (24,6)	1 (9,1)	0,464
Indikation für ECMO (n (%))							
ECPR	104 (54,7)	94 (55,6)	10 (47,6)	0,497	98 (54,7)	6 (54,5)	>0,999
LCOS	70 (36,8)	62 (36,7)	8 (38,1)	>0,999	66 (36,9)	4 (36,4)	>0,999
Frustranes Weaning vom CPB	16 (8,4)	13 (7,7)	3 (14,3)	0,394	15 (8,4)	1 (9,1)	>0,999
Patientenfaktoren vor ECMO							
apH	7,20 (7,08-7,30)	7,2 (7,06-7,30)	7,2 (7,11-7,26)	0,898	7,20 (7,07-7,30)	7,19 (7,09-7,32)	0,853
paO ₂ (mmHg)	80,5 (65-122)	80 (63-123)	87 (69-105)	0,880	80,5 (63-121)	88,5 (68-166)	0,585
paCO ₂ (mmHg)	45,5 (39-62)	47 (39-65)	41,5 (36-47)	0,114	45 (39-62)	49 (40-63)	0,567
Hb (g/dl)	10,6 (8,9-12,6)	10,9 (9,0-12,6)	9,5 (8,0-11,8)	0,129	10,6 (8,9-12,6)	10,3 (8,8-12,8)	0,671
Thrombozyten (x10 ³ /ul)	184 (134-249)	180,5 (133-242)	228 (145-281)	0,143	181,5 (133-243)	241 (149-277)	0,270
aPTT (Sekunden)	51 (36-105)	50 (35-114)	53 (35-97)	0,712	51 (36-96)	51 (34-120)	0,806
INR	1,4 (1,1-1,9)	1,4 (1,1-1,9)	1,5 (1,1-2,0)	0,941	1,4 (1,1-1,9)	1,3 (1,1-1,5)	0,374
Laktat (mg/dl)	82 (49-133)	89 (51-137)	52 (37-74)	0,009	82 (49-133)	71,5 (51-127)	0,841
Komorbiditäten (n (%))							
Diabetes Mellitus	38 (20,0)	33 (19,5)	5 (23,8)	0,577	37 (20,7)	1 (9,1)	0,697
Niereninsuffizienz	20 (10,5)	16 (9,5)	4 (19,0)	0,247	18 (10,1)	2 (18,2)	0,326
Vorhofflimmern	35 (18,4)	32 (18,9)	3 (14,3)	0,770	2 (18,4)	33 (18,2)	>0,999
Herzinsuffizienz	45 (23,7)	41 (24,3)	4 (19,0)	0,787	42 (23,5)	3 (27,3)	0,724
pAVK	19 (10,0)	17 (10,1)	2 (9,5)	>0,999	19 (10,6)	0 (0,0)	0,606
Asthma/COPD	8 (4,2)	7 (4,1)	1 (4,8)	>0,999	7 (3,9)	1 (9,1)	0,385
Leberfunktionsstörungen	9 (4,7)	7 (4,1)	2 (9,5)	0,261	9 (5,0)	0 (0,0)	>0,999
Koagulopathien	3 (1,6)	2 (1,2)	1 (4,8)	0,298	3 (1,7)	0 (0,0)	>0,999
Autoimmunerkrankungen	13 (6,8)	9 (5,3)	4 (19,0)	0,041	11 (6,1)	2 (18,2)	0,167
Malignome (geheilt und aktuell)	22 (11,6)	18 (10,7)	4 (19,0)	0,275	21 (11,7)	1 (9,1)	>0,999
ECMO-Faktoren							
Gasfluss_2 Stunden (l/min)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (2-3)	0,097	3 (3-4)	3 (2-3,5)	0,169
Blutfluss_2 Stunden (l/min)	3,1 (2,7-3,7)	3,1 (2,7-3,7)	3,2 (2,4-3,6)	0,661	3,2 (2,8-3,7)	2,5 (2,2-3,0)	0,013
Zentrale Kanülierung, (n (%))	19 (10,0)	15 (8,9)	4 (19,0)	0,154	19 (10,6)	0 (0,0)	0,998
Periphere Kanülierung (n (%))	171 (90,0)	154 (91,1)	17 (81,0)	0,154	160 (89,4)	11 (100)	0,998

Tabelle 1: Patientendemografie, Patientenfaktoren, ECMO-Faktoren

Die Daten der Tabelle sind mit Median (IQR) bzw. absoluten Zahlen und Prozentwerten (%) angegeben.

ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ECPR: Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation; LCOS: Low-Cardiac-Output-Syndrom; CPB: Kardiopulmonaler Bypass; apH: Arterieller pH; paO₂: Arterieller Sauerstoffpartialdruck; paCO₂: Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck; Hb: Hämoglobin; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR: International normalized ratio; pAVK: Periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

Variable	OR	95% KI	p-Wert
Herz-OP vor ECMO (j/n)	2,771	1,083-7,089	0,033
Autoimmunerkrankung (j/n)	4,183	1,164-15,038	0,028
Alter (Jahre)	2,459 pro +10	1,489-4,062	<0,001
Laktat prä (mg/dl)	1,125 pro -10	1,017-1,244	0,023
paCO ₂ _2 Stunden (mmHg)	1,164 pro -5	0,853-1,587	0,338
INR highest ^a	1,032 pro +0,5	0,935-1,139	0,527
aPTT lowest ^a (Sekunden)	1,033 pro +5	0,957-1,115	0,401
aPTT_2 Stunden (Sekunden)	1,050 pro +5	0,966-1,140	0,250
Delta DDimer_1 Tag (mg/l) (=DDimer_1 Tag - DDimer prä)	1,386 pro +5	1,101-1,745	0,006
Gasfluss_2 Stunden	1,266 pro -1	0,868-1,846	0,221
Delta Gasfluss_1 Tag (l/min) (=Gasfluss_1 Tag - Gasfluss_2 Stunden)	1,522 pro +1	1,063-2,179	0,022
Blutfluss_2 Stunden (l/min)	1,062 pro -0,5	0,766-1,473	0,718
MAP lowest ^a (mmHg)	1,420 pro -10	0,915-2,204	0,117

Tabelle 2: Risikofaktoren für intrakranielle Ischämien

OR: Odds ratio; KI: Konfidenzintervall; ECMO: Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung; paCO₂: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck; INR: International normalized ratio; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck.

^aHighest und lowest Werte während der ECMO-Unterstützung wurden, falls zutreffend, bis zum Eintreten des zerebralen Ereignisses ermittelt.

Variable	OR	95% KI	p-Wert
KEINE Herz-OP vor ECMO (j/n)	3,259	0,406 – 26,183	0,266
Autoimmunerkrankung (j/n)	3,394	0,652 – 17,657	0,146
Alter (Jahre)	1,272 pro +10	0,767-2,109	0,351
Laktat prä (mg/dl)	1,019 pro -10	0,904-1,148	0,758
paCO ₂ _2 Stunden (mmHg)	1,743 pro -5	1,017-2,985	0,043
INR highest ^a	1,160 pro +0,5	1,046-1,287	0,005
aPTT lowest ^a (Sekunden)	1,114 pro +5	1,013-1,225	0,026
aPTT_2 Stunden (Sekunden)	1,062 pro +5	0,945-1,194	0,313
Delta DDimer_1 Tag (mg/l) (=DDimer_1 Tag - DDimer prä)	1,181 pro +5	0,858-1,624	0,307
Gasfluss_2 Stunden (l/min)	1,578 pro -1	0,809-3,078	0,181
Delta Gasfluss_1 Tag (l/min) (=Gasfluss_1 Tag - Gasfluss_2 Stunden)	1,157 pro +1	0,672-1,993	0,599
Blutfluss_2 Stunden (l/min)	1,882 pro -0,5	1,109-3,192	0,019
MAP lowest ^a (mmHg)	1,758 pro +10	1,060-2,915	0,029

Tabelle 3: Risikofaktoren für intrakranielle Hämorrhagien

OR: Odds ratio; KI: Konfidenzintervall; ECMO: Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung; paCO₂: Arterieller Kohlendioxidpartialdruck; INR: International normalized ratio; aPTT: Aktivierte partielle Thromboplastinzeit; MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck.

^aHighest und lowest Werte während der ECMO-Unterstützung wurden, falls zutreffend, bis zum Eintreten des zerebralen Ereignisses ermittelt.

6.2 Abkürzungsverzeichnis

ACA	Arteria cerebri anterior
ACM	Arteria cerebri media
ACP	Arteria cerebri posterior
apH	Arterieller pH
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BGA	Blutgasanalyse
cCT	Zerebrale Computertomographie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPB	Kardiopulmonaler Bypass
CT	Computertomographie
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	Extrakorporale kardiopulmonale Reanimation
EDH	Epiduralhämatom
EEG	Elektroenzephalografie
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
GOS	Glasgow-Outcome-Scale
Hb	Hämoglobin
INR	International normalized ratio
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LCOS	Low-Cardiac-Output-Syndrom
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
OR	Odds Ratio
paCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SAB	Subarachnoidalblutung
SDH	Subduralhämatom
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment

TCD	Transkraniale Dopplersonographie
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VA-ECMO	Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV-ECMO	Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung

6.3 Wissenschaftliche Originalarbeit

Incidence of early intra-cranial bleeding and ischaemia in adult veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation patients: a retrospective analysis of risk factors

Andrea Koch^{1*}, Maximilian Valentin Malfertheiner^{1*},
Christoph Fisser¹, Jonathan Edward Millar², Lars Sigfried Maier¹,
Florian Zeman³, Florian Poschenrieder⁴, Matthias Lubnow¹,
Alois Philipp⁵ und Thomas Müller¹

¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

² Critical Care Research Group, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

³ Zentrum für klinische Studien, Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

⁴ Institut für Röntgendiagnostik, Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

⁵ Klinik und Poliklinik für Herz-, Thorax-, und herznahe Gefäßchirurgie, Universitätsklinik Regensburg, Deutschland

* haben gleichermaßen beigetragen


publiziert in Perfusion Band 35, Mai 2020, Seiten 8-17 (Impact Faktor: 0,950)

DOI: 10.1177/0267659120907438

Incidence of early intra-cranial bleeding and ischaemia in adult veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and extracorporeal cardiopulmonary resuscitation patients: a retrospective analysis of risk factors

Perfusion
2020, Vol. 35(1S) 8–17
© The Author(s) 2020
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/0267659120907438
journals.sagepub.com/home/prf



Maximilian Valentin Malfertheiner,^{1*}  Andrea Koch,^{1*}
Christoph Fisser,¹ Jonathan Edward Millar,² Lars Sigfried Maier,¹
Florian Zeman,³ Florian Poschenrieder,⁴ Matthias Lubnow,¹
Alois Philipp⁵ and Thomas Müller¹

Abstract

Background: Cerebral complications in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation are known to have a strong impact on mortality and morbidity. Aim of this study is to investigate the early incidence, risk factors and in-hospital mortality of intra-cranial ischaemia and haemorrhage in adults undergoing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatment.

Methods: This study is a single-centre retrospective analysis on adult patients undergoing veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation for different indications. The inclusion criterion included patients with early routine cerebral computed tomography imaging during extracorporeal membrane oxygenation, with no clinical evidence of cerebral pathology prior to cannulation. Cerebral complications were grouped by aetiology and the territories of the brain's supplying arteries.

Results: One hundred eighty-seven adult patients with a total of 190 veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation treatments were included. A total of 16.3% (n=31) had evidence of either cerebral ischaemia (11.1%) or haemorrhage (5.8%); one patient suffered from both. Cerebral computed tomography scans were performed early in median on the first day after extracorporeal membrane oxygenation cannulation; in-hospital mortality of intra-cranial ischaemia and haemorrhage was 71.4% and 45.5%, respectively. Associated with an increased risk for ischaemic lesions were cannulation of the ascending aorta, higher age, presence of an autoimmune disease and cardiac surgery prior to veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. An association with haemorrhagic lesions was found for a lower blood PaCO₂ at 2 hours, lower blood flow through the extracorporeal membrane oxygenation device at 2 hours, higher international normalized ratio and constantly higher activated partial thromboplastin time values as well as higher mean arterial pressures until haemorrhagic lesions were evident.

Conclusion: Cerebral complications are frequent in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation and may be clinically silent events. Careful monitoring with routine neuroimaging seems to be the most appropriate diagnostic approach at present. Intra-cranial ischaemia occurs more frequent than haemorrhage and is associated with cannulation of the aorta ascendens.

¹Department of Internal Medicine II, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

²Critical Care Research Group, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

³Center for Clinical Studies, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

⁴Department of Radiology, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

⁵Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

*M.V.M. and A.K. contributed equally.

Corresponding author:

Maximilian Valentin Malfertheiner, Department of Internal Medicine II, University Hospital Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany.

Email: maximilian.malfertheiner@ukr.de

Keywords

extracorporeal membrane oxygenation; veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, cerebral complications; neurologic complications; intra-cranial brain haemorrhage; haemorrhagic stroke; cerebral stroke; cerebral infarction; ischaemic stroke; cardiogenic shock

Background

Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (V-A ECMO) is used to support patients with cardiac failure outside the operating room for limited periods of time. Common indications include refractory cardiogenic shock due to acute coronary syndrome (ACS), myocarditis, low cardiac output syndrome (LCOS), extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR), septic shock and organ failure after heart or lung transplantation¹. In Germany, the utilization of V-A ECMO has increased 35-fold from 2007 to 2014², which may be attributed to an improved risk-benefit ratio associated with technological improvements in ECMO devices³. In general intra-cranial bleeding and thromboembolic events remain common,^{4,5} with severe implications for both survival,^{6,7} long-term cognitive functions and quality of life.^{8,9} According to the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO; Ann Arbor, MI, USA) Registry, ischaemic and haemorrhagic stroke occurred in 2.2-6.3% and 1.2-2.5% of patients, respectively.^{10,11} When analysing autopsy results, higher rates are seen, with ischaemic or haemorrhagic brain lesions found as the predominant pathology in 9 of 10 patients,¹² indicating a significant underreporting. In addition, with recent improvements in ECMO technology, patient management, anticoagulation and cannulas,¹³ there is a need for updated epidemiological data.^{2,14}

The aim of this study was to investigate the early incidence of brain lesions in adult patients treated with V-A ECMO, and to characterize these by type (ischaemic vs. haemorrhagic) and location in the brain. Furthermore, potential risk factors for brain lesions were analysed.

Methods

Patients

For this retrospective analysis, the ECMO database of the University Hospital Regensburg (UKR), which is recorded in a prospective fashion, was used. The database records important clinical information on all ECMO patients (patient-related data, ECMO characteristics, ventilation settings, medication, haemodynamic data, laboratory values and complications).

All V-A ECMO treatments between March 2011 and August 2016 were checked against the following inclusion criteria: 1. patient age ≥ 18 years, 2. availability of at least one cerebral computed tomography (cCT) scan obtained during ECMO support and 3. no evidence of

cerebral bleeding prior to arrival at UKR. All calculations in this article relate to the total number of treatments (n = 190).

ECMO management and early cerebral CT performances at our institution. The standard of care at UKR is to provide a bolus dose of 2,000-5,000 IU unfractionated heparin (UFH) during peripheral ECMO cannulation, except in ECPR cases post-cardiotomy and when active bleeding is suspected. No heparin is used in the priming solution of the ECMO circuit. After cannulation, a continuous intravenous infusion of UFH is used for systemic anticoagulation, aiming for a 1.5- to 2-fold increase (respectively, 50-80 seconds) of the activated partial thromboplastin time (aPTT). The aPTT and dose of UFH are monitored once daily, more often only if adjustment is necessary. When bleeding occurs, UFH is stopped and restarted once the bleeding is controlled. All patients undergo arterial blood gas (ABG) analysis before ECMO cannulation (pre-ECMO values) and 2 hours after. During ECMO support, ABG, haematological, biochemical and coagulative blood markers are recorded each morning. In our institution, a first CT scan is performed deliberately soon after ECMO cannulation (on the first or second day). This CT scan includes cerebral (cCT), chest, abdominal and thigh imaging to verify correct positions of the cannulas, to screen for a focus of infection, unrecognized haemorrhage or malignancies, and to identify early signs of cerebral ischaemia/haemorrhage that may not yet be clinically evident. The early CT scan (within 48 hours) is deferred only when patients are too unstable for transportation or if the reason for V-A ECMO is clear and the patient improves rapidly. Further cCT scans are only performed when patients exhibit new neurologic abnormalities or if patients have persistent neurologic disabilities after CPR.

Analysis of cerebral CT images

Formal radiologist's reports of cCT images were screened to identify evidence of cerebral pathology, namely, hypoxic brain injury, ischaemia, intraparenchymal haemorrhage (IPH), subarachnoid haemorrhage (SAH), subdural haemorrhage (SDH) or epidural haemorrhage (EDH). Where present, the largest extent (length and width) of these lesions was recorded and they were allocated to the corresponding arterial territory: anterior cerebral artery (ACA), middle cerebral

artery (MCA), posterior cerebral artery (PCA) or brainstem/cerebellar territory. Controversial reports were reviewed and reevaluated in collaboration with a radiologist. Only the primary manifestation of a cerebral complication was categorized, while a secondary haemorrhagic transformation was classified as primary ischaemic.

If there was evidence of hypoxic brain injury, patients were classified in two groups: moderate hypoxic injury (basal ganglia definable, with reduced corticomedullary differentiation) and generalized severe hypoxic injury (basal ganglia undefinable, no corticomedullary differentiation, generalized cerebral oedema or early brainstem incarceration).

Where available, follow-up data were obtained for patients after discharge and categorized into three of the five groups of the Glasgow Outcome Scale (GOS):¹⁵ good recovery (GOS 5), moderate disability (GOS 4) and severe disability (GOS 3).

Statistical analysis

Descriptive statistics are presented with the number and percentage for categorical variables and with median (25th–75th percentile interquartile range (IQR)) for continuous variables, as the broad majority was, according to the Kolmogorov–Smirnov test, not normally distributed. Between-group comparisons of categorical and metric variables were performed using Fisher's exact test or Mann–Whitney U test. All odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated by binary logistic regression to identify risk factors for cerebral ischaemia and haemorrhage.

A *p* value of <0.05 was considered statistically significant. The analyses were performed using IBM SPSS Statistic software version 24.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA).

Results

Patients

Among 320 patients who underwent V-A ECMO during the study period (324 ECMO treatments), 134 treatments did not meet the inclusion criteria because 1. patient age <18 years (6 treatments), 2. no cCT scan obtained during ECMO support (125 treatments) and 3. cerebral bleeding diagnosed prior to arrival at UKR (3 treatments). By absolute numbers, this led to the inclusion of 187 patients (190 V-A ECMO treatments; Figure 1).

Patient's median age in all included ECMO treatments was 58.5 (IQR: 49–65) years, 67.4% (*n* = 128) were male. The most common reason for initiation of V-A ECMO was ECPR (54.7%), followed by LCOS

(36.8%) and failure to wean from cardiopulmonary bypass (8.4%). In total, 80.0% (*n* = 152) had suffered a cardiac arrest prior to initiation of ECMO. The group of ECPR cases included 19 out-of-hospital cannulations. Univariate comparisons of baseline characteristics of patients and their co-morbidities are presented in Table 1. Intake of antiplatelet medication was only documented in two patients.

The in-hospital mortality was 65.2% (*n* = 122). After hospital discharge, follow-up data were available for 39 (59.1%) of 66 survivors. 20.5% (*n* = 8) had a good recovery (GOS 5), while 59.0% (*n* = 23) had moderate disabilities (GOS 4), and 20.5% (*n* = 8) had severe disabilities (GOS 3).

ECMO characteristics

Most cannulations were performed peripherally via the femoral artery (90.0%), while the remainder were cannulated centrally (ascending aorta (6.8%), subclavian artery (3.2%)). The median length of ECMO support was 4 (IQR: 2–8) days. Univariate comparisons of ECMO factors are presented in Table 1. An overview of ECMO pumps and oxygenators is given in the Supplemental Material (S1).

Analysis of cerebral CT images

Overall, 258 cCT scans were evaluated; all patients included in the analysis had at least one early, within 48 hours of cannulation, cCT for each individual ECMO treatment (*n* = 190), which was performed in median during Day 1 (IQR: 0–2). In 46.8% (*n* = 89) of cases, this first cCT scan was obtained on the day of cannulation. Those who had a second cCT scan (*n* = 60) underwent imaging in median on Day 3 (IQR: 2.0–6.8). For ECMO treatments in which a third (*n* = 6) or fourth cCT (*n* = 2) scan was obtained, no new cerebral lesions were identified.

Of all included patients, 16.3% (*n* = 31) had evidence of cerebral lesions on cCT (first or second cCT); ischaemic lesions in 11.1% (*n* = 21) and haemorrhagic lesions in 5.8% (*n* = 11) (Figure 1). In one case, there was both an ischaemic and haemorrhagic lesion identified in the first cCT scan. The distribution of brain lesions is illustrated in Figure 2. In-hospital mortality of patients with cerebral ischaemia and haemorrhage was 71.4% and 45.5%, respectively. This was not significantly different from patients without lesions (*p* = 0.630 for ischaemia and *p* = 0.205 for haemorrhage).

During V-A ECMO, hypoxic brain injury, already visible in the first cCT scan, was present in 28.4% (*n* = 54). In these patients, in-hospital mortality was 96%. 20.4% (*n* = 11) of hypoxic brain injuries were graded as moderate and 79.6% (*n* = 43) as generalized.

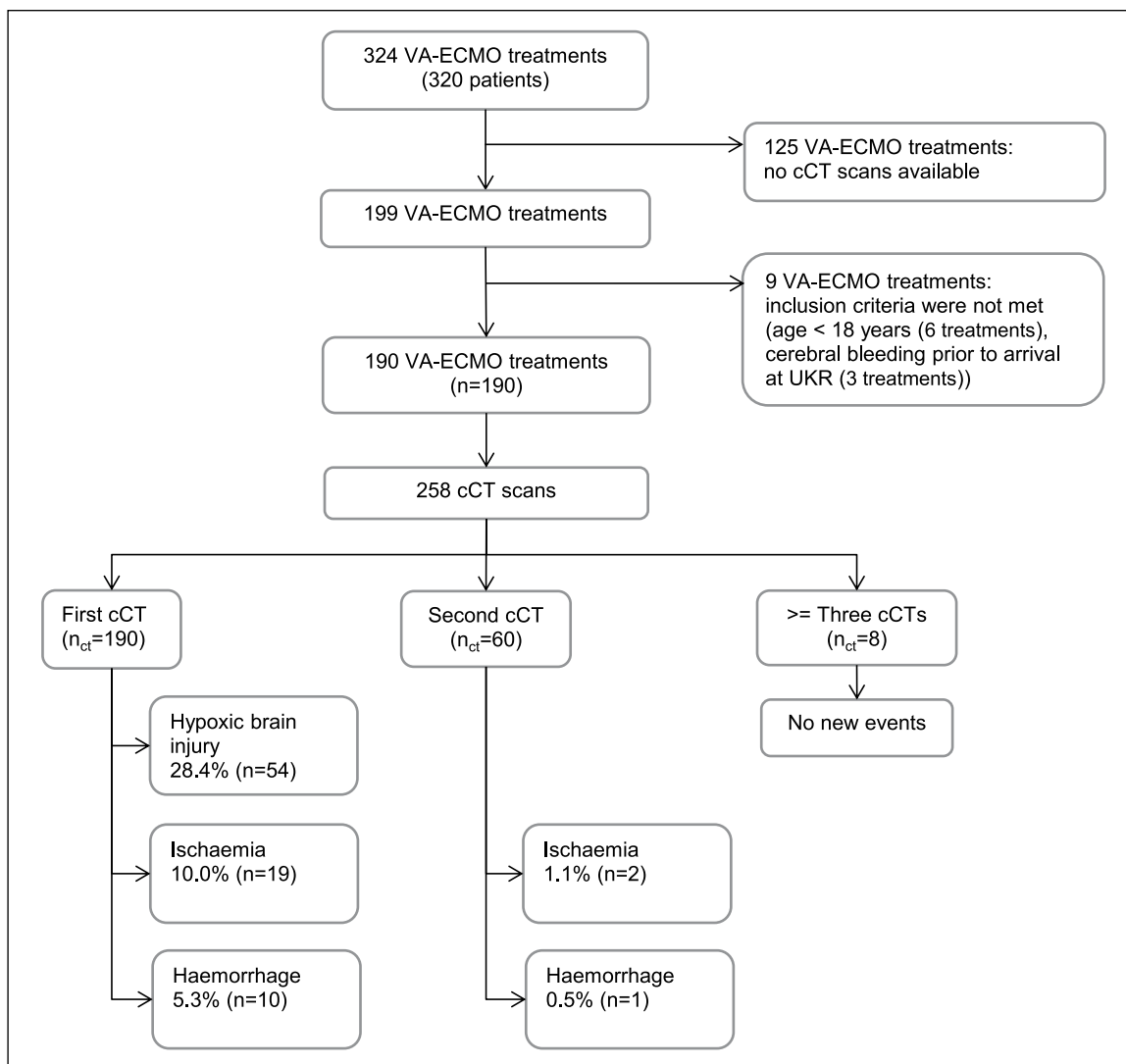


Figure 1. Flow chart of the study.

Prior to ECMO, 81.8% of cases with moderate hypoxic brain injury, and 97.7% of the cases with generalized hypoxic injury, suffered cardiac arrest.

The median size of ischaemic lesions was 2.0 (IQR: 1.0-3.6) cm in length and 1.1 (IQR: 0.6-2.9) cm in width. IPH had a median length of 2.1 (IQR: 0.9-5.0) cm and a width of 0.8 (IQR: 0.8-3.0) cm. Multifocal ischaemic events were recorded in 3.2% (n=6). There were no multifocal haemorrhagic events.

Variables associated with cerebral complications during V-A ECMO

Ischaemic lesions. Of all patients, 11.1% (n=21) had an ischaemic lesion diagnosed on a cCT scan. Multiple variables from baseline and during V-A ECMO treatment were analysed for univariate risk association of ischaemic lesions; the results are presented in Tables 1

and 2. Variables associated with a risk of ischaemic lesions were the following: higher age, presence of an autoimmune disease, cardiac surgery prior to V-A ECMO and a higher increase in sweep gas flow within the first 24 hours of treatment (Table 2).

Regarding the site of cannulation, the risk of intracranial ischaemia was significantly higher when the ascending aorta (n=13) was used for return (OR=4.0 (1.1-14.3), p=0.033). Subclavian artery cannulation (n=6) was not associated with ischaemic complications (p=0.999). Overall, cannulation of the femoral artery (n=171) has shown to be protective, although not significant, as the occurrence of cerebral ischaemia was higher, when the cannula was not in the femoral artery (OR=2.4 (0.7-8.1), p=0.154). Atrial fibrillation, hypocapnia, lower aPTT, INR values or lower heparin doses at any time during ECMO support were not associated with the incidence of cerebral ischaemia.

Table 1. Patient demographics, patient factors and ECMO factors in patients with ischaemic lesions or haemorrhagic lesions.

Variable	Cannulations of all patients (n = 190)	No intra-cranial ischaemia (n = 169)	Intra-cranial ischaemia (n = 21)	p value	No intra-cranial haemorrhage (n = 179)	Intra-cranial haemorrhage (n = 11)	p value
Baseline characteristics							
Age (years)	58.5 (49-65)	57 (49-65)	68 (57-76)	<0.001	58 (49-65)	59 (57-70)	0.376
Gender (male), n (%)	128 (67.4)	114 (67.5)	14 (66.7)	>0.999	120 (67.0)	8 (72.7)	>0.999
SOFA score	12.0 (10.0-14.0)	12.0 (10.0-14.0)	11.5 (10.3-12.8)	0.541	12 (10-14)	10 (10-11)	0.109
Cardiac arrest prior to ECMO, n (%)	152 (80.0)	137 (81.1)	15 (71.4)	0.383	142 (79.3)	10 (90.9)	0.697
Cardiac surgery prior to ECMO, n (%)	45 (23.7)	36 (21.3)	9 (42.9)	0.052	44 (24.6)	1 (9.1)	0.464
Indication for ECMO, n (%)							
ECPR	104 (54.7)	94 (55.6)	10 (47.6)	0.497	98 (54.7)	6 (54.5)	>0.999
LCOS	70 (36.8)	62 (36.7)	8 (38.1)	>0.999	66 (36.9)	4 (36.4)	>0.999
Failure to wean from CPB	16 (8.4)	13 (7.7)	3 (14.3)	0.394	15 (8.4)	1 (9.1)	>0.999
Baseline patient factors							
apH	7.20 (7.08-7.30)	7.2 (7.06-7.30)	7.2 (7.11-7.26)	0.898	7.20 (7.07-7.30)	7.19 (7.09-7.32)	0.853
PaO ₂ (mm Hg)	80.5 (65-122)	80 (63-123)	87 (69-105)	0.880	80.5 (63-121)	88.5 (68-166)	0.585
PaCO ₂ (mm Hg)	45.5 (39-62)	47 (39-65)	41.5 (36-47)	0.114	45 (39-62)	49 (40-63)	0.567
Hb (g/dL)	10.6 (8.9-12.6)	10.9 (9.0-12.6)	9.5 (8.0-11.8)	0.129	10.6 (8.9-12.6)	10.3 (8.8-12.8)	0.671
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	184 (134-249)	180.5 (133-242)	228 (145-281)	0.143	181.5 (133-243)	241 (149-277)	0.270
aPTT (seconds)	51 (36-105)	50 (35-114)	53 (35-97)	0.712	51 (36-96)	51 (34-120)	0.806
INR	1.4 (1.1-1.9)	1.4 (1.1-1.9)	1.5 (1.1-2.0)	0.941	1.4 (1.1-1.9)	1.3 (1.1-1.5)	0.374
Lactate (mg/dL)	82 (49-133)	89 (51-137)	52 (37-74)	0.009	82 (49-133)	71.5 (51-127)	0.841
Co-morbidities, n (%)							
Diabetes mellitus	38 (20.0)	33 (19.5)	5 (23.8)	0.577	37 (20.7)	1 (9.1)	0.697
Renal insufficiency	20 (10.5)	16 (9.5)	4 (19.0)	0.247	18 (10.1)	2 (18.2)	0.326
Atrial fibrillation	35 (18.4)	32 (18.9)	3 (14.3)	0.770	2 (18.4)	33 (18.2)	>0.999
Cardiac failure	45 (23.7)	41 (24.3)	4 (19.0)	0.787	42 (23.5)	3 (27.3)	0.724
Peripheral vascular disease	19 (10.0)	17 (10.1)	2 (9.5)	>0.999	19 (10.6)	0 (0.0)	0.606
Asthma/COPD	8 (4.2)	7 (4.1)	1 (4.8)	>0.999	7 (3.9)	1 (9.1)	0.385
Liver dysfunction	9 (4.7)	7 (4.1)	2 (9.5)	0.261	9 (5.0)	0 (0.0)	>0.999
Coagulopathies	3 (1.6)	2 (1.2)	1 (4.8)	0.298	3 (1.7)	0 (0.0)	>0.999
Autoimmune disease	13 (6.8)	9 (5.3)	4 (19.0)	0.041	11 (6.1)	2 (18.2)	0.167
Malignoma (past and present)	22 (11.6)	18 (10.7)	4 (19.0)	0.275	21 (11.7)	1 (9.1)	>0.999
ECMO factors							
Gas flow_2 hours (L/min)	3 (3-4)	3 (3-4)	3 (2-3)	0.097	3 (3-4)	3 (2-3.5)	0.169
Blood Flow_2 hours (L/min)	3.1 (2.7-3.7)	3.1 (2.7-3.7)	3.2 (2.4-3.6)	0.661	3.2 (2.8-3.7)	2.5 (2.2-3.0)	0.013
Central cannulation, n (%)	19 (10.0)	15 (8.9)	4 (19.0)	0.154	19 (10.6)	0 (0.0)	0.998
Peripheral cannulation, n (%)	171 (90.0)	154 (91.1)	17 (81.0)	0.154	160 (89.4)	11 (100)	0.998

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; BMI: body mass index; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; ECPR: extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; LCOS: low cardiac output state; CPB: cardiopulmonary bypass; apH: arterial pH; PaO₂: arterial partial pressure of oxygen; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; Hb: haemoglobin; aPTT: activated partial thromboplastin time; INR: international normalized ratio; COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

Data are shown as median (interquartile range) or n (%). Bold face indicates a p value of <0.05 was considered statistically significant.

Haemorrhagic lesions. Haemorrhagic lesions occurred in 5.8% (n = 11) of patients. The variables analysed for univariate risk association are shown in Tables 1 and 3. An

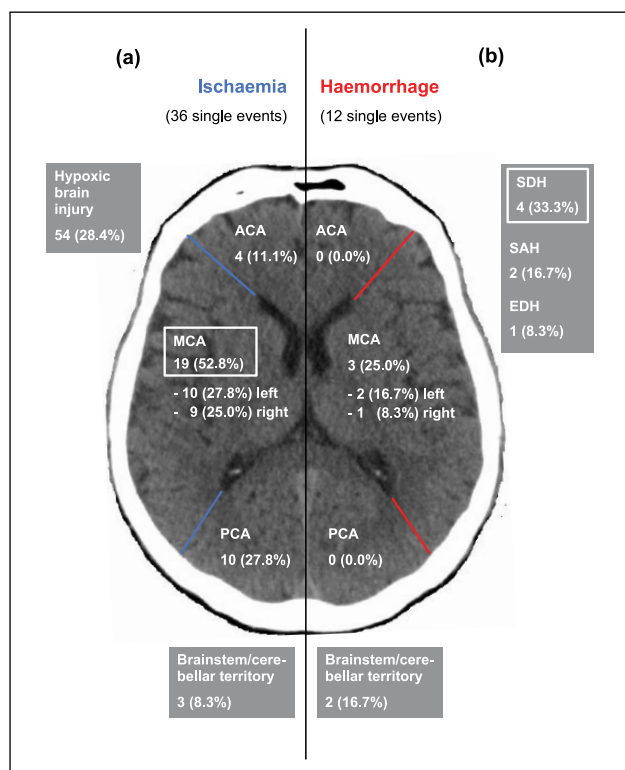


Figure 2. Distribution of (a) ischaemic and (b) haemorrhagic events in the cerebral vascular territories, the brain stem and cerebellum. Events are given in absolute numbers and percentage (%).

ACA: anterior cerebral artery; MCA: middle cerebral artery; PCA: posterior cerebral artery; SDH: subdural haemorrhage; SAH: subarachnoid haemorrhage; EDH: epidural haemorrhage.

association was found for a lower PaCO₂ at 2 hours (31 vs. 35 mmHg), lower blood flow through the ECMO device at 2 hours, higher INR values and constantly higher aPTT values as well as higher mean arterial pressures (MAP) until haemorrhagic lesions were identified. Higher heparin dosages at any time during ECMO support were not associated with cerebral haemorrhage.

Discussion

With thrombotic and haemorrhagic events still being the major complications of modern ECMO therapy, their occurrence within the central nervous system is one of the most feared ECMO complications.¹⁶ We performed this analysis to add information on the appearance of cerebral complications in V-A ECMO patients and to gain further insight into associated risk factors. To our knowledge, this is the largest study to date in this area with 187 adult patients (n = 190 V-A ECMO treatments) with early CT scans of the brain after initiation of V-A ECMO.

Our most relevant points are the early appearances of brain lesions in V-A ECMO patients and a high incidence of 16.3%; ischaemic lesions were associated with cannulation of the ascending aorta and haemorrhagic lesions with higher INR values and higher minimum aPTT values.

In recent literature, several studies have reported on cerebral complications in the ECMO populations.^{9,17,18} However, in our experience, it is important to distinguish between cardiac V-A ECMO and respiratory veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (V-V ECMO) patients as the underlying conditions of the patients are very different and also treatment modalities are handled differently in regard to blood flows, cannulas and anticoagulation.

Table 2. Risk factors for intra-cranial ischaemia during V-A ECMO.

Variable	OR	95% CI	p value
Cardiac surgery prior to ECMO	2.771	1.083-7.089	0.033
Autoimmune disease	4.183	1.164-15.038	0.028
Age (years)	2.459 by +10	1.489-4.062	<0.001
Lactate_pre (mmol/L)	1.125 by -10	1.017-1.244	0.023
PaCO ₂ _2 hours (mm Hg)	1.164 by -5	0.853-1.587	0.338
INR highest ^a	1.032 by +0.5	0.935-1.139	0.527
aPTT lowest ^a (seconds)	1.033 by +5	0.957-1.115	0.401
aPTT_2 hours (seconds)	1.050 by +5	0.966-1.140	0.250
Delta DDimer_1 day (mg/L) (=DDimer_1 day - DDimer_pre)	1.386 by +5	1.101-1.745	0.006
Gas flow_2 hours (L/min)	1.266 by -1	0.868-1.846	0.221
Blood flow_2 hours (L/min)	1.062 by -0.5	0.766-1.473	0.718
MAP lowest ^a (mm Hg)	1.420 by -10	0.915-2.204	0.117

OR: odds ratio; CI: confidence interval; V-A ECMO: veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; Hb: haemoglobin; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; MAP: mean arterial pressure.

^aHighest and lowest values during ECMO support until the event happened (if applicable). Bold face indicates a p value of <0.05 was considered statistically significant.

Table 3. Risk factors for intra-cranial haemorrhage during V-A ECMO.

Variable	OR	95% CI	p value
No cardiac surgery prior to ECMO	3.259	0.406-26.183	0.266
Autoimmune disease	3.394	0.652-17.657	0.146
Age (years)	1.272 by +10	0.767-2.109	0.351
Lactate_pre (mmol/L)	1.019 by -10	0.904-1.148	0.758
PaCO ₂ _2 hours (mmHg)	1.743 by -5	1.017-2.985	0.043
INR highest*	1.160 by +0.5	1.046-1.287	0.005
aPTT lowest ^a (seconds)	1.114 by +5	1.013-1.225	0.026
aPTT_2 hours (seconds)	1.062 by +5	0.945-1.194	0.313
Delta DDimer_1 day (mg/L) (=DDimer_1 day - DDimer_pre)	1.181 by +5	0.858-1.624	0.307
Gas flow_2 hours (L/min)	1.578 by -1	0.809-3.078	0.181
Blood flow_2 hours (L/min)	1.882 by -0.5	1.109-3.192	0.019
MAP lowest ^a (mmHg)	1.758 by +10	1.060-2.915	0.029

V-A ECMO: veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation; OR: odds ratio; CI: confidence interval; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; Hb: haemoglobin; INR: international normalized ratio; aPTT: activated partial thromboplastin time; MAP: mean arterial pressure ^aHighest and lowest values during ECMO support until the event happened (if applicable). Bold face indicates a p value of <0.05 was considered statistically significant.

Incidences of ischaemic and haemorrhagic lesions in our study were 11.1% and 5.8%, respectively. In the published literature, the incidence of intra-cranial ischaemia and haemorrhage in adult V-A ECMO patients varied between 2.2% and 6.3%, and 1.2% and 6.4%, respectively.^{4,11,19,20} Data from the ELSO Registry reported an incidence of 7.9% for ischaemia and 1.8% for haemorrhage in a total of 4,522 adult patients supported with V-A ECMO. These data, however, underly limitations of a registry with voluntary reporting, missing data and high probability of an underestimation. Notably, there are three single-centre V-A ECMO studies exceeding the incidence of 6.4% for intra-cranial haemorrhage. In 1999, Kasirajan et al.²¹ reported an incidence of 18.9%, and based on more recent data in 2016, Omar et al.²² found 7.8%. Fletcher Sandersjö et al.¹⁸ reported even 27% for adult V-A ECMO patients receiving neuroimaging. The rate of haemorrhagic lesions (5.8%) in our study falls within the most common range found in the literature (1.2-6.4%) but ranks unexpectedly high considering that first cCT scans were performed in median on Day 1. It has been suggested that neurological complications associated with ECMO are poorly understood,¹⁴ and due to a lack of routine neuroimaging in many studies, cerebral complications might have been underestimated.^{18,23,24} Lidegran et al.²⁴ also found higher incidences of ischaemic stroke (9%) and intracerebral haemorrhage (ICH; 15%), when cCT scans during ECMO were available; however, this study included V-V and V-A ECMO in paediatric and adult patients. The relatively high appearance of ischaemic events in our study is probably due to more incidental findings as discussed above and a higher number of patients with CPR.

In-hospital mortality in patients with ischaemic lesions was 71.4% and 45.5% for patients with haemorrhagic lesions. Patients with hypoxic brain injury had an in-hospital mortality of 96.3% in our study population. The mortality associated with ischaemic lesions accords with previous estimates, where it ranged from 60% to 82%.¹¹ The mortality associated with haemorrhagic brain lesions during ECMO has previously been estimated between 80% and 96%.^{11,21,22} The difference to our better survival rates may be explained by the fact that also clinically silent, minor bleeding events have been recorded with routine cCT scans. When taking all lesions independent of size into account, we could not identify an association between intra-cranial ischaemia or haemorrhage and mortality, as it has been reported previously in literature.^{6,7} Regarding mortality of intra-cranial lesions, our patient outcome was good, despite their early appearances, so it may be beneficial to use early cCT imaging to adjust anticoagulation in time. This may indicate that early diagnosis of brain lesions is important to adjust therapy and, thus, improve patient anticoagulation management that may influence outcome.

Regarding variables associated with an elevated risk for intra-cranial ischaemia, we found patient characteristics including higher age, pre-existing autoimmune disease and cardiac surgery prior to ECMO to be independent risk factors; those are all parameters that have also been associated with ischaemic stroke in patient populations other than ECMO.^{25,26} An ECMO-specific variable that has shown to be statistically significant is change to higher sweep gas flows within the first 24 hours of treatment.

While sweep gas flow and CO₂ levels have been previously identified as being associated with cerebral

complications,^{27,28} reduced ECMO blood flow was not.²⁹ If ECMO settings are responsible for increased cerebral complications, this still has to be shown. Variables like oxygenator surface, pre- and post-oxygenator pressure as well as coating of the system are also likely to play a crucial role.

Interestingly, lower ECMO blood flow is also associated with intra-cranial haemorrhage in our study. Other variables to indicate a higher risk were a lower PaCO₂ at 2 hours (31 vs. 35 mmHg), a higher INR value, constantly higher aPTT values and a higher MAP until haemorrhagic lesions were evident. Pathophysiologic considerations regarding lower blood flow could be that low blood flow within the ECMO system favours clot formation. Consecutively, these clots could either cause thrombotic emboli or induce haemolysis with higher bleeding risks. If these hypotheses are relevant, then need to be shown in further research.^{21,22} As fast reduction of PaCO₂ levels was mentioned as a risk factor for neurologic complications before,^{27,28} our centre policy is to increase the sweep gas flow step by step; however, we do not follow a strict protocol yet.

Our data give further insight into the appearance of cerebral complications in V-A ECMO patients. The high appearance indicates the need for better monitoring in our patients. Neuroimaging gives only a snapshot, and the best timing is not known at present. However, most of the events seem to occur early in/before ECMO treatment; therefore, we would suggest to perform a cCT scan on the first day of ECMO treatment. Current state of alternative brain monitoring options has recently been reviewed by Lorusso et al.¹⁶ If continuous electroencephalography monitoring or near infrared spectroscopy can have a positive impact on patient outcome has yet to be shown.^{30,31,32}

Other points to start from are changes in ECMO management strategies like sweep gas flow, blood flow, cannulation sites or optimization of coagulation. A recent report by Kalbhenn et al.³³ showed a reduced incidence of intra-cranial haemorrhage in V-V ECMO with target-controlled coagulation factor substitution. Generation of prospective data would be very valuable to take steps towards better prevention strategies for cerebral complications, especially as case numbers of patients receiving V-A ECMO are still rising in Germany and other countries. Reasons for this increase are technological improvement, encouraging reports and probably also a good reimbursement situation. Therefore, it is important to carefully consider possible complications.

Our study has several limitations. A main limitation is its retrospective design. And besides being the largest study on cerebral complications in V-A ECMO patients, the sample size is still a limitation. The low number of

pathologic findings does not allow a multivariate analysis. Further, not all patients in the study period underwent a cCT scan, which can be considered a selection bias. A limitation of the cCT scans is that ischaemic strokes only show up 6-8 hours after stroke symptoms appear. In almost 55% of our patients, the ECMO was used for ECPR, which implies that many cerebral pathologies might have been caused by the reanimation.

The intention to perform an early cCT scan soon after ECMO cannulation is what distinguishes the presented data from other reports, where patients who died early on ECMO were not considered to have suffered cerebral lesions²⁷ or neuroimaging was only performed when neurologic symptoms have been noticed.^{17,27} This is why our results might add incidental findings and give a better estimate of cerebral complications in V-A ECMO patients.

Conclusion

Cerebral complications are frequent in patients on V-A ECMO and may be clinically silent events both for cardiac support and ECPR. Careful monitoring with liberal indication for neuroimaging is advisable.

Intra-cranial ischaemia occurred more frequent than haemorrhage in our patients and was in the presented study associated with cannulation of the ascending aorta. This aspect should be considered when the cannulation site is chosen, although further research is needed to confirm this point. The precise roles of initial setting of PaCO₂ levels and management of coagulation parameters have to be evaluated carefully, to possibly improve patient care in the future.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Consent for Publication

Consent for publication was waived by the local ethics committee as all data are retrospectively collected from routine care. And no information in the manuscript allows a connection to a single patient.

Ethical Approval and Consent to Participate

The requirement of individual patient consent and necessity of approval for the data report were waived by the local ethics committee because of the study's design and data collection from routine care. A letter from the local ethics committee is on file.

Author Contributions

All the authors read and approved the final manuscript for submission. M.V.M. and A.K. were responsible for drafting the article and were involved in the acquisition of data, analysis and interpretation of this information. L.S.M., F.P., A.P., T.M. and M.L. were involved in the conception, hypotheses delineation and the design of the study and its revision prior to submission. C.F., J.E.M. and F.Z. were involved in the analysis and interpretation of this information, and the critical revision of the article prior to submission.


Acknowledgements

We would like to thank the nursing staff of the intensive care units and the perfusionists of the University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany, for their excellent work.

Availability of Data and Material

The datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

ORCID iD

Maximilian Valentin Malfertheiner  <https://orcid.org/0000-0002-6245-2614>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

References

- Makdisi G, Wang I-W. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015; 7: E166–E176.
- Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med* 2016; 42: 889–896.
- Abrams D, Combes A, Brodie D. What's new in extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure and cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med* 2014; 40: 609–612.
- Aubron C, DePuydt J, Belon F, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 2016; 6: 97.
- Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, et al. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs* 2006; 29: 1121–1131.
- Lan C, Tsai P-R, Chen Y-S, et al. Prognostic factors for adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support—a 14-year experience at a medical center. *Artif Organs* 2010; 34: E59–E64.
- Xie HX, Yang F, Jiang CJ, et al. Predictors of in-hospital mortality in adult postcardiotomy cardiogenic shock patients successfully weaned from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2017; 97: 929–933.
- Carod-Artal FJ, Egidio JA. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 204–214.
- Von Bahr V, Kalzen H, Hultman J, et al. Long-term cognitive outcome and brain imaging in adults after extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med* 2018; 46: e351–e358.
- Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016. *ASAIO J* 2017; 63: 60–67.
- Lorusso R, Barili F, Mauro MD, et al. In-hospital neurologic complications in adult patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: results from the extracorporeal life support organization registry. *Crit Care Med* 2016; 44: e964–e972.
- Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, et al. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol* 2011; 68: 1543–1549.
- Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 497–508.
- Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J* 2009; 55: 581–586.
- Weir J, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale. *J Neurotrauma* 2012; 29: 53–58.
- Lorusso R, Taccone FS, Belliato M, et al. Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: the importance of early and late assessments. *Minerva Anestesiol* 2017; 83: 1061–1074.
- Omar HR, Mirsaeidi M, Shumac J, et al. Incidence and predictors of ischemic cerebrovascular stroke among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *J Crit Care* 2016; 32: 48–51.
- Fletcher Sandersjö A, Bartek J, Thelin EP, et al. Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *J Intensive Care* 2017; 5: 27.
- Smedira NG, Moazami N, Golding CM, et al. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 122: 92–102.
- Rastan AJ, Dege A, Mohr M, et al. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 302–311, 311.e1.
- Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15: 508–514.
- Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D, et al. Duration of ECMO is an independent predictor of intracranial hemorrhage occurring during ECMO support. *ASAIO J* 2016; 62: 634–636.
- Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic complications of extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Neurol* 2015; 11: 383–389.

24. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, et al. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol* 2007; 14: 62–71.
25. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557–1563.
26. Bagur R, Solo K, Alghofaili S, et al. Cerebral embolic protection devices during transcatheter aortic valve implantation: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2017; 48: 1306–1315.
27. Luyt C-E, Brechot N, Demondion P, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2016; 42: 897–907.
28. Lockie CJA, Gillon SA, Barrett NA, et al. Severe respiratory failure, extracorporeal membrane oxygenation, and intracranial hemorrhage. *Crit Care Med* 2017; 45: 1642–1649.
29. Malferteiner MV, Broman LM, Belliato M, et al. Management strategies in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective comparison from five European centres. *Crit Care Resusc* 2017; 19: 76–81.
30. Bembea MM, Felling R, Anton B, et al. Neuromonitoring during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 558–564.
31. Maldonado Y, Singh S, Taylor MA. Cerebral near-infrared spectroscopy in perioperative management of left ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27: 81–88.
32. Hofer A, Leitner S, Kreuzer M, et al. Differential diagnosis of alterations in arterial flow and tissue oxygenation on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs* 2017; 40: 651–655.
33. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, et al. 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. *Perfusion* 2015; 30: 675–682.

7. Literaturverzeichnis

1. Banga S, Challa A, Patel AR, Singh S, Emani VK. The Patient Selection Criteria for Venous-arterial Extracorporeal Mechanical Oxygenation. *Cureus*. 2019;11(9):e5709. doi:10.7759/cureus.5709
2. Choi MS, Sung K, Cho YH. Clinical Pearls of Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock. *Korean Circ J*. 2019;49(8):657–77. doi:10.4070/kcj.2019.0188
3. Lunz D, Philipp A, Dolch M, Born F, Zausig YA. Venous-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung. Indikationen, Limitationen und praktische Anwendung [Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation. Indications, limitations and practical implementation]. *Anaesthesist*. 2014;63(8-9):625–35. ger. doi:10.1007/s00101-014-2362-3
4. Makdisi G, Wang I-W. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis*. 2015;7(7):E166-76. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.17
5. Kurihara C, Kawabori M, Sugiura T, Critsinelis AC, Wang S, Cohn WE, Civitello AB, Frazier OH, Morgan JA. Bridging to a Long-Term Ventricular Assist Device With Short-Term Mechanical Circulatory Support. *Artif Organs*. 2018;42(6):589–96. doi:10.1111/aor.13112
6. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Müller T, Windisch W. Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):889–96. doi:10.1007/s00134-016-4273-z
7. Abrams D, Combes A, Brodie D. What's new in extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure and cardiac arrest in adults? *Intensive Care Med*. 2014;40(4):609–12. doi:10.1007/s00134-014-3212-0
8. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, Lehmann S, Wittekind C, Mohr FW. Autopsy findings in patients on

- postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs*. 2006;29(12):1121–31.
9. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, Murphy D, Scheinkestel C, Cooper DJ, Capellier G, Pellegrino V, Pilcher D, McQuilten Z. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):97. doi:10.1186/s13613-016-0196-7
 10. Xie HX, Yang F, Jiang CJ, Wang JH, Hou DB, Wang JG, Wang H, Hou XT. Predictors of in-hospital mortality in adult postcardiotomy cardiacgenic shock patients successfully weaned from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2017;97(12):929–33. chi. doi:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.12.011
 11. Lan C, Tsai P-R, Chen Y-S, Ko W-J. Prognostic factors for adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation as mechanical circulatory support--a 14-year experience at a medical center. *Artif Organs*. 2010;34(2):E59-64. doi:10.1111/j.1525-1594.2009.00909.x
 12. Bahr V v., Kalzén H, Hultman J, Frenckner B, Andersson C, Mosskin M, Eksborg S, Holzgraefe B. Long-Term Cognitive Outcome and Brain Imaging in Adults After Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2018;46(5):e351-e358. doi:10.1097/CCM.0000000000002992
 13. Carod-Artal FJ, Egido JA. Quality of life after stroke: the importance of a good recovery. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27 Suppl 1204–14. doi:10.1159/000200461
 14. Lorusso R, Barili F, Di Mauro M, Gelsomino S, Parise O, Rycus PT, Maessen J, Mueller T, Muellenbach R, Belohlavek J, Peek G, Combes A, Frenckner B, Pesenti A, Thiagarajan RR. In-Hospital Neurologic Complications in Adult Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Crit Care Med*. 2016;44(10):e964-72. doi:10.1097/CCM.0000000000001865
 15. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J*. 2017;63(1):60–7. doi:10.1097/MAT.0000000000000475

16. Mateen FJ, Muralidharan R, Shinohara RT, Parisi JE, Schears GJ, Wijdicks EFM. Neurological injury in adults treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Arch Neurol*. 2011;68(12):1543–9. doi:10.1001/archneurol.2011.209
17. Cho S-M, Geocadin RG, Caturegli G, Chan V, White B, Dodd-O J, Kim BS, Sussman M, Choi CW, Whitman G, Chen LL. Understanding Characteristics of Acute Brain Injury in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: An Autopsy Study. *Crit Care Med*. 2020. doi:10.1097/CCM.0000000000004289
18. Ventetuolo CE, Muratore CS. Extracorporeal life support in critically ill adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(5):497–508. doi:10.1164/rccm.201404-0736CI
19. Cardarelli MG, Young AJ, Griffith B. Use of extracorporeal membrane oxygenation for adults in cardiac arrest (E-CPR): a meta-analysis of observational studies. *ASAIO J*. 2009;55(6):581–6. doi:10.1097/MAT.0b013e3181bad907
20. Weir J, Steyerberg EW, Butcher I, Lu J, Lingsma HF, McHugh GS, Roozenbeek B, Maas AIR, Murray GD. Does the extended Glasgow Outcome Scale add value to the conventional Glasgow Outcome Scale? *J Neurotrauma*. 2012;29(1):53–8. doi:10.1089/neu.2011.2137
21. Lafç G, Budak AB, Yener AÜ, Cicek OF. Use of extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Heart Lung Circ*. 2014;23(1):10–23. doi:10.1016/j.hlc.2013.08.009
22. Lorusso R, Taccone FS, Belliato M, Delnoij T, Zanatta P, Cvetkovic M, Davidson M, Belohlavek J, Matta N, Davis C, Ijsselstijn H, Mueller T, Muellenbach R, Donker D, David P, Di Nardo M, Vlasselaers D, Dos Reis Miranda D, Hoskote A. Brain monitoring in adult and pediatric ECMO patients: the importance of early and late assessments. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(10):1061–74. doi:10.23736/S0375-9393.17.11911-5
23. Rali AS, Chandler J, Sauer A, Solomon MA, Shah Z. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiogenic Shock: Lifeline of Modern Day CICU. *J Intensive Care Med*. 2019;885066619894541. doi:10.1177/0885066619894541
24. Fletcher Sandersjö A, Bartek J, Thelin EP, Eriksson A, Elmi-Terander A, Broman M, Bellander B-M. Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on

- extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *J Intensive Care*. 2017;527. doi:10.1186/s40560-017-0223-2
25. Omar HR, Mirsaeidi M, Shumac J, Enten G, Mangar D, Camporesi EM. Incidence and predictors of ischemic cerebrovascular stroke among patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *J Crit Care*. 2016;3248–51. doi:10.1016/j.jcrc.2015.11.009
 26. Le Guennec L, Cholet C, Huang F, Schmidt M, Bréchet N, Hékimian G, Besset S, Lebreton G, Nieszkowska A, Leprince P, Combes A, Luyt C-E. Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):129. doi:10.1186/s13613-018-0475-6
 27. Rastan AJ, Dege A, Mohr M, Doll N, Falk V, Walther T, Mohr FW. Early and late outcomes of 517 consecutive adult patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postcardiotomy cardiogenic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(2):302-11, 311.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.10.043
 28. Smedira NG, Moazami N, Golding CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, Cosgrove DM. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;122(1):92–102. doi:10.1067/mtc.2001.114351
 29. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(4):508–14.
 30. Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D, Camporesi EM. Duration of ECMO Is an Independent Predictor of Intracranial Hemorrhage Occurring During ECMO Support. *ASAIO J*. 2016;62(5):634–6. doi:10.1097/MAT.0000000000000368
 31. Zotzmann V, Rilinger J, Lang CN, Duerschmied D, Benk C, Bode C, Wengenmayer T, Staudacher DL. Early full-body computed tomography in patients after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR). *Resuscitation*. 2020;146149–54. doi:10.1016/j.resuscitation.2019.11.024
 32. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, Frenckner BP, Lindén VB. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during

- ECMO: Clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol.* 2007;14(1):62–71. doi:10.1016/j.acra.2006.10.004
33. Nasr DM, Rabinstein AA. Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Neurol.* 2015;11(4):383–9. doi:10.3988/jcn.2015.11.4.383
 34. Bagur R, Solo K, Alghofaili S, Nombela-Franco L, Kwok CS, Hayman S, Siemieniuk RA, Foroutan F, Spencer FA, Vandvik PO, Schäufele TG, Mamas MA. Cerebral Embolic Protection Devices During Transcatheter Aortic Valve Implantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48(5):1306–15. doi:10.1161/STROKEAHA.116.015915
 35. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CDA. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke.* 2009;40(5):1557–63. doi:10.1161/STROKEAHA.108.535088
 36. Lockie CJA, Gillon SA, Barrett NA, Taylor D, Mazumder A, Paramesh K, Rowland K, Daly K, Camporota L, Meadows CIS, Glover GW, Ioannou N, Langrish CJ, Tricklebank S, Retter A, Wyncoll DLA. Severe Respiratory Failure, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Intracranial Hemorrhage. *Crit Care Med.* 2017;45(10):1642–9. doi:10.1097/CCM.0000000000002579
 37. Luyt C-E, Bréchet N, Demondion P, Jovanovic T, Hékimian G, Lebreton G, Nieszkowska A, Schmidt M, Trouillet J-L, Leprince P, Chastre J, Combes A. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):897–907. doi:10.1007/s00134-016-4318-3
 38. Ranney DN, Benrashid E, Meza JM, Keenan JE, Bonadonna DK, Bartz R, Milano CA, Hartwig MG, Haney JC, Schroder JN, Daneshmand MA. Central Cannulation as a Viable Alternative to Peripheral Cannulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;29(2):188–95. doi:10.1053/j.semtcvs.2017.02.007
 39. Raffa GM, Kowalewski M, Brodie D, Ogino M, Whitman G, Meani P, Pilato M, Arcadipane A, Delnoij T, Natour E, Gelsomino S, Maessen J, Lorusso R. Meta-Analysis of Peripheral or Central Extracorporeal Membrane Oxygenation in Postcardiotomy and Non-Postcardiotomy Shock. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(1):311–21. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.05.063

40. Di Gennaro J, Farris R, McMullan D. 687. *Crit Care Med.* 2013;41A168-A169. doi:10.1097/01.ccm.0000439925.92345.81
41. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, Gurley J, Nelson K, Malyala R, Panjrath GS, Zwischenberger JB, Pinney SP. Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(6):698–716. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.038
42. Zanatta P, Forti A, Bosco E, Salvador L, Borsato M, Baldanzi F, Longo C, Sorbara C, Longatti P, Valfrè C. Microembolic signals and strategy to prevent gas embolism during extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Surg.* 2010;55. doi:10.1186/1749-8090-5-5
43. Malfertheiner MV, Broman LM, Belliato M, Venti A, Bader A, Taccone FS, Di Nardo M, Maj G, Pappalardo F. Management strategies in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective comparison from five European centres. *Crit Care Resusc.* 2017;19(Suppl 1):76–81.
44. Hofer A, Leitner S, Kreuzer M, Meier J. Differential diagnosis of alterations in arterial flow and tissue oxygenation on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Int J Artif Organs.* 2017;40(11):651–5. doi:10.5301/ijao.5000642
45. Maldonado Y, Singh S, Taylor MA. Cerebral near-infrared spectroscopy in perioperative management of left ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(1):81–8. doi:10.1097/ACO.0000000000000035
46. Bembea MM, Felling R, Anton B, Salorio CF, Johnston MV. Neuromonitoring During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(6):558–64. doi:10.1097/PCC.0000000000000415
47. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R. 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. *Perfusion.* 2015;30(8):675–82. doi:10.1177/0267659115579714

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt allen Personen, die an dieser Arbeit beteiligt waren und mich tatkräftig unterstützten.

Dabei möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Maximilian Malfertheiner und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Müller für die gute Zusammenarbeit, ihre hervorragende Betreuung, ihr hohes Engagement und das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Intensivstationen, den Kardiotechnikern und allen beteiligten Kliniken herzlich bedanken.

Ebenso danke ich meiner Familie, die mich das gesamte Studium hindurch begleitet und unterstützt hat.