

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

RETROSPEKTIVE DATENANALYSE ZUR UNTERSUCHUNG DES HÄMOLYSERI-  
SIKOS BEI PATIENTEN MIT EXTRAKORPORALER MEMBRANOXYGENIERUNG  
(ECMO)

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Hannah Verena Appelt

2020



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

RETROSPEKTIVE DATENANALYSE ZUR UNTERSUCHUNG DES HÄMOLYSERI-  
SIKOS BEI PATIENTEN MIT EXTRAKORPORALER MEMBRANOXYGENIERUNG  
(ECMO)

Inaugural - Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Hannah Verena Appelt

2020

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. rer. nat. Karla Lehle

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Thomas Müller

Tag der mündlichen Prüfung:

02.02.2021

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	8
1.1	Hämolyse .....	10
1.1.1	Ursache einer Hämolyse.....	11
1.1.2	Aufbau des Hämoglobins.....	12
1.1.3	Freies Hämoglobin im Plasma .....	13
1.2	Ziele der retrospektiven Datenanalyse .....	14
2	Material und Methoden .....	14
2.1	Datengrundlage und Studienaufbau .....	14
2.2	Datenerhebung.....	14
2.2.1	Regensburger ECMO-Datenbank.....	14
2.2.2	Analyse des fHb-Wertes .....	15
2.3	Studienpopulation.....	16
2.3.1	Indikationen ECMO-Implantation .....	16
2.3.2	ECMO-Management am UKR.....	17
2.3.3	Überleben .....	18
2.3.4	Komplikationen an ECMO.....	18
2.4	Statistik.....	19
3	Ergebnisse .....	19
3.1	Patientencharakteristika .....	19
3.2	Der fHb-Wert als Hämolysemarker.....	21
3.2.1	Dokumentation des fHb-Wertes in der Datenbank.....	21
3.2.2	Analyse des pre-/2h-fHb-Wertes nach Schwere der beobachteten Hämolyse .....	25
3.3	Mögliche Ursachen für einen pre-/2h-fHb-Wert über 501 mg/l .....	26
3.3.1	Übersicht über die Ursachen.....	26
3.3.2	Bedeutung einer Reanimation vor ECMO-Initiierung .....	28

3.4	Auswertung aller erhobenen fHb-Werte an ECMO seit Beginn der Dokumentation am UKR.....	29
3.4.1	Die Verteilung aller fHb-Werte an ECMO.....	30
3.4.2	Mögliche Ursachen kritischer fHb-Werte an ECMO .....	30
3.5	Entwicklung der fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO .....	31
3.5.1	Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert an Tag eins nach ECMO-Initiierung .....	32
3.5.2	Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.....	34
3.5.3	Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert am Unterstützungsende.....	37
3.5.4	Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.....	39
3.5.5	Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins zum fHb-Wert am Unterstützungsende.....	42
3.5.6	Zusammenfassung .....	44
3.6	Überlebensquote .....	45
3.6.1	Vergleich innerhalb von fünf pre-/2h-fHb-Wert-Gruppen.....	45
3.6.2	Vergleich nach CPC-Scale .....	46
3.6.3	Der fHb-Wert als Prädiktor für das Überleben der Patienten .....	47
3.7	Komplikationen an VA- bzw. VV ECMO .....	50
3.7.1	Systemwechsel aufgrund von Komplikationen an VA- bzw. VV ECMO .....	50
3.7.2	Andere Gründe (AG).....	51
3.7.3	Mechanische Störungen (MS).....	51
3.7.4	Störung der Gerinnung (GS).....	52
3.7.5	Störung des Gastransfers (SGT) .....	54

3.7.6	Akute Oxygenatorthrombose (AOT).....	57
3.7.7	Pumpenkopfthrombose (PKT).....	59
3.8	Einfluss unterschiedlicher Blutflüsse bei der Entstehung einer Hämolyse .....	63
4	Diskussion.....	63
4.1	Bedeutung der fHb-Bestimmung und ihre Historie am UKR.....	64
4.2	Inzidenz der Hämolyse an ECMO .....	65
4.3	Hämolyse vor ECMO-Initiierung .....	68
4.4	Einfluss eines hohen fHb-Wertes auf das Überleben .....	70
4.5	Limitationen .....	72
5	Zusammenfassung.....	72
6	Anhang.....	74
6.1	Ergänzende Abbildungen .....	74
6.2	Publikation und Abstract.....	75
6.3	Tabellenverzeichnis.....	91
6.4	Abbildungsverzeichnis.....	93
7	Literaturverzeichnis .....	96
	Danksagung .....	I
	Erklärung .....	II

## Abkürzungsverzeichnis

AG	Andere Gründe
ALF	Acute Lung Failure - Akutes Lungenversagen
AOT	Akute Oxygenatorthrombose
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome - Akutes Atemnotsyndrom
BMI	Body-Mass-Index
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
CPC-Scale	Cerebral Performance Category-Scale - Einteilung der zerebralen Funktionalität
CPR	Cardiopulmonary resuscitation - Kardio-pulmonale Wiederbelebung
dpMO	delta pressure across the membrane oxygenator – Strömungswiderstand im Membranoxygenator
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
fHb	Freies Hämoglobin im Plasma
GS	Gerinnungsstörung
Hb	Hämoglobinkonzentration
HELLP-Syndrom	Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and Low Platelet count - Syndrom bei Schwangeren
HIT-II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	Humanes-Leukozyten-Antigen
HLM	Herz-Lungen-Maschine
INR	International Normalized Ratio - Laborübergreifende Normung des Quick - Wertes zur Beurteilung der Blutgerinnung
LCO	low cardiac output
LDH	Laktatdehydrogenase
LIS-Score	Murray Lung Injury-Score - Beurteilung einer ARDS
LVAD	Left ventricular assist device - Herzunterstützungssystem für den linken Ventrikel
MS	Mechanische Störung
NO	Stickstoffmonoxid
NSE	neuronenspezifische Enolase

O <sub>2</sub>	Sauerstoff
OP	Operation
OPSI	overwhelming post-splenectomy-infection - Postsplenektomie-Syndrom
PCT	Procalcitonin
PKT	Pumpenkopfthrombose
RHS	Retikulohistiozytäres System
RVAD	Rechtsventrikuläres Unterstützungssystem
SGT	Störung des Gastransfers
SOFA-Score	Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score - Beurteilung des Organversagens
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
UKR	Universitätsklinikum Regensburg
VA ECMO	Veno-arterielle ECMO
VV ECMO	Veno-venöse ECMO

# 1 Einleitung

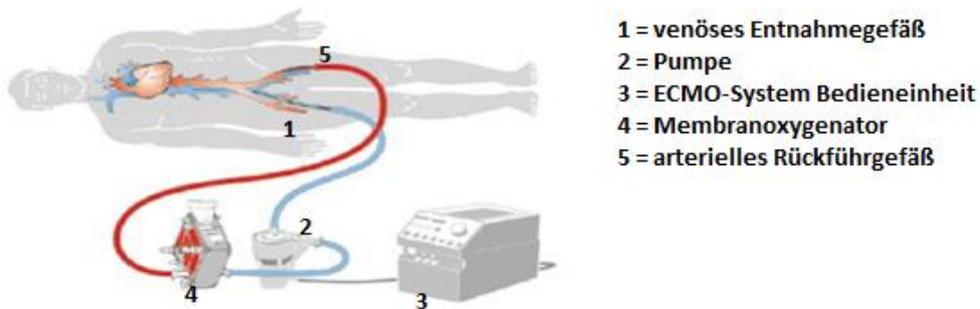
Im Jahre 1812 schrieb der französische Arzt und Physiologe César Julien-Jean Le Gallois (1770–1814) erstmals über die Idee einer extrakorporalen Zirkulation. Erst 1971 konnten J. Donald Hill und sein Team die erste erfolgreiche extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei einem Traumapatienten etablieren.

Eine ECMO wird eingesetzt, um kritisch kranke Patienten mit Lungen- und/oder Herzversagen ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen, das entstehende Kohlenstoffdioxid zu eliminieren und einen suffizienten Kreislauf zu erzeugen. Die Indikation für ein bestimmtes extrakorporales Unterstützungsverfahren ergibt sich aus der Schwere des Organversagens.

Grundsätzlich gibt es zwei Verfahrensanwendungen, die sich in den technischen Komponenten nicht unterscheiden. Die veno-venöse ECMO (VV ECMO) unterstützt isoliert die Lungenfunktion (Gasaustausch), die veno-arterielle ECMO (VA ECMO) unterstützt sowohl den Gasaustausch als auch die Herz-Kreislauf-Funktion.

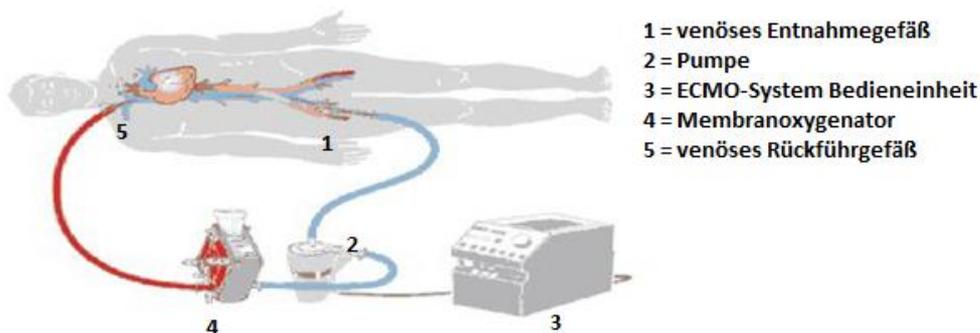
Das zentrale Unterscheidungsmerkmal der Verfahren liegt bei den kanülierten Gefäßen. Bei einer VV ECMO werden venöse Gefäße kanüliert, bei der VA ECMO wird sowohl venös als auch arteriell kanüliert.

Die modernen ECMO-Systeme (Abbildung 1 und Abbildung 2) bestehen aus Zentrifugal- oder Diagonalpumpen, einem Membranoxygenator aus Polymethylpenten und einer antithrombotischen Beschichtung der Oberflächen (meist Heparin). Üblicherweise erfolgt die Kanülierung perkutan mithilfe der Seldinger-Technik, selten durch chirurgisches Freilegen der Gefäße.



**Abbildung 1: Kanülierung VA ECMO.**

Eigene Darstellung, in Anlehnung an Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Chirurgie ([https://www.ukr.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardiotechnik/Extrakorporale\\_Lungenunterstützung/index.php](https://www.ukr.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardiotechnik/Extrakorporale_Lungenunterstützung/index.php)). Meist perkutane Drainage der rechten Femoralvene mit einer Kanüle, Antrieb des Blutes über ein Pumpensystem zur Oxygenierung durch den Membranoxygenator und Rückführung in den Körper über die linksseitige Femoralarterie.



**Abbildung 2: Kanülierung VV ECMO.**

Eigene Darstellung, in Anlehnung an Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Chirurgie ([https://www.ukr.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardiotechnik/Extrakorporale\\_Lungenunterstützung/index.php](https://www.ukr.de/kliniken-institute/herz-thorax-chirurgie/Kardiotechnik/Extrakorporale_Lungenunterstützung/index.php)). Bei VV- wird im Gegensatz zur VA ECMO das mit Sauerstoff angereicherte Blut wieder ins venöse System des Patienten zurückgeführt. Die Kanülierung erfolgt meist in der rechten Femoralvene, die Rückführung des Blutes in die rechtsseitige Vena jugularis interna.

Eine ECMO sollte grundsätzlich nur zur Überbrückung, also entweder bei einer reversiblen Grunderkrankung (bridge to recovery) oder als Überbrückung für andere Therapiemaßnahmen (bridge to next decision) eingesetzt werden.

Obwohl der Nutzen der VV ECMO Therapie nicht eindeutig belegt war<sup>1-3</sup>, hat sie sich mittlerweile beispielsweise als Behandlungsverfahren bei Patienten mit ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) etabliert. In den vergangenen Jahren wurden jedoch immer kränkere Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko behandelt<sup>4</sup>. Die CESAR-Studie<sup>1</sup> (Conventional Ventilatory Support versus Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Adult Respiratory Failure Study) zeigte erstmals als große rando-

misiertere und multizentrische Studie, dass das Outcome von Patienten mit ECMO bei ARDS verbessert wird, verglichen mit der konventionellen Therapie. Im Rahmen der Schweinegrippepandemie (Influenza A [H1N1]) nahm der Stellenwert der VV ECMO deutlich zu<sup>5,6</sup>. Die EOLIA-Studie<sup>7</sup> (ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS) zeigte 2018 vor allem für den Therapiewechsel von konventioneller zur ECMO-Therapie einen Überlebensvorteil für Patienten mit VV ECMO und schwerster ARDS. Die VA ECMO erlangt in der Therapie des therapierefraktären kardiogenen Schocks und bei Herzkreislaufversagen eine zunehmende Bedeutung<sup>8-10</sup>. Die CHEER-Studie<sup>11</sup> (CPR [cardiopulmonary resuscitation], hypothermia, ECMO and early reperfusion study) zeigte ein gutes Outcome für Patienten mit kardiopulmonaler Wiederbelebung und ECMO-Therapie. Auch Ouweneel et al.<sup>12</sup> zeigten in einer Metaanalyse bei kardiogenem Schock und Herzkreislaufversagen aufgrund eines Myokardinfarktes einen Überlebensvorteil durch ECMO. Zudem hat die VA ECMO sich zur Überbrückung etabliert, wenn nach einer Herzoperation zunächst kein Weaning von der Herzlungenmaschine möglich ist<sup>13</sup>.

Trotz steigender ECMO-Fallzahlen<sup>14</sup> darf man nicht außer Acht lassen, dass die ECMO Therapie komplex, risikobehaftet (technisches Gefahrpotenzial) und arbeitsintensiv ist<sup>1</sup>. Letztendlich haben chronische Erkrankungen, Komorbiditäten und funktionelle Reserven der Patienten einen großen Einfluss auf den Erfolg der Therapie<sup>15</sup>.

## 1.1 Hämolyse

Hämolyse – die Lyse der roten Blutzellen und anschließende Freisetzung von Hämoglobin ins Plasma – ist ein systemimmanentes kritisches Problem bei ECMO und wird in verschiedenen Studien mit einer Häufigkeit von 5 bis 18 % beschrieben<sup>16-23</sup>. Am häufigsten ist eine Hämolyse induzierte Komplikation bei VV ECMO beschrieben<sup>24</sup>. Eine schwere technisch bedingte Hämolyse ist immer mit einem ECMO-Systemwechsel verbunden. Hämolyse bei ECMO geht einher mit Nierenschädigung, der Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie, thrombotischen Ereignissen, Systemwechseln und erhöhter Mortalität<sup>25-27</sup>. Als Referenzwert für die Hämolyse diene in dieser Arbeit das freie Hämoglobin im Plasma (fHb). Die Konzentration des fHb gilt als sensitiver Marker für eine Hämolyse<sup>28</sup>. Da der fHb-Wert bei vielen ECMO-Patienten am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) über dem Normwert von 50 mg/l lag, stellte sich die Frage, ob dies durch die ECMO-Unterstützung begründbar oder beispielsweise Folge der Grunderkrankung des Patienten war.

### 1.1.1 Ursache einer Hämolyse

Bei einer Hämolyse kommt es zur Zerstörung der Erythrozyten, wodurch Hämoglobin ins Plasma gelangt. Bei der Einteilung der Hämolyse wird aufgrund des Entstehungsortes innerhalb oder außerhalb des Gefäßsystems zwischen intra- und extravasaler Hämolyse unterschieden<sup>29</sup>. Bei Gesunden werden Erythrozyten physiologisch nach etwa 120 Tagen zu 85 % extravasal im retikuloendothelialen System (RES), vor allem in der Milz, aber auch in Leber und Knochenmark abgebaut<sup>29</sup>. Ist die Kapazität des RES ausgeschöpft oder das Blut hämolysiert zu schnell, kommt es zur intravasalen Hämolyse<sup>29</sup>. Das dadurch freigesetzte fHb wird zunächst an Haptoglobin gebunden<sup>29</sup>. Ist dessen Kapazität erschöpft, reichert sich fHb im Plasma an<sup>29</sup> und beeinflusst Gefäße und Organe<sup>17</sup>. Tabelle 1 zeigt den Zusammenhang der fHb- und Haptoglobinkonzentration bei intra- und extravasaler Hämolyse.

**Tabelle 1: Zusammenhang der fHb- und Haptoglobinkonzentration bei intra- und extravasaler Hämolyse.**

	Intravasale Hämolyse	Extravasale Hämolyse
<b>fHb</b>	↑	- a
<b>Haptoglobin</b>	↓	- a

Eigene Darstellung, in Anlehnung an: Herold, Innere Medizin, 2017.

fHb: freies Hämoglobin

a: Bei einer extravasalen Hämolyse verringert sich die Haptoglobinkonzentration nur dann, wenn durch eine hämolytische Krise das RES erschöpft ist und sich fHb im Plasma anreichern kann<sup>29</sup>.

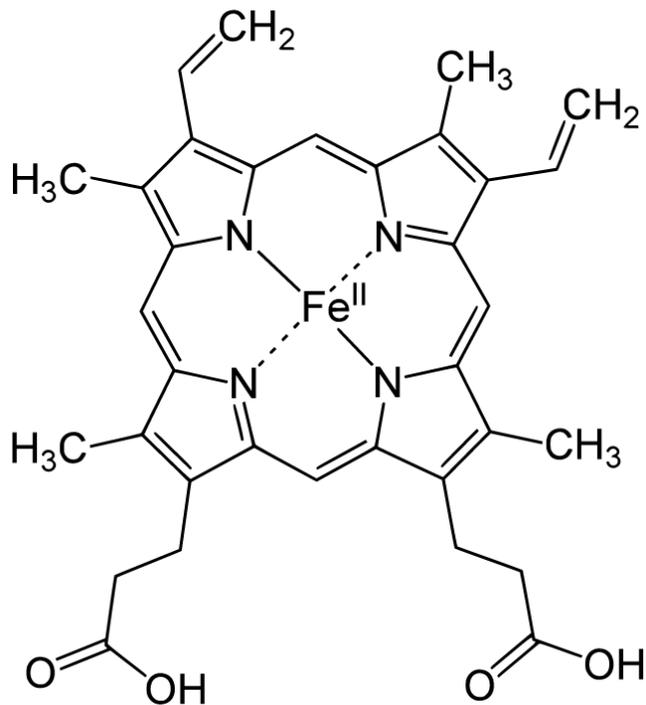
Außerdem unterscheidet man die korpuskuläre (Ursache der Hämolyse im Inneren der Erythrozyten) von der extrakorpuskulären Hämolyse<sup>29,30</sup>. Unter korpuskulärer Hämolyse fasst man hereditäre Anomalien der Erythrozytenmembran (z. B. Sphärozytose), -enzyme (z. B. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel), Hämoglobinsynthese (Hämoglobinopathien, z. B. Sichelzellanämie) und erworbene Membrandefekte (z. B. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie) zusammen<sup>29,30</sup>. Die extrakorpuskuläre Hämolyse ist die erworbene Schädigung der normal aufgebauten Erythrozyten durch Antikörper (beispielsweise Wärme- oder Kälteantikörper; iatrogen durch ABO-inkompatible Transfusionen) oder mechanische Kräfte (z. B. Scherkräfte<sup>30</sup>, welche auf die roten Blutzellen über Fluss- und Druckgradienten wirken<sup>31-33</sup>). Bei einer mechanischen Hämolyse werden aus Erythrozyten Fragmentozyten erzeugt, beispielsweise nach einem Herzklappenersatz<sup>17</sup> oder bei der runner's anemia (Marschhämolyse) durch exzessiven Sport<sup>29</sup>, vor allem bei Langstreckenläufern<sup>34</sup>. Auch die Erythrozytenexposition gegenüber den Fremdoberflächen scheint eine Rolle bei der Hämolyseentstehung zu spielen<sup>35</sup>.

Außerdem können thermische (Verbrennungen) und chemische Noxen (z. B. Schlangengift, Arsen, Blei, Kupfer bei Morbus Wilson<sup>36</sup>) eine Hämolyse auslösen<sup>29,30</sup>. Zusätzlich sind osmotische Schädigung (hypo- oder hyperosmolare Flüssigkeiten), oxidativer Stress, Prostaglandin E2, Thrombozyten-Aktivierungsfaktor und Hämolysin als Ursachen beschrieben<sup>36</sup>. Auch Infektionen<sup>17</sup>, z. B. durch Malaria-, Toxoplasmose-, selten auch Haemophilus influenzae-, Salmonellen-, Cholera- und Tuberkuloseerreger und Parvovirus-B19 können eine Hämolyse verursachen<sup>30</sup>. In der Schwangerschaft kann ein HELLP-Syndrom (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count) relevant werden.

Dem gegenüber stehen Erythropoetin, Adenosin, Katecholamine, Stickstoffmonoxid (NO) und G-Kinase-Aktivierung in der Diskussion, die Zerstörung der Erythrozyten vermindern zu können<sup>36</sup>.

### **1.1.2 Aufbau des Hämoglobins**

Jeder Erythrozyt enthält für den O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Transport Hämoglobin. Es ist aus einem Proteinanteil (dem Globin) und eisenhaltigen Tetrapyrrolring (dem sauerstoffbindenden Häm als prosthetischer Gruppe) aufgebaut. Der Aufbau des Hämoglobins (Hb) unterscheidet sich im Laufe unseres Lebens vom fetalen ( $\alpha_2\gamma_2$ ) zum adulten Hb in der Zusammensetzung der Globinketten. Das normale erwachsene Hämoglobin A (HbA<sub>1</sub>) besteht aus 4 Polypeptidketten ( $\alpha_2\beta_2$ -Globinketten), welche jeweils eine Hämgruppe tragen (Abbildung 3).



**Abbildung 3: Struktur Häm**

Bildquelle: Yikrazuul, gemeinfrei

### 1.1.3 Freies Hämoglobin im Plasma

Das fHb ist zytotoxisch und kann so zu Gewebehypoxie und Zelltod führen<sup>17,18,37</sup>. Es führt zu oxidativem Stress und bindet NO, was zu einer überschießenden Vasokonstriktion, Endotheldysfunktion und Plättchenaggregation führt<sup>19,20,38</sup>. Da fHb in der Niere filtriert wird und dabei Eisen im Tubulus als Hämosiderin ausfällt, führt es zu dessen Degeneration<sup>17,38,39</sup>. In der Literatur wird zudem eine relevante Thromboseneigung bei erhöhten fHb-Werten beschrieben<sup>17</sup>. Zusätzlich werden fHb proinflammatorische Eigenschaften zugeschrieben<sup>17,40</sup>, bis hin zur inflammatorischen Infiltration in verschiedene Organe<sup>41,42</sup>. FHb kann auf diesen Wegen zu schwerwiegenden Komplikationen wie Nierenfunktionsstörungen (v. a. Niereninsuffizienz) oder Multiorganversagen führen<sup>21-23</sup>. Klinische Symptome bei erhöhten fHb-Werten können gastrointestinal, kardiovaskulär, pulmonal, urogenital, hämatologisch oder renal auftreten<sup>17,43</sup>.

## 1.2 Ziele der retrospektiven Datenanalyse

Ziele der Arbeit waren

- Erkenntnisse darüber zu erlangen, ob durch eine extrakorporale Unterstützung eine Hämolyse verursacht werden kann und ob hier Unterschiede zwischen einer VA- und VV ECMO-Anwendung festzustellen sind;
- die Überprüfung des Einflusses eines hohen fHb-Wertes auf das Überleben;
- die Betrachtung der Inzidenz für eine akute Oxygenator- oder Pumpenkopfthrombose;
- Untersuchungen, inwieweit hohe Blutflüsse bei der Entstehung einer Hämolyse eine Rolle spielen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Datengrundlage und Studienaufbau

Die retrospektive Studie erfolgte mit Daten, die im Rahmen der Regensburger ECMO-Datenbank als prospektive Daten von Patienten gesammelt wurden. Eingeschlossen wurden nur Patienten, welche im Zeitraum von 10.03.2006 (bzw. 18.07.2006) mit einer VA ECMO (bzw. VV ECMO) bis einschließlich 17.02.2017 am UKR behandelt wurden. Die Durchführung der Studie wurde vom Ethikkomitee der Universität Regensburg bewilligt (# 17-568-104 vom 04.05.2017).

### 2.2 Datenerhebung

#### 2.2.1 Regensburger ECMO-Datenbank

In der Regensburger ECMO-Datenbank gesammelt werden beispielsweise:

- Laborparameter zu Beginn, während des Verlaufs und bei Ende der ECMO-Therapie zur Gerinnung (z. B. International Normalized Ratio [INR]), Inflammation (z. B. Procalcitonin [PCT]), Auszüge aus dem kleinen Blutbild (z. B. Erythrozytenanzahl), zur Überprüfung der Organfunktionen (z. B. Niere: Kreatinin, Harnstoff) und zur Hämolyse (z. B. fHb)
- Daten über Patientencharakteristika (z. B. Geschlecht, Alter, Überleben, Vorerkrankungen)
- Beginn, Verlauf und Ende der Unterstützung

- Hersteller, Typ, Anzahl und Ursache eines Austausches der Pumpe und des Membranoxygenators
- Kanülierungsart, -ort und -system (Seldinger vs. offen-chirurgisch, peripher vs. zentral, Gefäße, Kanülengröße, Hersteller, Typ, Komplikationen)
- Indikationen zur ECMO-Implantation.

### **2.2.2 Analyse des fHb-Wertes**

Insgesamt wurden bei ECMO-Patienten am UKR 10058 fHb-Werte im Zeitraum zwischen 10.03.2006 bis einschließlich 17.02.2017 bestimmt, davon 3329 Werte bei Patienten mit VA- und 6729 Werte mit VV ECMO-Unterstützung (pre-/2h-fHb-Wert bis zwei Tage nach ECMO-Unterstützung). Das Minimum betrug 13 mg/l bzw. 4 mg/l, der Maximalwert 4713 mg/l bzw. 9933 mg/l.

Im Rahmen des morgendlichen Routinelabors auf der Intensivstation wurde arterielles Blut in Lithium-Heparin-Monovetten entnommen und die Plasma-fHb-Konzentration im Zentrallabor des UKR (Routineparameter) bestimmt. Bei auffallend erhöhten Werten (z. B. eine Verdopplung des fHb-Wertes vom Vortag oder neu auftretende Werte über 500 mg/l) wurde eine erneute Blutentnahme zur fHb-Wert-Bestimmung durchgeführt, um Abnahmefehler auszuschließen. Die quantitative Messung des fHb-Wertes aus dem Patientenblut erfolgte mit einem Dimension Vista® 1500 Klinisch-Chemischen Analyseautomaten (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Deutschland). Die als User-Defined-Method applizierte Bestimmungsmethode der Firma Catachem Inc. (Oxford, Connecticut, USA) verwendet gebrauchsfertige, als in-vitro-Diagnostika zugelassene Reagenzien. Die Messmethode des fHb basiert auf der Peroxidase-Aktivität des Hämoglobins, die unter biochemischer Substratreaktion zu einem photometrisch messbaren Farbumschlag der Probe führt<sup>44,45</sup>. Der Hersteller-spezifische fHb-Erwartungswert des Tests beträgt  $\leq 50$  mg/l<sup>44</sup>. Die quantitative Bestimmungsgrenze für fHb, die das Zentrallabor des UKR angibt, liegt geschlechtsunabhängig bei 13 mg/l und entspricht einem Variationskoeffizienten von maximal 10 %<sup>46,47</sup>.

Die Definition einer Hämolyse erfolgte nur über die fHb-Wert-Bestimmung (die Laktatdehydrogenase [LDH] ist zwar auch ein Hämolysemarker, aber unspezifischer<sup>48</sup>). Mögliche Abnahmefehler oder Transportschäden waren zu berücksichtigen: Eine doppelte fHb-Wert-Bestimmung bei auffälligen Werten diene deren Limitierung. Zudem war zu beachten, dass intravasale Hämolyse und hohe fHb-Werte ein später

Marker für eine Schädigung des Blutes sind<sup>49</sup>. Proben mit einem fHb-Wert über 1000 mg/l müssen unter Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung gemessen und der Verdünnungsfaktor anschließend berücksichtigt werden<sup>44</sup>. Dieser Vorgang kann zu Fehlern führen. Störfaktoren, die zu falsch erhöhten fHb-Werten führen können, sind Bilirubin-Werte über 200 mg/l, Ascorbinsäure über 20 mg/l, ebenso Hämolyse nach Blutabnahme, lipämisches Plasma, Trübung und Methämalbuminämie<sup>44</sup>. Es erfolgte eine Einteilung der fHb-Werte nach ihrer klinischen Relevanz (siehe Tabelle 2).

**Tabelle 2: Einteilung der fHb-Werte.**

Bereich	fHb-Wert
<b>Normwertig</b>	≤ 50 mg/l
<b>Leicht erhöht</b>	51-100 mg/l
<b>Signifikant erhöht</b>	101-500 mg/l
<b>Schwere Hämolyse</b>	501-1000 mg/l
<b>Massive Hämolyse</b>	≥ 1001 mg/l

Eigene Darstellung.

Die fHb-Werte aller Patienten wurden analysiert. Kritische Werte (≥ 501 mg/l) wurden nochmals einzeln näher betrachtet und mit SAP-Datenrecherche (SAP SE, Walldorf, Deutschland) retrospektiv ergänzt, um mögliche Ursachen einer schweren Hämolyse zu finden. Zudem flossen Daten über Indikationen zur ECMO-Anlage, Reanimation, Outcome und Unterschiede im Pumpenfabrikat verstärkt in die Analysen mit ein.

## **2.3 Studienpopulation**

Am UKR wurden von 10.03.2006 (VA ECMO) bzw. 18.07.2006 (VV ECMO) bis einschließlich 17.02.2017 insgesamt 1214 Patienten mit einer ECMO behandelt.

### **2.3.1 Indikationen ECMO-Implantation**

#### **2.3.1.1 Indikationen für eine VA ECMO-Implantation**

Indikationen für eine VA ECMO-Implantation sind therapierefraktäres kardiozirkulatorisches und kardiopulmonales Versagen<sup>50</sup>.

Am UKR werden für VA ECMO fünf verschiedenen Indikationsgruppen unterschieden:

1. CPR während ECMO-Initiierung (ECPR)
2. kardiogener Schock/CPR während einer Intervention (Koronarangiographie, Transcatheter aortic valve implantation [TAVI])
3. Low cardiac output (LCO: geringes Herzzeitvolumen)
4. LCO und Z. n. CPR bis zu 12 Stunden vor ECMO-Initiierung
5. LCO nach Herzoperation, somit kein Weaning von der Herz-Lungenmaschine (HLM) im Rahmen einer Herzoperation möglich

### **2.3.1.2 Indikationen für eine VV ECMO-Implantation**

Patienten an VV ECMO werden je nach Indikation in der ECMO Datenbank des UKR in acht Gruppen unterteilt:

1. Acute lung failure (ALF: akutes Lungenversagen) ohne Trauma
2. ALF nach Trauma
3. ALF nach OP
4. ALF nach Chemotherapie
5. Aspirationspneumonie
6. Bakterielle Pneumonie
7. Virale Pneumonie
8. Sonstiges (z. B. Lungenfibrose, pulmonale Hypertension, Lungenembolie, schwere Bronchiektase, Lungenblutungen, Verletzungen der Trachea)

### **2.3.1.3 Kontraindikationen**

Kontraindikationen am UKR sind Alter des Patienten ( $\geq 75$  Jahre), schwere zerebrale Schäden, unbeobachtete Liegezeit und vorhandene, tödlich verlaufende Grunderkrankungen (z. B. terminale Krebserkrankung). Jedoch bleibt die Indikationsstellung immer eine individuelle, patientenbezogene Entscheidung.

### **2.3.2 ECMO-Management am UKR**

Die Einstellung der extrakorporalen Unterstützung wird individuell je nach Grunderkrankung des Patienten gewählt. Bei VV ECMO wird ein Großteil des benötigten Gasaustausches durch das extrakorporale System gewährleistet, um eine ultraprojektive Beatmung zu ermöglichen. Eine VA ECMO soll eine ausreichende Organperfusion auf allen Ebenen sicherstellen. Lenz et al.<sup>50</sup> und Schopka et al.<sup>51</sup> beschrieben

in früheren Arbeiten das Standard-Management für VA ECMO-Patienten am UKR, ebenso Lubnow et al.<sup>26</sup> für VV ECMO. Daher wird auf eine erneute Beschreibung im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet und auf die genannten Arbeiten verwiesen.

### 2.3.3 Überleben

Um das Überleben an ECMO und im weiteren Verlauf der Patientengeschichte nachzuvollziehen, wurde das Follow Up der Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

1. Überlebt, wenn sie erfolgreich von der ECMO geweant und aus dem UKR entlassen wurden,
2. Verstorben am ECMO-System,
3. Verstorben nach Explantation, wenn sie zwar erfolgreich geweant wurden, jedoch im UKR verstarben

Um das neurologische Ergebnis der ECMO-Behandlungen der Überlebenden objektiv zu beurteilen, wurde bei Entlassung die Cerebral Performance Category (CPC)-Scale<sup>52,53</sup> erhoben (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Einteilung der Cerebral Performance Category (CPC)-Scale.**

CPC-Scale	Beeinträchtigung
1	Normale Hirnfunktion und Alltagsbewältigung
2	Leichte Beeinträchtigung, aber Alltagsbewältigung selbstständig möglich
3	Schwere Beeinträchtigung, limitierte Kognition und keine selbstständige Alltagsbewältigung möglich
4	Koma
5	Kriterien des Hirntodes erfüllt

Eigene Darstellung.

### 2.3.4 Komplikationen an ECMO

Ein Systemwechsel bedeutet den Austausch des gesamten ECMO-Systems mit Ausnahme der liegenden Kanülen. Es wurde nur der erste Systemwechsel in die Analyse einbezogen. Patienten, die kürzer als 48 Stunden an ECMO waren, wurden in die Auswertung der ECMO Komplikationen nicht einbezogen, da in den ersten 48 Stunden in der Regel keine Systemkomplikationen zu beobachten waren. Das Management des UKR zur Detektion und Maßnahmen bei technischen Komplikationen wurde von Lubnow et al.<sup>26</sup> bereits in einer früheren Arbeit beschrieben.

## 2.4 Statistik

Alle Daten wurden anonymisiert in Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwaltet. Die statistischen Analysen und alle vorliegenden Schaubilder wurden mit SigmaPlot 13 (SYSTAT Software, San José, USA) erstellt. Alle Werte wurden als Median (Interquartilsabstand) dargestellt, soweit nicht anders angegeben.

Um zu testen, ob der pre-fHb-Wert mit dem 2h-fHb-Wert korreliert und somit gleichzusetzen ist, wurde eine Regressionsgerade durch den Nullpunkt gelegt. Dies ist die bestmögliche Gerade durch die Daten in einem Streudiagramm, indem pre-fHb-Werte gegen 2h-fHb-Werte aufgetragen sind. Damit lässt sich statistisch abschätzen, inwieweit der erwartete Wert vom tatsächlichen Wert abweicht. Beträgt die Steigung der linearen Regression 1, so stimmen die Werte überein. Um beispielsweise die fHb-Werte vor und nach ECMO-Initiierung sowie im Verlauf der ECMO-Behandlung miteinander zu vergleichen, wurden die gepaarten Werte mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung hin überprüft. Scheiterte dieser Test aufgrund fehlender Normalverteilung, erfolgte die Analyse mithilfe des nicht-parametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, um eine statistische, zentrale Tendenz der beiden abhängigen Stichproben zu überprüfen. Waren nur wenige Werte vorhanden, wurde auf den Kolmogorow-Smirnow-Test ausgewichen. P-Werte  $\leq 0,001$  wurden als hoch statistisch signifikant gewertet, Werte  $\leq 0,05$  als statistisch signifikant. Waren Analysen nicht gepaarter Werte nötig, wurden statistische Zusammenhänge mithilfe des Mann-Whitney-U-Testes eruiert. Der Chi-Quadrat-Test wurden herangezogen, wenn nominalverteilte Parameter auf Korrelation getestet werden sollten. Um den fHb-Wert als prognostischen Marker zu etablieren, wurden das Odds Ratio, 95 %-Konfidenzintervall und der p-Wert berechnet. Die fHb-Werte wurden hierzu in mg/cl umgerechnet, damit das Odds Ratio besser interpretierbar ist. Man kann das Odds Ratio somit auch lesen als pro-100 mg/l-Einheiten.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika

Wie in Tabelle 4 ersichtlich wird, war das Patientenkollektiv an VA- bzw. VV ECMO vergleichbar hinsichtlich Geschlechterverteilung und SOFA-Score (Sequential-

Organ-Failure-Assessment-Score). Erwartungsgemäß verstarben mehr Patienten an VA ECMO als an VV ECMO: während 61 % der VV ECMO Patienten bis zur Entlassung überlebten, erreichten dies nur 39 % der VA ECMO-Patienten. Auf eine statistische Analyse des LIS-Scores (Murray Lung-Injury Score) wurde verzichtet, da dieser nur für das VV ECMO-Patientenkollektiv (Score für ARDS) relevant ist. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen VA- und VV ECMO-Kollektiv in Alter, BMI (body-mass-index) und Outcome der Patienten.

**Tabelle 4: Patientencharakteristika VA- und VV ECMO.**

Parameter (Einheit)	VA ECMO	VA ECMO Fehlende Werte (n)	Parameter (Einheit)	VV ECMO	VV ECMO Fehlende Werte (n)	p-Wert
Patienten (n)	622	-	Patienten (n)	592	-	-
Alter (Jahre)	60,3 (50,4-69,3)	-	Alter (Jahre)	51,7 (38,1-61,7)	-	≤0,001 <sup>a</sup>
Weiblich (n; %)	174; 28	-	Weiblich (n; %)	189; 32	-	0,817 <sup>b</sup>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 (24,2-29,6)	-	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 (24,2-33,1)	-	≤0,001 <sup>a</sup>
SOFA-Score	12,0 (10,0-14,0)	235	SOFA-Score	12,0 (9,0-15,0)	1	0,920 <sup>a</sup>
LIS-Score	2,7 (2,0-3,0)	154	LIS-Score	3,3 (3,1-3,7)	-	-
Überlebt (n; %)	240; 39	-	Überlebt (n; %)	360; 61	-	≤0,001 <sup>b</sup>
Verstorben am System (n; %)	256; 41	-	Verstorben am System (n; %)	171; 29	-	≤0,001 <sup>b</sup>
Verstorben nach Explantation (n; %)	126; 20	-	Verstorben nach Explantation (n; %)	61; 10	-	≤0,001 <sup>b</sup>

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand).

BMI = body-mass-index

SOFA-Score = Sequential-Organ-Failure-Assessment-Score (zur Beurteilung von Organdysfunktion und Mortalitätsrisiko)

LIS-Score = Murray Lung-Injury Score (bei ARDS)

a: Mann-Whitney-U-Test

b: Chi-Quadrat-Test

Aus Tabelle 5 lässt sich ablesen, dass die Hauptindikation zur VA ECMO-Implantation (36 %) durch erfolglose konventionelle Reanimation vor ECMO-Initiierung gestellt wurde, bei VV ECMO hingegen mit 38 % der Patienten durch eine bakterielle Pneumonie.

Tabelle 5: Indikationen für VA- bzw. VV ECMO-Implantation.

Indikationen VA ECMO (n = 622)	(n; %)	Indikationen VV ECMO (n = 592)	(n; %)
CPR während ECMO-Initiierung (ECPR)	226; 36	ALF ohne Trauma	62; 10
Kardiogener Schock/CPR während einer Intervention (Koronarangiographie, TAVI)	58; 9	ALF nach Trauma	57; 10
LCO	125; 20	ALF nach Operation	101; 17
LCO und Z. n. CPR bis zu 12 Stunden vor ECMO-Initiierung	109; 18	ALF nach Chemotherapie	20; 3
LCO nach Herzoperation, kein Weaning von HLM möglich	104; 17	Aspirationspneumonie	53; 9
		Bakterielle Pneumonie	223; 38
		Virale Pneumonie	67; 11
		Sonstiges	9; 2

Eigene Darstellung.

ALF: acute lung failure (akutes Lungenversagen)

CPR: Cardiopulmonary resuscitation (kardio-pulmonale Wiederbelebung)

HLM: Herz-Lungenmaschine

LCO: low cardiac output (geringes Herzzeitvolumen)

TAVI: Transcatheter aortic valve implantation

Sonstiges: z. B. Lungenfibrose, pulmonale Hypertension, Lungenembolie, schwere Bronchiektase, Lungenblutungen, Verletzungen der Trachea

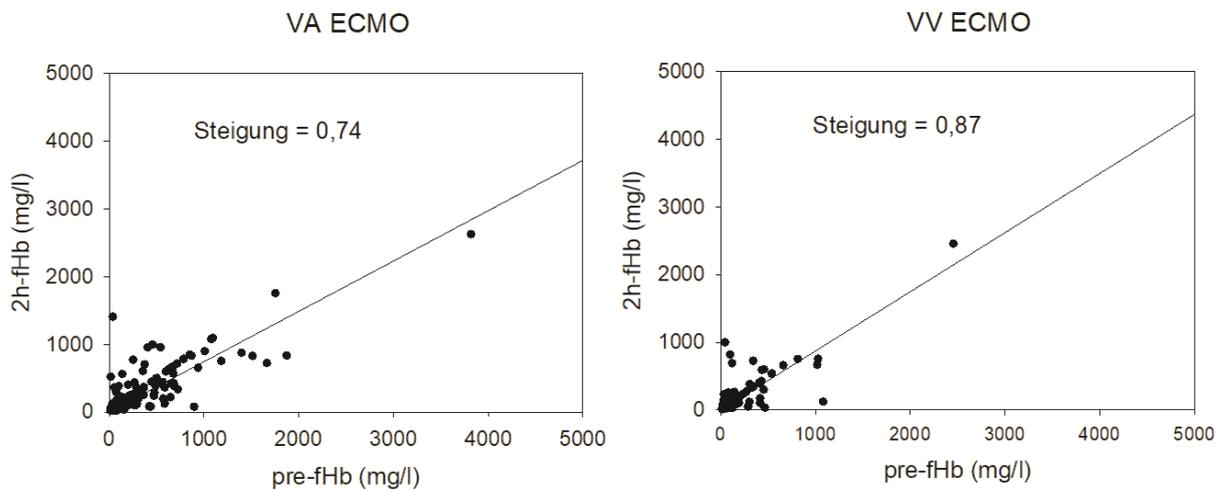
## 3.2 Der fHb-Wert als Hämolysemarker

Die Konzentration des fHb im Plasma gilt als sensitiver Marker für eine Hämolyse<sup>28</sup>. Am UKR wurden seit Beginn der Dokumentation der ECMO-Daten insgesamt 622 Patienten mit einer VA ECMO (10.03.2006 - 15.02.2017) und 592 Patienten mit einer VV ECMO (18.07.2006 - 11.02.2017) versorgt. Die durchschnittliche ECMO-Unterstützungszeit lag bei 3,0 (2,0-6,0) Tagen bei VA- bzw. 8,0 (5,0-14,0) Tagen bei VV ECMO ( $p \leq 0,001$ ).

### 3.2.1 Dokumentation des fHb-Wertes in der Datenbank

In der vorliegenden Arbeit wurde unter anderem der Frage nachgegangen, ob der fHb-Wert vor ECMO-Initiierung als ein prognostischer Marker für das Überleben gewertet werden kann. Zur Beantwortung dieser Frage wurden alle Patienten mit einem dokumentierten fHb-Wert vor ECMO (pre-fHb) herausgegriffen. Lediglich 32 % der VA ECMO-Patienten (202/622) bzw. 47 % der VV ECMO-Patienten (279/592) wiesen einen pre-fHb-Wert auf. Um die Anzahl der Patienten mit einem Ausgangswert für fHb zu erhöhen, wurden zusätzlich noch die Patienten mit einem dokumentierten fHb-Wert zwei Stunden nach ECMO-Initiierung (2h-Wert) einbezogen. Bei 48 % der VA ECMO-Patienten (297/622) bzw. 52 % der VV ECMO-Patienten (307/592) waren 2h-fHb-Werte dokumentiert. Bei 167 VA ECMO-Patienten bzw. 194 VV ECMO-

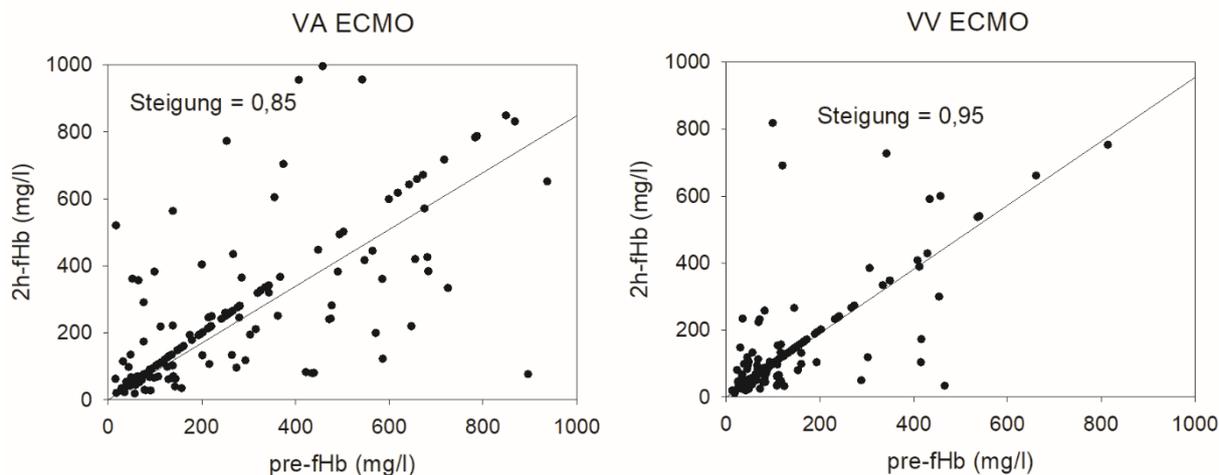
Patienten waren beide Werte vorhanden. Abbildung 4 stellt die pre-/2h-fHb-Werte gegenüber.



**Abbildung 4: Korrelation aller pre- zu 2h-fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. Die Steigung der jeweiligen linearen Regression ist in der Abbildung angegeben.

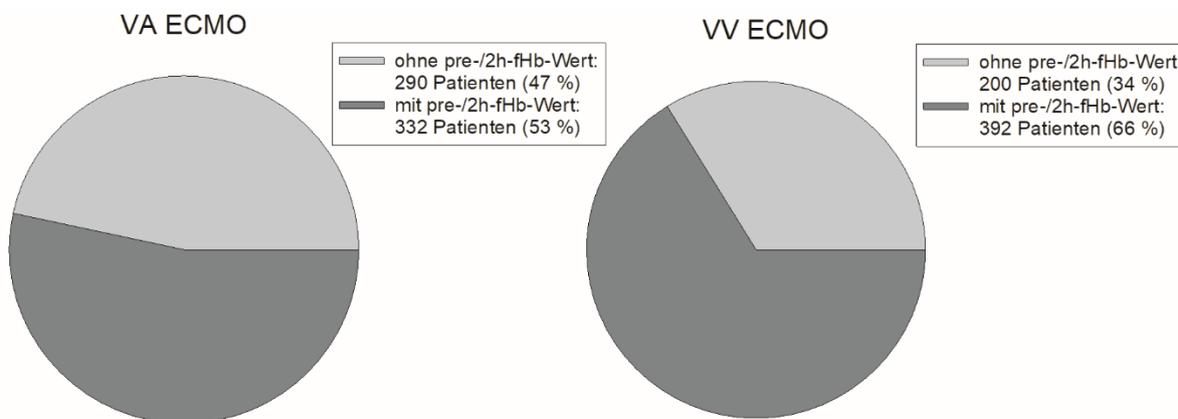
Nimmt man eine Gleichwertigkeit der beiden Werte an, so müsste die Steigung einer linearen Regression eins ergeben. Für VA- bzw. VV ECMO waren die 2h-fHb-Werte um 26 % bzw. 13 % niedriger als der pre-fHb-Wert. Da die Präzision der vierstelligen Werte (> 1000 mg/l) fraglich ist (Proben müssen mindestens einmal verdünnt werden) und darüber hinaus klinisch eine untergeordnete Rolle spielen (die kritische Grenze von 500 mg/l ist in jedem Fall deutlich überschritten), wurden diese Werte aus dieser Betrachtung heraus genommen. Die Steigung lag anschließend bei 0,85 bzw. 0,95 bei VA- bzw. VV ECMO (Abbildung 5).



**Abbildung 5: Korrelation der pre- zu 2h-fHb-Werte bis 1000 mg/l an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. Die Steigung der jeweiligen linearen Regression ist in der Abbildung angegeben.

Für die weiteren Analysen wurden alle Patienten eingeschlossen, die einen pre-fHb-Wert (1. Priorität) oder einen 2h-Wert (2. Priorität) aufwiesen. Schließlich konnten die Daten von 332 (53 %) VA ECMO-Patienten und 392 (66 %) VV ECMO-Patienten verwendet werden. Bei den verbliebenen Patienten war kein pre- oder 2h-fHb-Wert dokumentiert (siehe Abbildung 6).

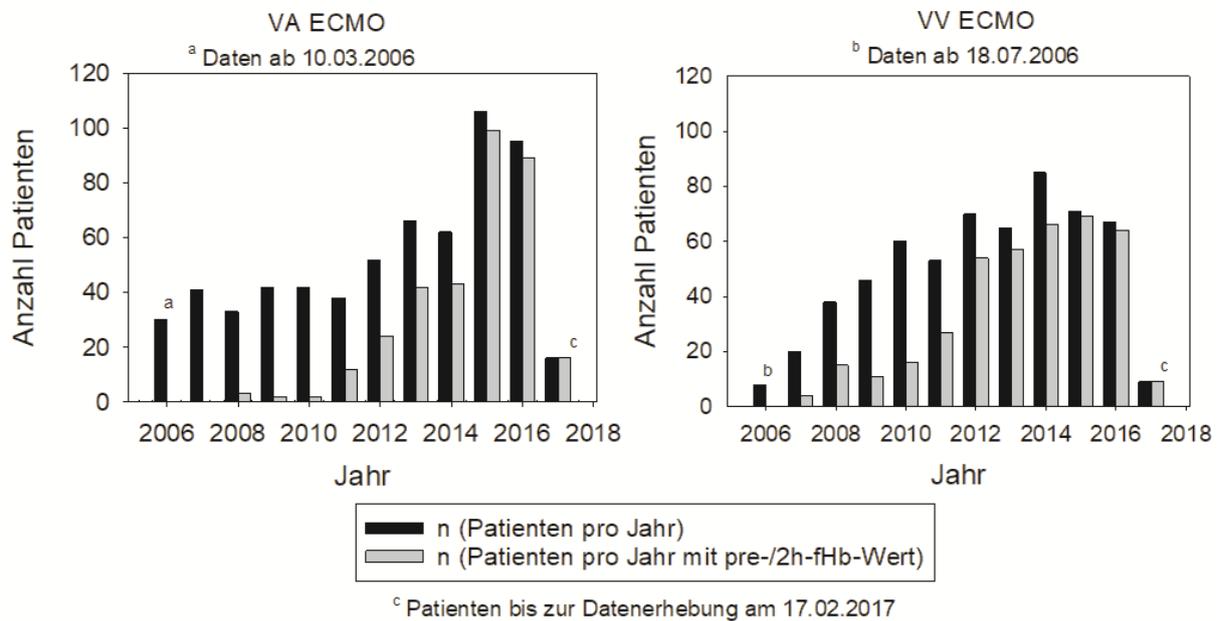


**Abbildung 6: Anzahl der dokumentierten und fehlenden pre-/2h-fHb-Werten bei VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. VA ECMO: n(gesamt) = 622 Patienten, VV ECMO: n(gesamt) = 592 Patienten.

In den Jahren 2006 bis 2011 wurden im Jahresmittel 38 (+/- 5) Patienten (3,2 Patienten pro Monat) mit einer VA ECMO versorgt. Danach stieg die Anzahl der VA ECMO-Patienten bis auf 95 im Jahr 2016 an (95/12 Monaten = 7,9 Patienten pro Monat). An VV ECMO stieg die Anzahl der Patienten bis zum Jahr 2016 auf 67 an (67/12 Monaten = 5,6 Patienten pro Monat). Aus Abbildung 7 wird ersichtlich, dass in den ersten

fünf Jahren die Dokumentation des fHb-Wertes bei den ECMO-Patienten sehr niedrig war.



**Abbildung 7: Anzahl der Patienten pro Jahr und Anzahl der Patienten pro Jahr mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. Steigender Anteil an dokumentierten pre-/2h-fHb-Werten seit dem Jahr 2013 bzw. 2011 bei VA- bzw. VV ECMO.

Die Frequenz der pre-/2h-fHb-Messung pro Jahr lag bei VA ECMO in den Jahren 2008 bis 2010 bzw. bei VV ECMO zwischen 2006 und 2007 bei weniger als 10 %. Ab dem Jahr 2013 (VA ECMO) bzw. 2011 (VV ECMO) wurde bei jedem zweiten Patienten eine pre-/2h-fHb-Messung mit steigender Tendenz dokumentiert, wobei sich ab dem Jahr 2011 bei beiden Systemen eine annähernd lineare Zunahme zeigte. Im Jahr 2016 lag die Frequenz bei 94 % (VA ECMO) bzw. 96 % (VV ECMO). Zum Zeitpunkt der Auswertung am 17.02.2017 lag die Frequenz sowohl an VA- als auch an VV ECMO bei 100 %.

Im Zeitraum zwischen 2015 und 2017 erfolgte bei nahezu allen ECMO-Patienten eine fHb-Dokumentation. Dies ermöglicht einen Vergleich (Tabelle 6) von Mortalität, der Anzahl der Systemwechsel und der gesamten ECMO-Unterstützungszeit bezogen auf die Frequenz der fHb-Wert Dokumentation im Zeitraum vor 2015 (mit schlechter Dokumentation). Auffallend war, dass die Mortalität bei VV ECMO-Therapie zwischen 2015 und 2017 von 43 % auf 27 % signifikant abnahm. Dagegen blieb die Mortalität bei der VA ECMO-Therapie vergleichbar. Bei erhöhter Frequenz

der fHb-Wert-Messung zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Systemwechsel bei VA ECMO, nicht jedoch bei VV ECMO. Die ECMO-Unterstützungszeit war in den beiden Zeiträumen dagegen vergleichbar (ECMO-Typ-unabhängig).

**Tabelle 6: Mortalität und Anzahl der Systemwechsel in Abhängigkeit von der Frequenz der dokumentierten fHb-Werte.**

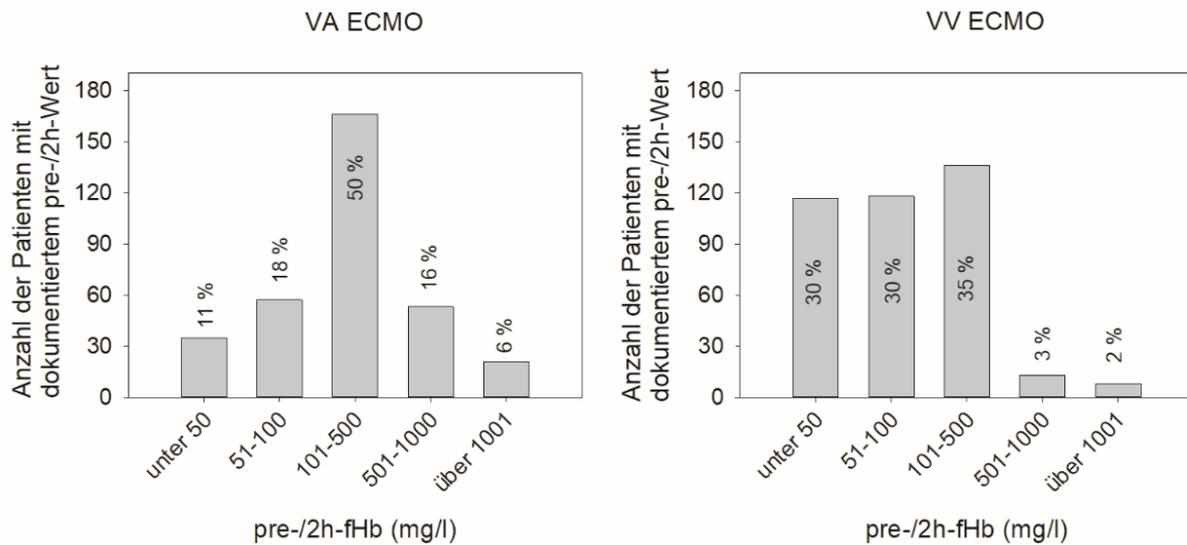
ECMO-Typ	Zeitraum	n	Wechsel (n)	Wechsel (%)	p-Wert	Tod (n)	Tod (%)	p-Wert	ECMO-Zeit (d)	p-Wert
VA	2015-2017	217	41	19	0,008	125	58	0,179	4 (2-7)	0,388
	2006-2014	405	44	11		257	64		3 (2-6)	
VV	2015-2017	147	46	31	0,632	40	27	≤ 0,001	8 (5-14)	0,536
	2006-2014	445	128	29		192	43		8 (5-14)	

Eigene Darstellung.

Wechsel: Anzahl/Prozent mit mindestens einem Systemwechsel  
 Tod: Verstorben am System und nach Explantation  
 ECMO-Zeit: Zeitraum von Implantation bis Therapieende

### 3.2.2 Analyse des pre-/2h-fHb-Wertes nach Schwere der beobachteten Hämolyse

Im Weiteren wurde untersucht, ob eine Hämolyse bereits vor Beginn der ECMO vorlag, und wie ausgeprägt die Erhöhung des fHb-Wertes war. Es wurden nur Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert berücksichtigt. Abbildung 8 zeigt die Verteilung der Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert in fünf vordefinierten fHb-Wert-Bereichen bei VA- und VV ECMO (siehe Tabelle 2). Insgesamt wurde bei Patienten, die später mit VA ECMO behandelt wurden, ein höherer fHb-Wert beobachtet als bei Patienten, die später veno-venös unterstützt wurden. Während 30 % (117/392) der VV ECMO-Patienten keine Hämolyse vor ECMO aufwiesen ( $\leq 50$  mg/l), sind dies nur 11 % (35/332) bei VA ECMO-Patienten. Nimmt man Patienten mit geringgradiger Hämolyse (fHb  $\leq 100$  mg/l), die vermutlich klinisch keine gravierenden Folgen hat, hinzu, zeigte sich, dass 28 % (92/332) der VA- und 60 % (235/392) der VV ECMO-Patienten subklinisch erhöhte fHb-Werte ( $\leq 100$  mg/l) vor ECMO-Initiierung zeigten. FHb-Werte zwischen 101-500 mg/l waren bei 50 % (bzw. 35 %) der VA ECMO-Patienten (bzw. VV ECMO-Patienten) dokumentiert. Einen fHb-Wert über 501 mg/l hatten bei VA- 22 % (74/332), bei VV ECMO 5 % (21/392) der Patienten.



**Abbildung 8: Verteilung der Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert an VA- bzw. VV ECMO nach Schweregrad der Hämolyse.**

Eigene Darstellung. N(VA ECMO) = 332; n(VV ECMO) = 392.

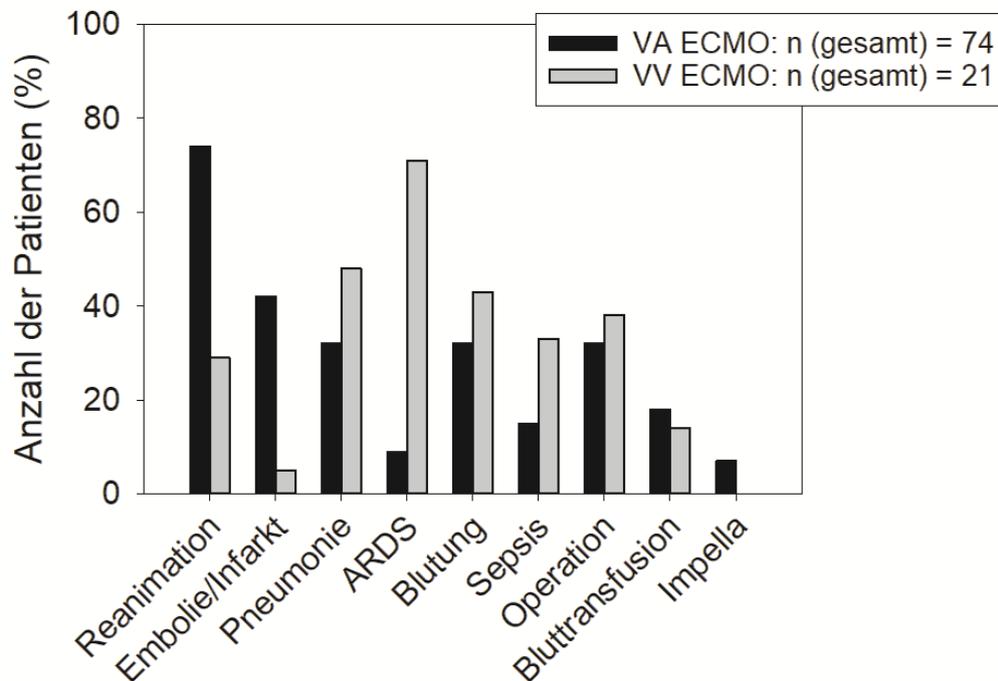
### 3.3 Mögliche Ursachen für einen pre-/2h-fHb-Wert über 501 mg/l

#### 3.3.1 Übersicht über die Ursachen

Für dieses Kapitel wurde untersucht, wie viele Patienten eine Hämolyse mit fHb-Werten über 501 mg/l bereits vor ECMO Initiierung aufwiesen und retrospektiv nach einer möglichen Ursache gesucht. Hierzu wurden nur Patienten berücksichtigt, deren dokumentierter pre-/2h-Wert diesen Grenzwert überschritt. Abbildung 9 stellt die relevantesten gesundheitlichen Probleme der VA- und VV ECMO Patienten einander gegenüber. Nicht betrachtet wurden hierbei Komplikationen im ECMO-System.

74 der 332 Patienten an VA ECMO (22 %) brachten einen kritischen pre-/2h-fHb-Wert ( $\geq 501$  mg/l) mit. 74 % (55/74) dieser Patienten hatten vor ECMO-Initiierung eine Reanimation, 42 % (31/74) einen Herzinfarkt oder eine Embolie und je 32 % (24/74) eine Pneumonie, Blutung oder innerhalb von vier Tagen vor der ECMO-Initiierung eine große Operation (Herzoperation n = 23, neurochirurgische Operation n = 1). Es lagen Mehrfachnennungen vor. An VV ECMO wiesen 21 der 392 Patienten (5 %) einen pre-/2h-fHb-Wert über 501 mg/l auf. Patienten mit ARDS (71 %, [15/21]), Pneumonie (48 %, [10/21]) und Blutungen (43 %, [9/21]) bildeten die drei größten Gruppen. Es lagen auch hier Mehrfachnennungen vor, z. B. hatten 48 % (10/21) der Patienten eine Pneumonie mit ARDS. In den Gruppen Reanimation, Embolie/Infarkt, Bluttransfusion und Impella macht erwartungsgemäß VA ECMO den größten Anteil am Patientenkollektiv aus. Bei den Gruppen Pneumonie, ARDS, Blutung, Sepsis und

Operationen (bis vier Tage vor ECMO-Initiierung) stellte das VV ECMO-Kollektiv den größeren Anteil an Patienten.



**Abbildung 9: Vorerkrankung und andere mögliche Ursachen hoher pre-/2h-fHb-Werte (über 501 mg/l) bei VA- bzw. VV ECMO-Patienten am UKR. Mehrfachnennungen lagen vor.**

Eigene Darstellung.

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akutes Atemnotsyndrom)

Operation: bis einschließlich vier Tage vor ECMO-Initiierung

Bluttransfusionen: Erythrozytenkonzentrate

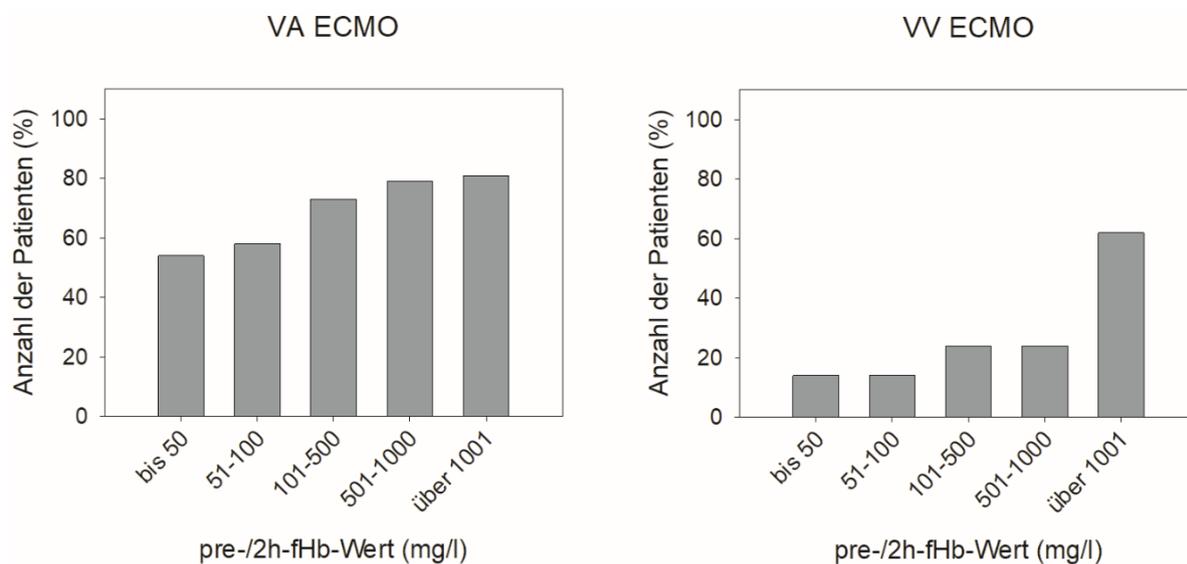
Impella: Impella System (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Deutschland)

Darüber hinaus gab es in der VA ECMO-Gruppe Patienten mit arterieller Hypertonie (n = 11), Links-Ventrikulärem-Vent (n = 3), permanentem Vorhofflattern (n = 3), Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT-II, n = 2), Rechtsventrikulärem (RVAD, n = 1) oder Linksventrikulärem (LVAD, n = 1) Unterstützungssystem, von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (n = 1), Anti-Kell-Alloantikörpern (n = 1), wärmereaktiven Antikörpern (n = 1), Humanes-Leukozyten-Antigen (HLA)-Antikörperlast (n = 1), Zustand nach Verkehrsunfall (n = 1) und overwhelming post-splenectomy-infection (OPSI, n = 1).

An VV ECMO waren im Patientenkollektiv vereinzelte Fälle von Polytraumata (n = 3), Aortendissektion (n = 2), Non-Hodgkin-Lymphom (n = 1), HIV (Humanes Immundefizienz-Virus)-Infektion (n = 1), HELPP-Syndrom (n = 1), Morbus Wilson (n = 1) und Koagulopathie (n = 1) dokumentiert.

### 3.3.2 Bedeutung einer Reanimation vor ECMO-Initiierung

Bei der Betrachtung der fHb-Werte über 501 mg/l und deren möglichen Ursachen war auffallend, dass an VA ECMO 74 % der Patienten (55/74) in diesem Patientenkollektiv (pre-/2h-fHb-Wert über 501 mg/l) und an VV ECMO 29 % der Patienten (6/21) vor oder während ECMO-Initiierung mechanisch reanimiert wurden. Abbildung 10 zeigt, dass der Anteil aller Patienten an VA ECMO mit einer Reanimation vor oder während ECMO-Initiierung stets mehr als die Hälfte der Patienten betrug und mit steigendem pre-/2h-fHb-Wert stetig anstieg. An VV ECMO war der Anteil dieser Patienten bis zu pre-/2h-Werten von 1000 mg/l zwischen 14 % und 24 % und stieg bei fHb-Werten über 1001 mg/l auf 62 % an.



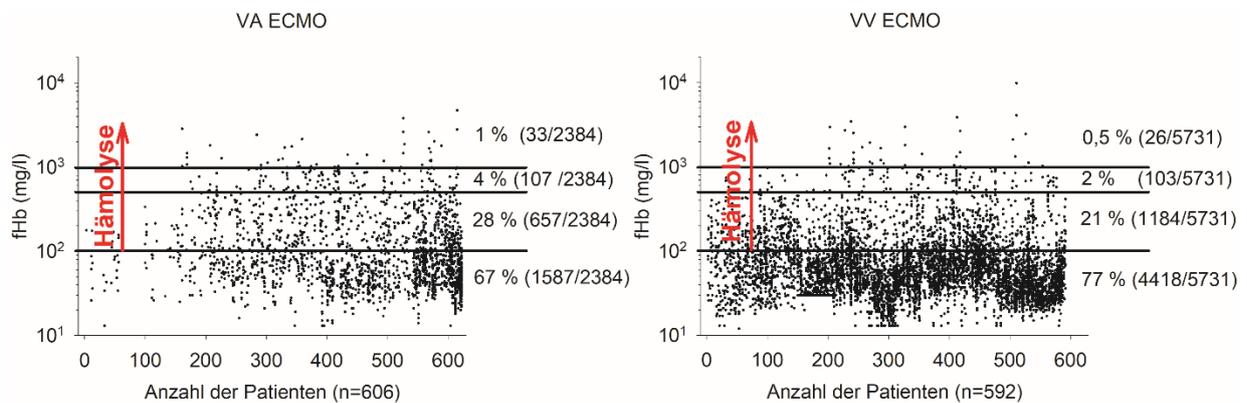
**Abbildung 10: Anteil aller Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert, bei denen eine Reanimation vor oder während VA- bzw. VV ECMO-Initiierung durchgeführt wurde.**

Eigene Darstellung. N(VA ECMO) = 332, n(VV ECMO) = 392.

Unter Berücksichtigung aller Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert (unabhängig des Ausmaßes) wurden 70 % aller VA ECMO-Patienten (232/332) bzw. 18 % aller VV ECMO-Patienten (72/392) reanimiert, davon mechanisch (herkömmliche CPR) 74 % (172/232) bei VA ECMO bzw. 92 % (66/72) bei VV ECMO. Berücksichtigt man zusätzlich zur CPR die Reanimation mit Lukas-Thoraxkompressionssystem bei VA ECMO (mechanische Reanimation durch ein technisches System), wurden 91 % (210/232) mechanisch reanimiert. An VV ECMO wurde kein Lukas-System eingesetzt.

### 3.4 Auswertung aller erhobenen fHb-Werte an ECMO seit Beginn der Dokumentation am UKR

In diesem Kapitel soll der Frage nachgegangen werden, an wie vielen ECMO-Unterstützungstagen erhöhte fHb-Werte auftraten. Im Erhebungszeitraum wurden 622 VA- und 592 VV ECMO-Patienten am UKR behandelt. Während dieser Zeit wurden 10058 fHb-Werte (pre-/2h bis zwei Tage nach Unterstützungsende) bestimmt, davon 3329 (bzw. 6729) Werte bei Patienten mit VA- bzw. VV ECMO. Das Minimum betrug 13 mg/l bzw. 4 mg/l, der Maximalwert 4713 mg/l bzw. 9933 mg/l bei VA- bzw. VV ECMO. Um der Frage nachzugehen, an wie vielen ECMO-Unterstützungstagen erhöhte fHb-Werte auftraten, wurden alle fHb-Werte herangezogen, die während ECMO-Unterstützung erhoben wurden (Abbildung 11).



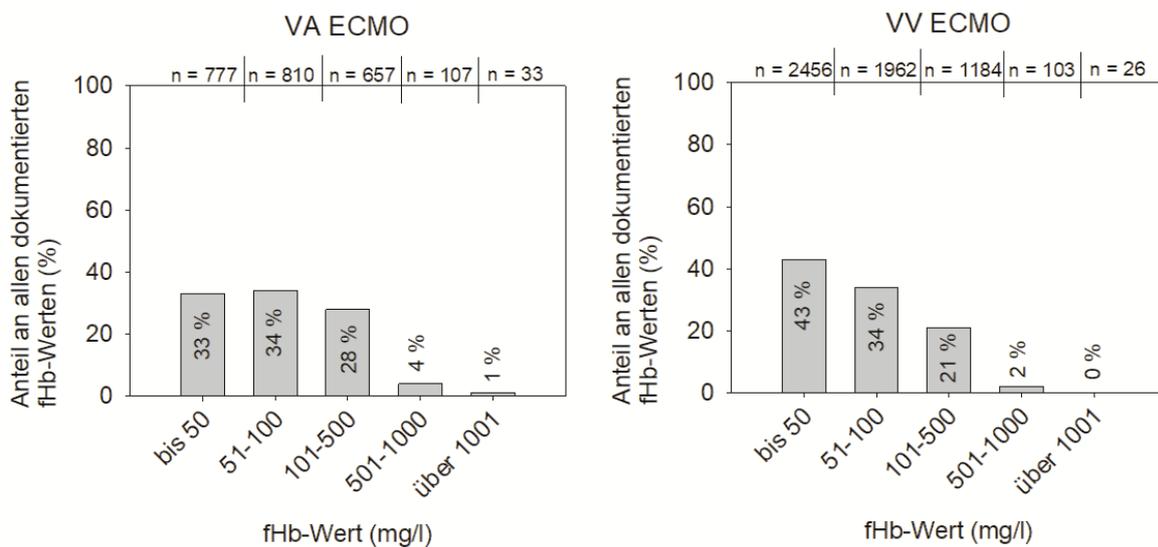
**Abbildung 11: Darstellung aller ECMO-Werte von ECMO-Initiierung bis Unterstützungsende am UKR im Zeitraum 2006-2017.**

Eigene Darstellung. Anzahl der fHb-Messungen: n(VA ECMO) = 2384; n(VV ECMO) = 5731. Die Pfeile veranschaulichen den hämolytischen fHb-Wert Bereich.

Bei der Analyse der fHb-Werte der verstorbenen Patienten zeigte sich, dass es bei vielen Patienten unmittelbar vor Exitus zu einem hochsignifikanten Anstieg (jeweils  $p \leq 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test) des fHb kam (unabhängig vom ECMO-Typ). Diese Werte wurden nicht für die Darstellung in Abbildung 11 berücksichtigt. VA ECMO: fHb(Unterstützungsende) = 63,0 (42,0-97,0) mg/l, fHb(Exitus) = 228,0 (78,0-630,0) mg/l; VV ECMO: fHb(Unterstützungsende) = 58,0 (35,0-96,0) mg/l, fHb(Exitus) = 139,0 (58,8-524,5) mg/l. Es verblieben bei VA ECMO n = 2384 fHb-Werte bzw. bei VV ECMO n = 5731 fHb-Werte für die weiteren Analysen in diesem Abschnitt.

### 3.4.1 Die Verteilung aller fHb-Werte an ECMO

Aus Abbildung 12 wird die Verteilung aller fHb-Werte in fünf vordefinierte fHb-Wert-Gruppen (siehe Tabelle 2) ersichtlich. Zwei Drittel aller fHb-Werte waren bei VA ECMO im subklinischen Bereich ( $\leq 100$  mg/l). An VV ECMO betrug dieser Anteil etwa drei Viertel aller fHb-Werte.



**Abbildung 12: Einteilung aller dokumentierten fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO in fünf fHb-Wert-Gruppen.**

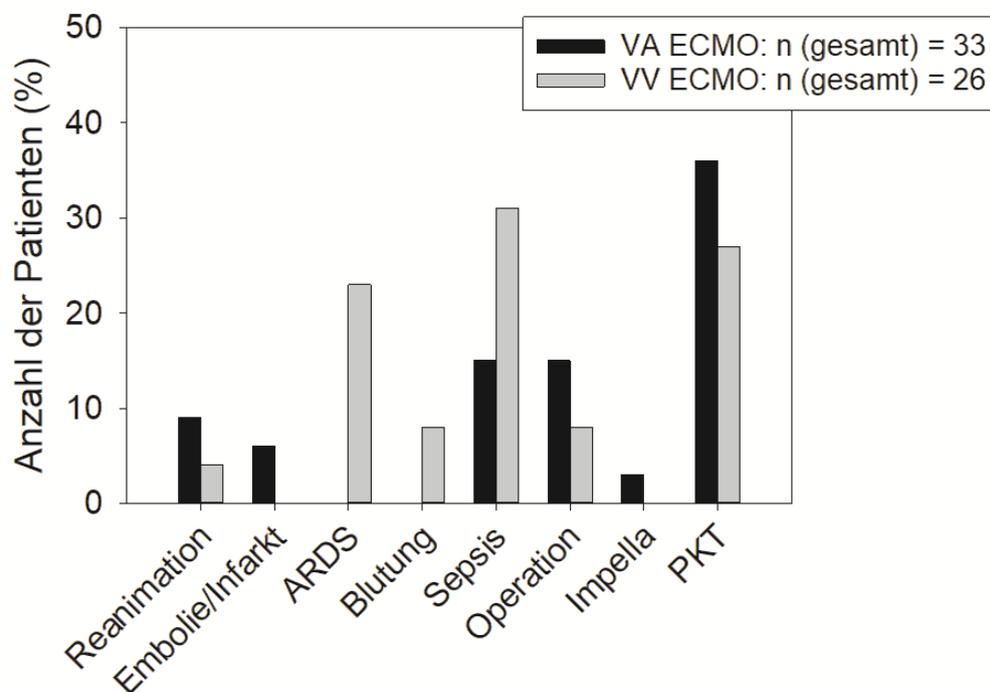
Eigene Darstellung. Die Anzahl der fHb-Werte in diesen Gruppen wird über der Abbildung gezeigt. Die Mehrzahl der fHb-Werte lag unter 100 mg/l (unabhängig vom ECMO-Typ). Die Abbildungen zeigen den prozentualen Anteil der Werte in ihrem fHb-Wert-Bereich, abhängig von der Gesamtzahl: n(VA ECMO) = 2384; n(VV ECMO) = 5731.

### 3.4.2 Mögliche Ursachen kritischer fHb-Werte an ECMO

An VA ECMO lagen 33 der 2384 dokumentierten fHb-Werte (1,4 %) über 1001 mg/l. Diese 33 Werte entfielen auf 22 Patienten. An VV ECMO wiesen 26 aus 5731 fHb-Messungen (0,5 %) Werte über 1001 mg/l auf, welche auf 16 Patienten entfielen. Auf der Grundlage der Krankenunterlagen wurde der Versuch unternommen, mögliche Ursachen bei diesen Patienten retrospektiv zu analysieren (Abbildung 13). Hauptursachen an VA ECMO waren Pumpenkopfthrombose (PKT) mit 36 % (12/33) sowie Sepsis und Operation (bis vier Tage vor ECMO-Initiierung) mit jeweils 15 % (5/33). An VV ECMO stellten Sepsis mit 35 % (9/26) und Pumpenkopfthrombose (PKT) mit 27 % (7/26) die größten Gruppen. Es kam bei beiden ECMO-Typen zu Mehrfachnennungen. An VA ECMO trat beispielsweise Reanimation und Impella-System, sowie Operation und Sepsis gehäuft zusammen auf. Weitere Ursachen waren bei VA ECMO Kompartmentsyndrom (12 %, [4/33]), Thrombosen im LVAD-System (wodurch ein Bridging mittels VA ECMO nötig wurde, 9 %, [3/33]) und ein Anstieg

aller Laborparameter einschließlich des fHb-Wertes vor Exitus durch Multiorganversagen (3 %, [1/33]). An VV ECMO kam es vereinzelt zu Fällen von Hämolyse durch den Einsatz einer Hemolung-Pumpe (15 % [4/26], ALung Technologies, Pittsburgh, USA), Polytrauma (8 % [2/26]) und Incor-System (4 % [1/26], Berlin Heart GmbH, Berlin, Deutschland).

Eine PKT zeigte sich durch einen Anstieg des fHb-Wertes innerhalb eines Tages und eine signifikante Abnahme nach Systemwechsel innerhalb von ein bis zwei Tagen (unabhängig vom ECMO-Typ). Bei VA ECMO traten die PKT bei der vorliegenden Analyse nach 6,5 (4,5-8,0) Tagen auf, bei VV ECMO nach 21,0 (9,0-28,8) Tagen. Es zeigte sich eine Normalisierung der Werte im weiteren Behandlungsverlauf (unabhängig vom ECMO-Typ).



**Abbildung 13: Mögliche Ursachen von fHb-Werten über 1001 mg/l bei VA- bzw. VV ECMO-Patienten.**

Eigene Darstellung. Mehrfachnennungen lagen vor.

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome (Akutes Atemnotsyndrom)

Operation: bis einschließlich vier Tage vor ECMO-Initiierung

Impella: Impella System (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Deutschland)

PKT: Pumpenkopfthrombose

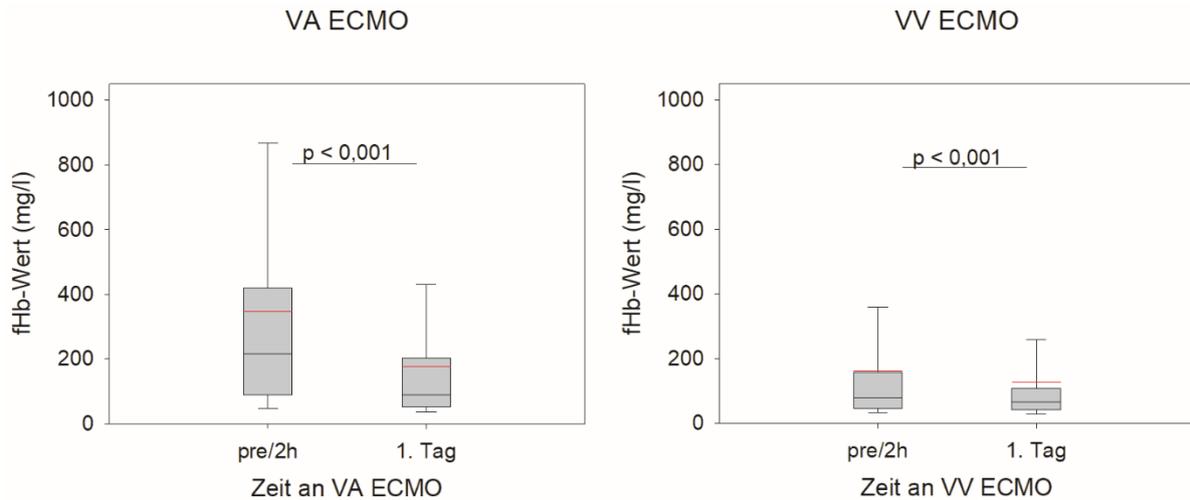
### 3.5 Entwicklung der fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO

In diesem Kapitel soll untersucht werden, ob und inwieweit eine ECMO-Therapie zu einer Hämolyse führt. Dazu wurden zunächst nur Patienten mit dokumentierten pre-/2h-fHb-Werten herangezogen und der Verlauf dieser fHb-Werte an ECMO analy-

siert. In weiteren Analysen wurden auch Patienten mit fHb-Werten an Tag eins nach ECMO-Initiierung (unabhängig eines dokumentierten pre-/2h-fHb-Wertes) betrachtet. Die Einteilung der Patienten erfolgte nach ihrem Ausgangs-fHb-Wert in drei Gruppen. Gruppe eins stellt die Patienten mit Ausgangswerten bis 100 mg/l dar, Gruppe zwei zwischen 101-500 mg/l und Gruppe drei größer als 501 mg/l. Aufgrund der fraglichen Präzision der vierstelligen fHb-Werte (Proben müssen mindestens einmal verdünnt werden) und weil diese darüber hinaus klinisch eine untergeordnete Rolle spielen (die kritische Grenze von 500 mg/l ist in jedem Fall deutlich überschritten), wurden fHb-Werte ab 501 mg/l in dieser Betrachtung zusammengefasst.

### **3.5.1 Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert an Tag eins nach ECMO-Initiierung**

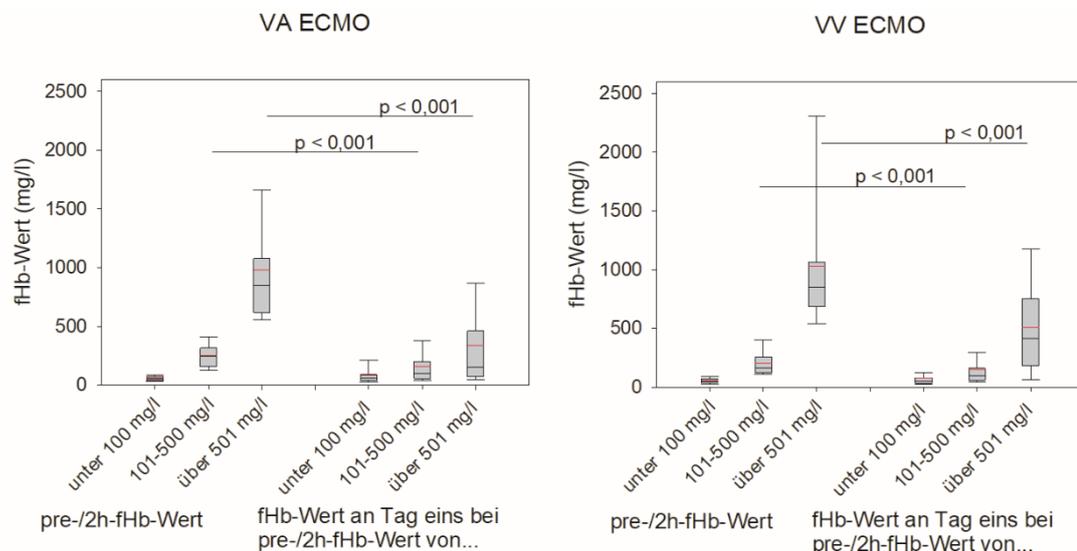
Es soll der Frage nachgegangen werden, ob durch eine ECMO-Initiierung eine Hä-molyse verursacht wird. Daher wurden die fHb-Werte vor ECMO-Initiierung (pre-/2-fHb-Werte) mit den Werten einen Tag nach dem Therapiebeginn verglichen. Bei VA- bzw. VV ECMO wiesen 332 (bzw. 392) Patienten einen dokumentierten pre-/2h-fHb-Wert auf. Bei 15 % der Patienten mit pre-/2h-Wert (49/332) war kein fHb-Wert am ersten Tag nach ECMO-Initiierung an VA ECMO dokumentiert, an VV ECMO bei 8 % der Patienten (30/392). Abbildung 14 zeigt ein hoch signifikantes Absinken der fHb-Ausgangswerte (pre-/2h-fHb-Wert) am ersten Tag nach ECMO-Initiierung (unabhängig vom ECMO-Typ).



**Abbildung 14: Vergleich der fHb-Werte aller pre/2h Werte zu Tag eins nach ECMO-Initiierung.**

Eigene Darstellung.  $N(\text{VA ECMO}) = 283$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 362$ . Absinken der fHb-Werte mit  $p \leq 0,001$  (unabhängig ECMO-Typ). Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

Den Verlauf der fHb-Werte, abhängig ihres pre-/2h-fHb-Wertes (in drei Gruppen eingeteilt) zum Tag 1 nach ECMO-Initiierung zeigen Abbildung 15 und Tabelle 7. Mit Ausnahme der fHb-Werte  $\leq 100$  mg/l sanken die Werte innerhalb eines Tages hochsignifikant ( $p \leq 0,001$ , unabhängig vom ECMO-Typ). In der Gruppe  $\leq 100$  mg/l stiegen die fHb-Werte ohne statistische Signifikanz (unabhängig vom ECMO-Typ).



**Abbildung 15: Vergleich der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO, eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem pre-/2h-fHb-Wert, zu Tag eins nach ECMO-Initiierung.**

Eigene Darstellung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

**Tabelle 7: Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert am ersten Tag nach ECMO-Initiierung.**

VA ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert	VV ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert
pre/2h_gesamt*	217,0 (89,0-420,0)	≤ 0,001 <sup>b</sup>	pre/2h_gesamt*	80,0 (46,0-157,0)	≤ 0,001 <sup>b</sup>
* nach 1 Tag	89,0 (51,0-203,0)		* nach 1 Tag	65,0 (42,0-108,0)	
pre/2h ≤ 100 mg/l <sup>#</sup>	57,0 (41,5-76,0)	0,114 <sup>b</sup>	pre/2h ≤ 100 mg/l <sup>#</sup>	51,0 (38,0-72,0)	0,012 <sup>b</sup>
# nach 1 Tag	58,5 (41,8-90,0)		# nach 1 Tag	51,0 (34,0-78,0)	
pre/2h 101-500 mg/l <sup>+</sup>	243,5 (156,8-316,0)	≤ 0,001 <sup>b</sup>	pre/2h 101-500 mg/l <sup>+</sup>	162,5 (121,5-259,0)	≤ 0,001 <sup>b</sup>
+ nach 1 Tag	103,0 (56,8-200,5)		+ nach 1 Tag	95,0 (60,5-160,3)	
pre/2h ≥ 501 mg/l <sup>°</sup>	849,0 (618,0-1077,0)	≤ 0,001 <sup>b</sup>	pre/2h ≥ 501 mg/l <sup>°</sup>	851,0 (686,0-1065,0)	≤ 0,001 <sup>a</sup>
° nach 1 Tag	154,0 (72,0-461,0)		° nach 1 Tag	413,0 (182,0-752,0)	

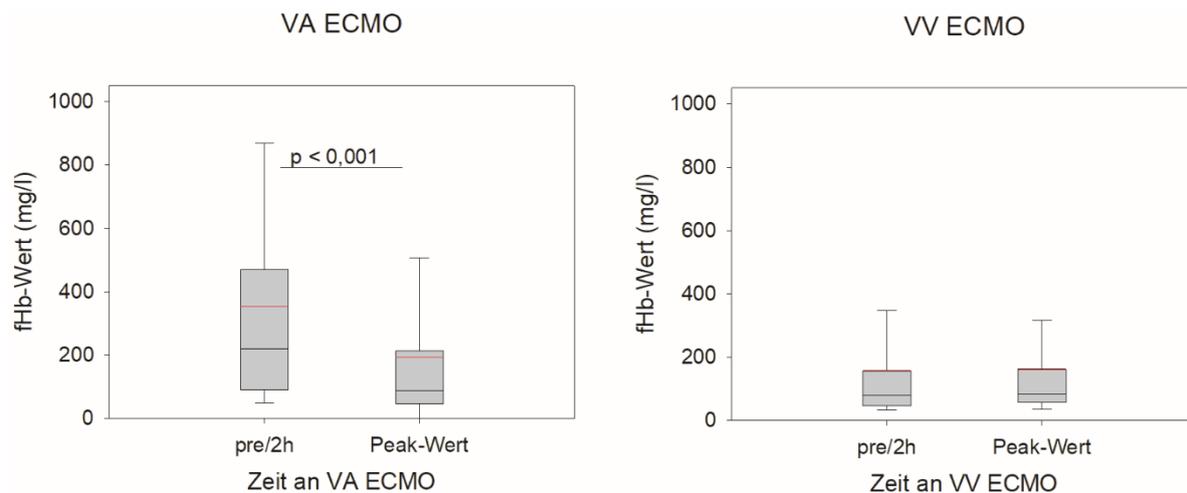
Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand).

a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.5.2 Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung

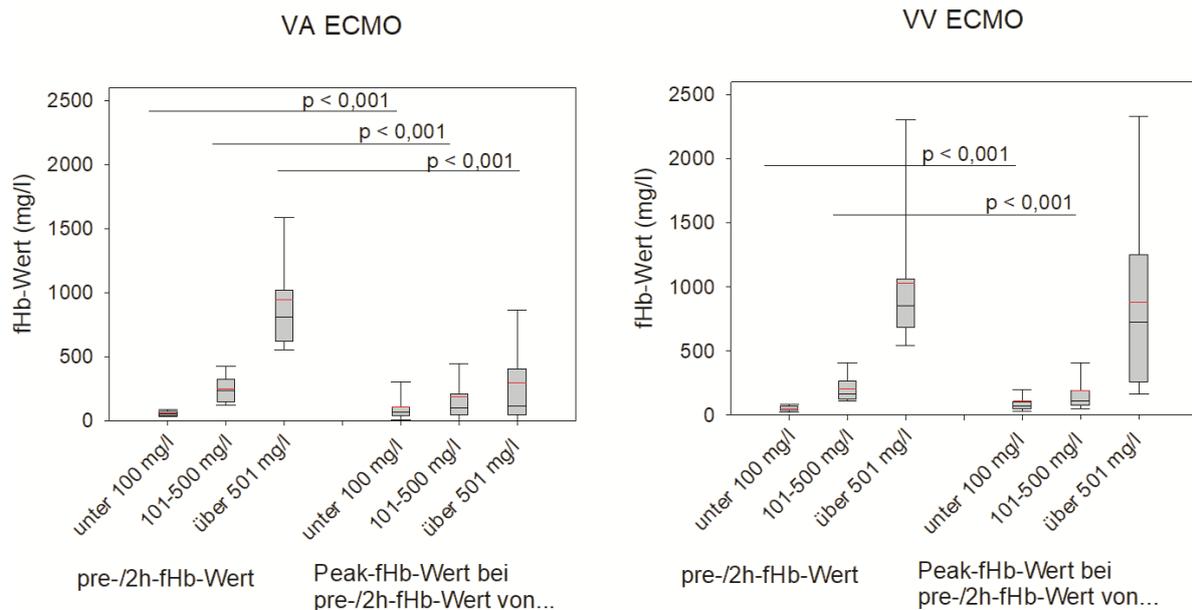
In diesem Abschnitt soll geprüft werden, ob es innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung zu einem Anstieg der fHb-Werte und somit zu einer Hämolyse kommt. Bei der Gegenüberstellung des pre-/2h-fHb-Wertes mit dem höchsten Wert (Peak-Wert) im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung war bei bekannter Anzahl der pre-/2h-fHb-Werte (VA: n = 332; VV: n = 392) für jeden Patienten ein Peak-Wert gegeben. Wie in Abbildung 16 ersichtlich, zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall ( $p \leq 0,001$ ) der fHb-Werte zum Peak-Wert bei VA ECMO. An VV ECMO ergab sich bei  $p = 0,407$  keine statistische Signifikanz.



**Abbildung 16: Gegenüberstellung der Ausgangswerte (pre-/2h-fHb-Werte) zum Peak-fHb-Wert innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.**

Eigene Darstellung.  $N(\text{VA ECMO}) = 332$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 392$ . Absinken der fHb-Werte mit  $p \leq 0,001$  bei VA ECMO. Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

Abbildung 17 und Tabelle 8 zeigen eine genauere Betrachtung bei einer Einteilung der pre-/2h-Werte in drei Gruppen. Die Analysen ergaben sowohl bei VA ECMO als auch bei VV ECMO in der pre-/2h-fHb-Wert-Gruppe bis 100 mg/l ein hochsignifikanter Anstieg der Werte. Bei pre-/2h-fHb-Werten über 101 mg/l zeigte sich ein statistisch signifikantes Absinken der fHb-Werte. Es ergab sich keine statistische Signifikanz bei VV ECMO mit pre-/2h-fHb-Werten  $\geq 501$  mg/l.



**Abbildung 17: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO, eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem pre-/2h-fHb-Wert, im Vergleich zum Peak-Wert innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.**

Eigene Darstellung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

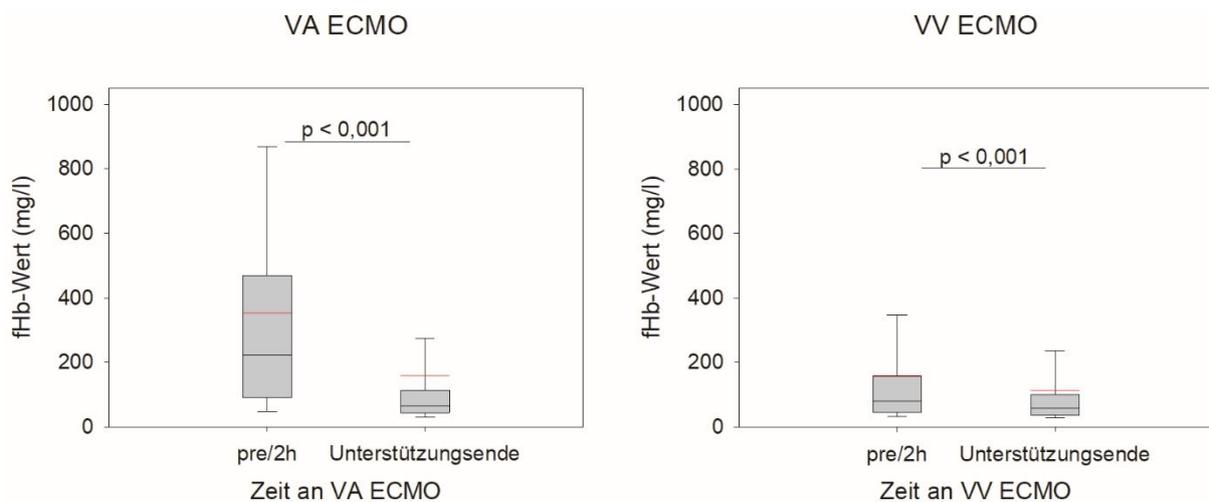
**Tabelle 8: Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.**

VA ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert	VV ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert
pre/2h_gesamt*	220,5 (91,3-469,8)	$\leq 0,001$	pre/2h_gesamt*	80,0 (46,0-156,8)	0,407
* Peak 5 Tage	89,0 (46,3-214,0)		* Peak 5 Tage	85,0 (57,0-162,5)	
pre/2h $\leq 100$ mg/l#	57,0 (40,5-77,5)	$\leq 0,001$	pre/2h $\leq 100$ mg/l#	51,0 (38,0-72,0)	$\leq 0,001$
# Peak 5 Tage	70,5 (43,0-106,8)		# Peak 5 Tage	70,0 (48,0-105,0)	
pre/2h 101-500 mg/l+	237,5 (148,0-325,3)	$\leq 0,001$	pre/2h 101-500 mg/l+	166,5 (122,3-265,0)	$\leq 0,001$
+ Peak 5 Tage	103,0 (50,3-208,3)		+ Peak 5 Tage	113,5 (75,3-194,5)	
pre/2h $\geq 501$ mg/l°	811,0 (620,3-1017,3)	$\leq 0,001$	pre/2h $\geq 501$ mg/l°	851,0 (686,0-1065,0)	0,078
° Peak 5 Tage	117,0 (45,0-407,0)		° Peak 5 Tage	724,0 (1255,5)	

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand). Statistik: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

### 3.5.3 Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert am Unterstützungsende

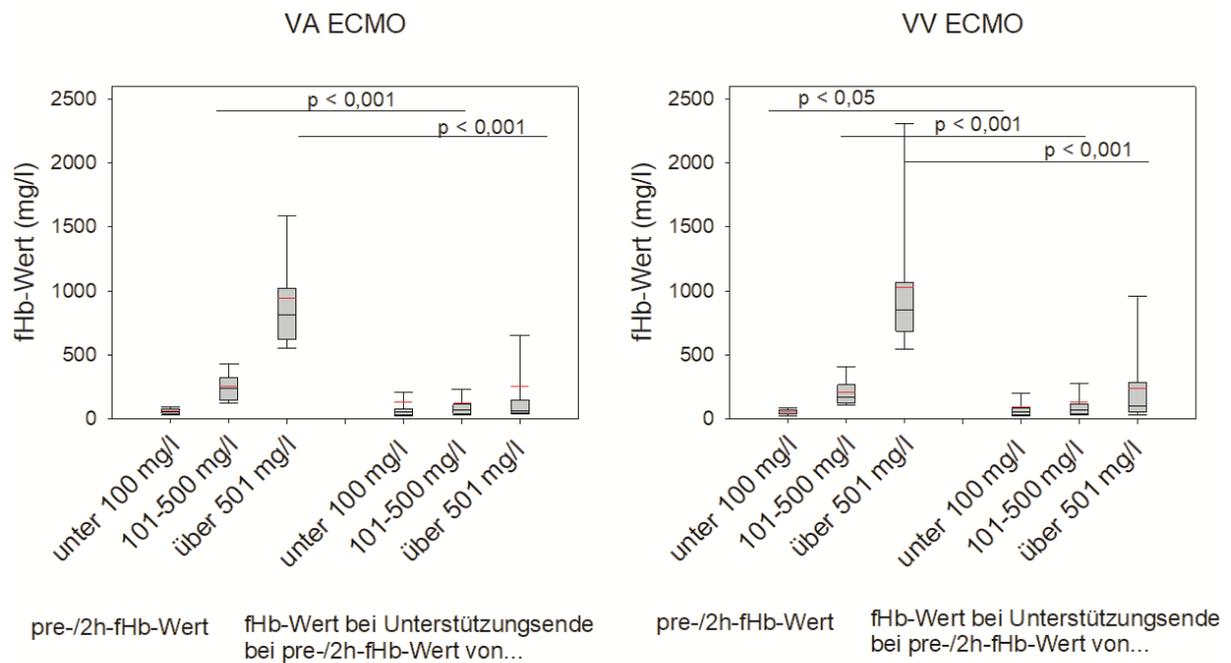
Für dieses Kapitel soll der Frage nachgegangen werden, ob während einer ECMO-Behandlung eine Hämolyse verursacht wird. Dazu wurden die fHb-Werte vom Start (pre-/2h-fHb-Wert) mit den fHb-Werten am Unterstützungsende verglichen. Um die Anzahl der Patienten mit einem fHb-Wert am Unterstützungsende zu erhöhen, wurden bei fehlenden fHb-Werten am Unterstützungsende zusätzlich noch die Patienten mit einem dokumentierten fHb-Wert am Tag vor ECMO-Unterstützungsende einbezogen. Erste Priorität erhielt dabei der fHb-Wert am Unterstützungsende. Es erfolgte der Ausschluss der fHb-Werte bei Exitus aufgrund unspezifisch erhöhter Werte (siehe Kapitel 3.4). Bei 24 % der VA ECMO-Patienten (79/332) und 11 % der VV ECMO-Patienten (43/392) mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert war kein fHb-Wert am Unterstützungsende dokumentiert. Es zeigte sich ein hoch signifikantes Absinken der fHb-Werte unabhängig vom ECMO-Typ (Abbildung 18).



**Abbildung 18: Vergleich der fHb-Werte von Start (pre-/2h-fHb) zum Unterstützungsende.**

Eigene Darstellung.  $N(\text{VA ECMO}) = 253$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 349$ . Absinken der fHb-Werte mit  $p \leq 0,001$  (unabhängig ECMO-Typ). Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

In Abbildung 19 sind die fHb-Werte (eingeteilt in drei pre-/2h-fHb-Wert-Gruppen) gegen den korrespondierenden fHb-Wert am Unterstützungsende aufgetragen.



**Abbildung 19: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO vom Start (pre-/2-fHb-Wert, eingeteilt in drei Gruppen) zum Unterstützungsende.**

Eigene Darstellung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

Tabelle 9 veranschaulicht die fHb-Werte und statistische Signifikanz der Veränderungen. Unabhängig vom ECMO-Typ zeigte sich ein hoch signifikantes Absinken der fHb-Werte bei pre-/2h-fHb-Werten zwischen 101-500 mg/l sowie  $\geq 501$  mg/l. Die Analysen ergaben einen signifikanten Anstieg der Start-fHb-Werte  $\leq 100$  mg/l an VV ECMO, bei VA ECMO zeigte sich hier keine statistisch signifikante Änderung.

**Tabelle 9: Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert am Unterstützungsende.**

VA ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert	VV ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert
pre/2h_gesamt*	220,5 (91,3-469,8)	≤ 0,001 <sup>b</sup>	pre/2h_gesamt*	80,0 (46,0-156,8)	≤ 0,001 <sup>b</sup>
* Unterstützungsende	65,0 (43,0-113,0)		* Unterstützungsende	62,0 (37,0-104,0)	
pre/2h ≤ 100 mg/l#	57,0 (40,5-77,5)	0,648 <sup>b</sup>	pre/2h ≤ 100 mg/l#	51,0 (38,0-71,0)	0,025 <sup>b</sup>
# Unterstützungsende	52,5 (33,0-75,5)		# Unterstützungsende	54,0 (34,0-87,0)	
pre/2h 101-500 mg/l+	237,5 (148,0-325,3)	≤ 0,001 <sup>b</sup>	pre/2h 101-500 mg/l+	166,5 (122,3-265,0)	≤ 0,001 <sup>b</sup>
+ Unterstützungsende	69,0 (42,0-112,0)		+ Unterstützungsende	69,0 (39,3-113,8)	
pre/2h ≥ 501 mg/l°	811,0 (620,3-1017,3)	≤ 0,001 <sup>b</sup>	pre/2h ≥ 501 mg/l°	851,0 (686,0-1065,0)	≤ 0,001 <sup>a</sup>
° Unterstützungsende	60,5 (43,8-407,0)		° Unterstützungsende	100,5 (55,0-283,5)	

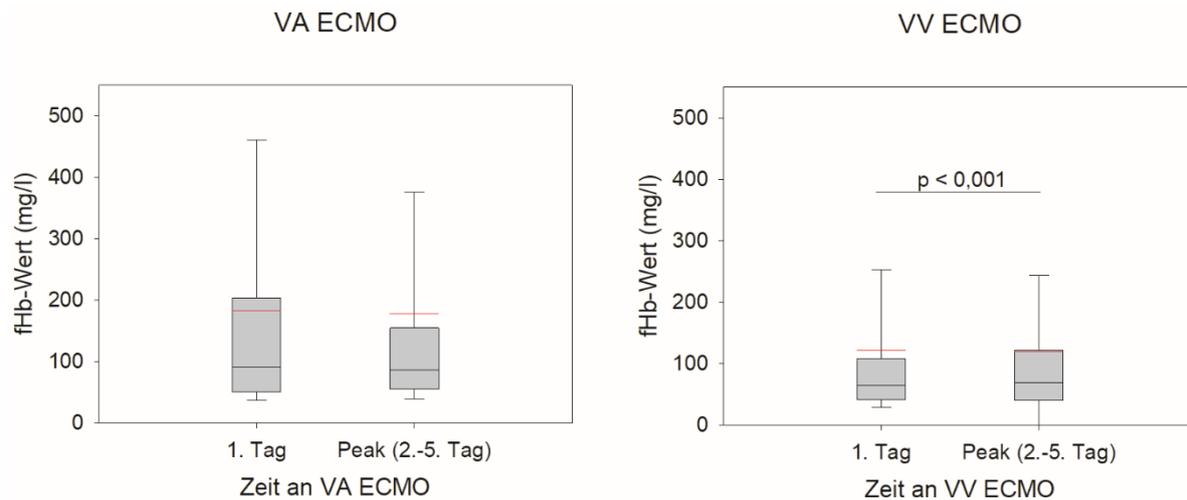
Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand).

a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.5.4 Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung

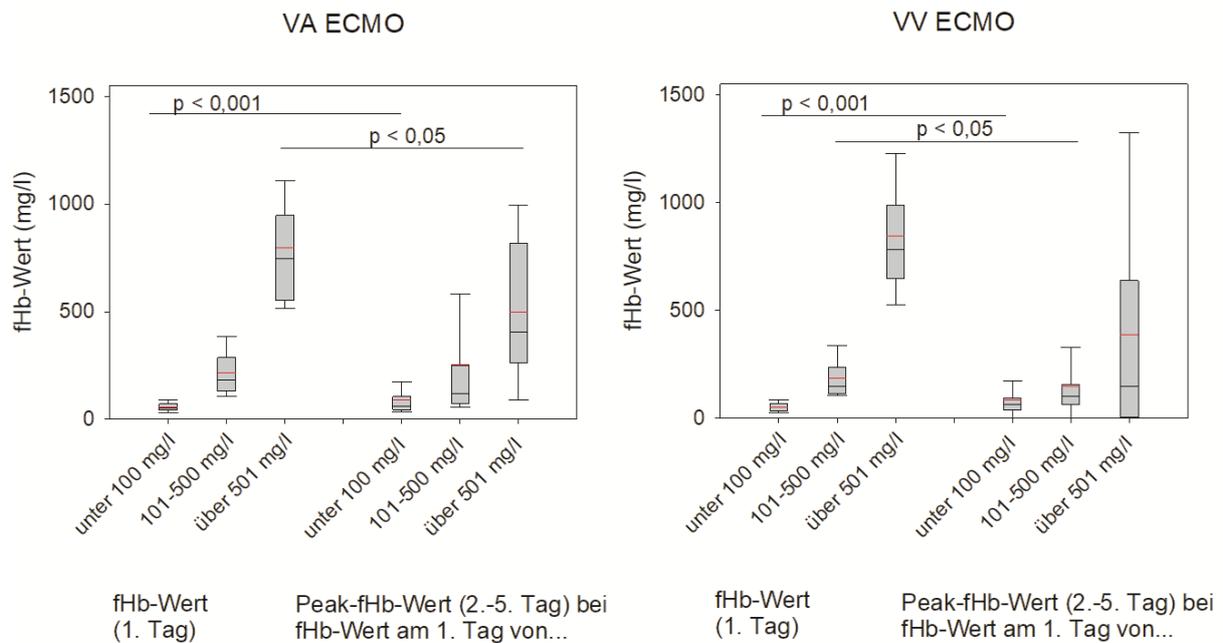
Für diese Analysen wurde der erste Tag dem Peak-Wert der ersten fünf Tage (zweiter bis fünften Tag) nach ECMO-Initiierung gegenübergestellt. Hiermit sollte der Einfluss hoher pre-/2h-fHb-Werte, beispielsweise durch mögliche Hämolyse vor ECMO-Initiierung, abgeschwächt werden. Betrachtet wurde, ob nach einem Tag an ECMO-Initiierung eine Hämolyse im weiteren Verlauf verursacht wird. Es lagen an Tag eins von 367 VA- bzw. 495 VV ECMO-Patienten fHb-Werte für diese Analyse vor. Für jeden dieser Patienten lag ein Peak-fHb-Wert (2.-5. Tag) vor. An VA ECMO stellte sich keine signifikante Veränderung der fHb-Werte dar. Bei VV ECMO zeigte sich hingegen ein hochsignifikanter Anstieg der fHb-Werte (Abbildung 20).



**Abbildung 20: Gegenüberstellung des fHb-Wertes bei VA- bzw. VV ECMO am ersten Tag zum Peak-fHb-Wert innerhalb der ersten fünf Tage (zweiter bis fünfter Tag) nach ECMO-Initiierung.**

Eigene Darstellung.  $N(\text{VA ECMO}) = 367$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 495$ . Hochsignifikanter Anstieg bei VV ECMO. Keine statistisch signifikante Veränderung der fHb-Werte an VA ECMO. Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

Abbildung 21 veranschaulicht die Einteilung der fHb-Werte an Tag eins in drei Bereichen. Sowohl VA- als auch VV ECMO präsentierten einen hochsignifikanten Anstieg der Werte bei fHb-Werten am 1. Tag  $\leq 100$  mg/l. Bei fHb-Werten  $\geq 501$  mg/l am ersten Tag fielen die Werte signifikant. In der Gruppe mit fHb-Werten (1.Tag) zwischen 101-500 mg/l konnte keine signifikante Aussage an VA ECMO bei  $p = 0,098$  getroffen werden. Ein hoch signifikantes Absinken zeigte sich hingegen an VV ECMO bei fHb-Werten an Tag eins zwischen 101-500 mg/l. Es ergab sich keine statistisch signifikante Änderung bei fHb-Werten über 501 mg/l (1. Tag) an VV ECMO. Tabelle 10 stellt die Entwicklung der fHb-Werte nochmals gegenüber.



**Abbildung 21: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO (eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem fHb-Wert am ersten Tag) zum Peak-Wert innerhalb der ersten fünf Tage.**

Eigene Darstellung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

**Tabelle 10: Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.**

VA ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert	VV ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert
Tag 1_gesamt*	91,0 (51,0-204,0)	0,596 <sup>b</sup>	Tag 1_gesamt*	64,0 (41,0-108,0)	$\leq 0,001^b$
* Peak 5 Tage	87,0 (55,0-155,0)		* Peak 5 Tage	78,0 (51,0-139,0)	
Tag 1 $\leq 100$ mg/l#	54,0 (42,0-72,0)	$\leq 0,001^b$	Tag 1 $\leq 100$ mg/l#	50,0 (34,0-67,0)	$\leq 0,001^b$
# Peak 5 Tage	62,0 (-845,0-105,0)		# Peak 5 Tage	66,0 (46,0-98,0)	
Tag 1 101-500 mg/l+	182,0 (132,0-287,0)	0,098 <sup>b</sup>	Tag 1 101-500 mg/l+	149,0 (113,0-236,0)	0,007 <sup>b</sup>
+ Peak 5 Tage	119,0 (75,0-248,0)		+ Peak 5 Tage	115,0 (75,5-176,5)	
Tag 1 $\geq 501$ mg/l°	748,0 (551,0-946,5)	0,008 <sup>a</sup>	Tag 1 $\geq 501$ mg/l°	781,0 (646,0-989,0)	0,272 <sup>a</sup>
° Peak 5 Tage	404,5 (262,3-819,3)		° Peak 5 Tage	594,0 (271,5-1027,0)	

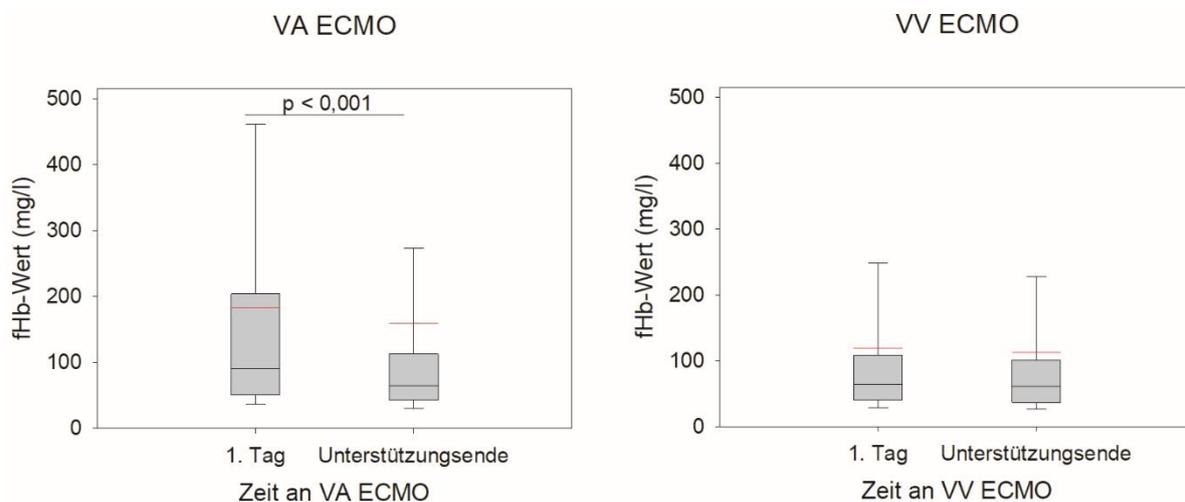
Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand).

a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.5.5 Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins zum fHb-Wert am Unterstützungsende

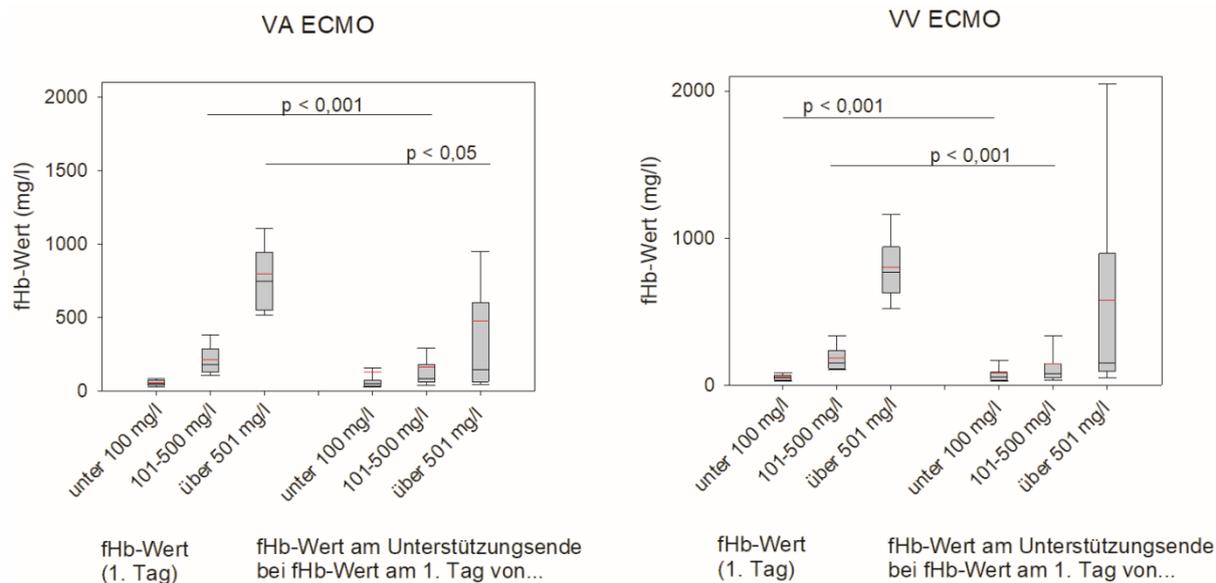
Unter Berücksichtigung der Kriterien für den fHb-Wert bei Unterstützungsende (siehe Kapitel 3.4 und 3.5.3) wurden die fHb-Werte an Tag eins nach ECMO-Initiierung mit den Werten am Unterstützungsende verglichen. Es konnten 367 (bzw. 495) Patienten mit fHb-Werten am ersten Tag und 359 (bzw. 477) Patienten am Unterstützungsende bei VA- bzw. VV ECMO in die Analysen einbezogen werden. Wie in Abbildung 22 ersichtlich, ergab sich von Tag eins bis zum Unterstützungsende bei VA ECMO ein hochsignifikantes Absinken der fHb-Werte bei  $p \leq 0,001$ . Bei VV ECMO zeigte sich keine signifikante Veränderung.



**Abbildung 22: Gegenüberstellung des fHb-Wertes bei VA- bzw. VV ECMO am ersten Tag nach ECMO-Initiierung zum fHb-Wert am Unterstützungsende.**

Eigene Darstellung.  $N(\text{VA ECMO}) = 359$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 477$ . Absinken der fHb-Werte mit  $p \leq 0,001$  bei VA ECMO. Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

Wie in den Abschnitten zuvor wurden auch hier die fHb-Werte des ersten Tages in drei Gruppen eingeteilt (siehe Abbildung 23). Bei VV ECMO mit fHb-Werten (1. Tag)  $\leq 100$  mg/l stieg der fHb-Wert hochsignifikant, hier ergab sich keine Signifikanz bei VA ECMO. Es zeigte sich bei VA ECMO bei fHb-Werten (1. Tag) zwischen 101-500 mg/l ein hochsignifikanter Abfall der fHb-Werte, ebenso bei fHb-Werten (1. Tag)  $\geq 501$  mg/l. An VV ECMO kam es zu keiner signifikanten Veränderung in dieser Gruppe. Tabelle 11 stellt die Entwicklung bei beiden ECMO-Typen gegenüber.



**Abbildung 23: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO an Tag eins (eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem fHb-Wert) zum Unterstützungsende.**

Eigene Darstellung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

**Tabelle 11: Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins zum fHb-Wert am Unterstützungsende.**

VA ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert	VV ECMO	fHb-Wert (mg/l)	p-Wert
Tag 1_gesamt*	91,0 (51,0-204,0)	$\leq 0,001$	Tag 1_gesamt*	64,0 (41,0-108,0)	0,855
* Unterstützungsende	65,0 (43,0-113,0)		* Unterstützungsende	62,0 (37,0-104,0)	
Tag 1 $\leq 100$ mg/l#	54,0 (42,0-72,0)	0,192	Tag 1 $\leq 100$ mg/l#	49,5 (34,0-67,0)	$\leq 0,001$
# Unterstützungsende	52,0 (35,0-75,5)		# Unterstützungsende	54,0 (34,0-89,0)	
Tag 1 101-500 mg/l+	182,0 (132,0-287,0)	$\leq 0,001$	Tag 1 101-500 mg/l+	149,0 (113,0-236,0)	$\leq 0,001$
+ Unterstützungsende	85,0 (63,0-180,0)		+ Unterstützungsende	80,0 (49,0-145,3)	
Tag 1 $\geq 501$ mg/l°	748,0 (551-946,5)	0,006	Tag 1 $\geq 501$ mg/l°	769,5 (624,8-941,0)	0,110
° Unterstützungsende	149,0 (65,0-604,0)		° Unterstützungsende	152,0 (94,0-896,5)	

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand). Statistik: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

### 3.5.6 Zusammenfassung

Tabelle 12: Zusammenfassung der Entwicklung des fHb-Wertes nach ECMO-Initiierung.

	VA ECMO p-Wert	VV ECMO p-Wert
<b>Pre/2h zu Tag 1</b>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
≤ 100 mg/l	↑ 0,114 <sup>b</sup>	↑ 0,120 <sup>b</sup>
101-500 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
≥ 501 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>
<b>Pre/2h zu Peak 5 Tage</b>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	<u>↑ 0,407<sup>b</sup></u>
≤ 100 mg/l	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
101-500 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
≥ 501 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ 0,078 <sup>b</sup>
<b>Pre/2h zu U-Ende</b>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
≤ 100 mg/l	<u>↓ 0,648<sup>b</sup></u>	↑ 0,025 <sup>b</sup>
101-500 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
≥ 501 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>
<b>Tag 1 zu Peak 5Tage</b>	↓ 0,596 <sup>b</sup>	<u>↑ ≤ 0,001<sup>b</sup></u>
≤ 100 mg/l	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
101-500 mg/l	↓ 0,098 <sup>b</sup>	↓ 0,007 <sup>b</sup>
≥ 501 mg/l	↓ 0,008 <sup>a</sup>	↓ 0,272 <sup>a</sup>
<b>Tag 1 zu U-Ende</b>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ 0,855 <sup>b</sup>
≤ 100 mg/l	↑ 0,192 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
101-500 mg/l	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
≥ 501 mg/l	↓ 0,006 <sup>b</sup>	↓ 0,110 <sup>b</sup>

Eigene Darstellung. Unterstrichene Werte veranschaulichen Abweichungen von der erwarteten Entwicklung der fHb-Werte.

a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Unter Einbezug aller relevanter Parameter (Tabelle 12) bleibt folgende Erkenntnis:  
Die ECMO-Initiierung verursacht keine klinisch relevante Hämolyse. Insgesamt be-

trachtet zeigte sich ein Absinken der fHb-Werte (Ausnahme: pre/2h und Tag 1 zu Peak [5 Tage] an VV ECMO). Bei Patienten, die initial frei von Hämolyse waren (fHb-Wert  $\leq 100$  mg/l) zeigte sich ein Anstieg der fHb-Werte (mit Ausnahme pre/2h zu Unterstützungsende bei VA ECMO bei  $p = 0,648$ ). Bei fHb-Werten  $\geq 101$  mg/l ergab sich stets ein Absinken der fHb-Werte im Verlauf.

### 3.6 Überlebensquote

In diesem Kapitel sollte der Einfluss eines hohen fHb-Wertes auf das Überleben betrachtet werden. Dabei wurden nur Patienten in die Analysen einbezogen, bei denen ein dokumentierter pre-/2h-fHb-Wert vorlag. Unter Berücksichtigung dieser Ausschlusskriterien resultierten 332 VA- und 392 VV ECMO-Patienten.

#### 3.6.1 Vergleich innerhalb von fünf pre-/2h-fHb-Wert-Gruppen

Augenscheinlich vergleichbares Outcome der Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert (Tabelle 13) zum Gesamtkollektiv (Tabelle 4).

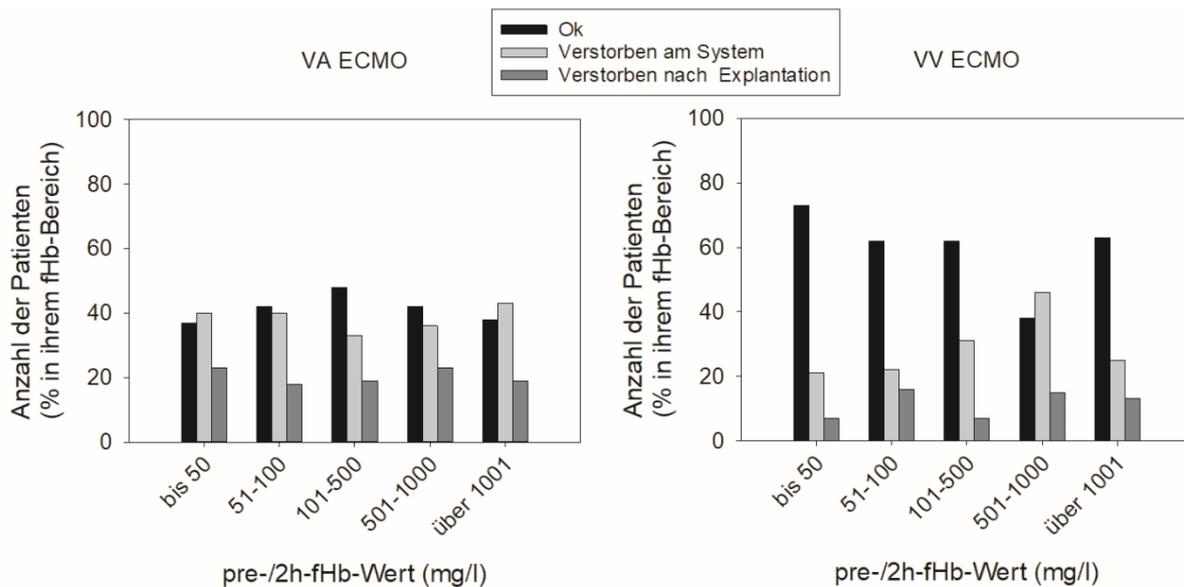
Tabelle 13: Outcome bei Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert.

Parameter (Einheit)	VA ECMO	Parameter (Einheit)	VV ECMO	p-Wert
Patienten (n)	332	Patienten (n)	392	-
Überlebt (n; %)	149; 45	Überlebt (n; %)	252; 64	0,199 <sup>a</sup>
Verstorben am System (n; %)	121; 36	Verstorben am System (n; %)	100; 26	0,199 <sup>a</sup>
Verstorben nach Explantation (n; %)	62; 19	Verstorben nach Explantation (n; %)	40; 10	0,199 <sup>a</sup>

Eigene Darstellung. Vergleichbar zum Gesamtkollektiv überleben an VV ECMO mehr Patienten.

a: Chi-Quadrat-Test

Abbildung 24 zeigt das Überleben in den einzelnen pre-/2h-fHb-Wert-Gruppen. Bei subklinischen fHb-Werten ( $\leq 100$  mg/l) überlebten stets über 60 % der Patienten (unabhängig vom ECMO-Typ). Dieser Anteil ließ sich auf das gesamte VV ECMO-Patientenkollektiv übertragen, außer bei pre-/2h-fHb-Werten zwischen 501-1000 mg/l. Auffallend war, dass bei den Gruppen mit fHb-Werten zwischen 51-1000 mg/l der Anteil der Patienten, die am System verstarben, annähernd linear anstieg (unabhängig vom ECMO-Typ). Der Anteil an Patienten, die nach Explantation im Krankenhaus verstarben, betrug in allen pre-/2h-fHb-Gruppen stets  $\leq 20$  %.



**Abbildung 24: Überleben bei VA- bzw. VV ECMO-Unterstützung.**

Eigene Darstellung. Die Anzahl der Patienten wird prozentual zum jeweiligen Anteil im entsprechenden fHb-Wert-Bereich veranschaulicht. Bei subklinischen fHb-Werten ( $\leq 100$  mg/l) überleben stets 60 % der Patienten (unabhängig vom System).

### 3.6.2 Vergleich nach CPC-Scale

Von 240 (bzw. 360) aller Überlebenden mit VA- (bzw. VV-) ECMO-Therapie wurde bei 238 (bzw. 360) eine CPC-Scale erhoben. Die Einteilung der CPC-Scale ist aus Tabelle 3 zu entnehmen. Tabelle 14 zeigt die Verteilung der CPC-Scale an ECMO unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert auf. Annähernd alle ECMO-Patienten erreichten ein gutes neurologisches Outcome (CPC-Scale  $\leq 2$ ).

**Tabelle 14: CPC-Scale bei Überlebenden an ECMO (unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert).**

	VA ECMO (n = 238)	VV ECMO (n=360)
<b>CPC-Scale = 1 (n;%)</b>	180; 76	296; 82
<b>CPC-Scale = 2 (n;%)</b>	50; 21	62; 17
<b>CPC-Scale = 3 (n;%)</b>	6; 3	-
<b>CPC-Scale = 4 (n;%)</b>	2; 0,8	3; 0,8

Eigene Darstellung. Gutes neurologisches Outcome (CPC-Scale  $\leq 2$ ) unabhängig vom ECMO-Typ.

Aus Tabelle 15 wird ersichtlich, dass der Großteil ( $\geq 75$  %) der überlebenden Patienten an VA- bzw. VV ECMO ein gutes neurologisches Ergebnis (CPC-Scale  $\leq 2$ ) erreichten, unabhängig von ihrem pre-/2h-fHb-Wertes. Ein hoher pre-/2h-fHb-Wert hat

keine Auswirkung auf die Hirnschädigung. Auffallend war jedoch, dass bei fHb-Werten  $\geq 1001$  mg/l an VA ECMO nur 44 % der Patienten eine CPC-Scale = 1 aufwiesen (nur 9 Patienten in dieser Gruppe und daher geringe Aussagekraft). Da eine CPC-Scale = 5 (entspricht Hirntod) nicht in unserer Datenbank als solches dokumentiert wurde, wurden zum Vergleich die Patienten in Tabelle 13 zusammengefasst, die sowohl am System als auch nach Explantation verstorben sind. Unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert und ECMO-Typ zeigte sich, dass Überlebende ein gutes neurologisches Outcome erzielten.

**Tabelle 15: Beurteilung der Hirnfunktion der Überlebenden und Vergleich gegenüber den Verstorbenen bei VA- bzw. VV ECMO.**

Pre-/2h-fHb-Wert (mg/l)	CPC-Scale = 1 (%; (n/n[gesamt]))		CPC-Scale = 2 (%; (n/n[gesamt]))		CPC-Scale = 3 (%; (n/n[gesamt]))		CPC-Scale = 4 (%; (n/n[gesamt]))		Verstorben (%; (n/n[gesamt])) <sup>1</sup>	
	VA	VV	VA	VV	VA	VV	VA	VV	VA	VV
$\leq 50$	67 % (14/21)	81 % (69/85)	24 % (5/21)	19 % (16/85)	-	-	5 % (1/21)	-	40 % (14/35)	27 % (32/117)
51-100	79 % (27/34)	78 % (57/73)	18 % (6/34)	22 % (16/73)	-	-	-	-	40 % (23/57)	38 % (45/118)
101-500	77 % (55/71)	86 % (72/84)	20 % (14/71)	14 % (12/84)	3 % (2/71)	-	-	-	57 % (95/166)	38 % (52/136)
501-1000	71 % (10/14)	60 % (3/5)	21 % (3/14)	40 % (2/5)	-	-	7 % (1/14)	-	74 % (39/53)	62 % (8/13)
$\geq 1001$	44 % (4/9)	80 % (4/5)	33 % (3/9)	20 % (1/5)	22 % (2/9)	-	-	-	57 % (12/21)	38 % (3/8)
Unbekannt	77 % (70/91)	84 % (91/108)	21 % (19/91)	13% (14/108)	2 % (2/91)	-	-	3 % (3/108)	69 % (199/290)	46 % (92/200)

Eigene Darstellung. Der Schweregrad der Hirnschädigung war unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert.

VA: überlebende Patienten mit dokumentierter CPC-Scale n = 232

VV: überlebende Patienten mit dokumentierter CPC-Scale n = 355

Unbekannt: kein pre-/2h-fHb-Wert dokumentiert

[n/n(gesamt)] = Anzahl der Patienten mit entsprechender CPC-Scale/Anzahl der Patienten in entsprechender pre-/2h-fHb-Gruppe und CPC-Scale

[n/n(gesamt)]<sup>1</sup> = Anzahl der verstorbenen Patienten/Anzahl der Patienten in entsprechender pre-/2h-fHb-Gruppe

Verstorben: Am System und nach Explantation im UKR verstorben

### 3.6.3 Der fHb-Wert als Prädiktor für das Überleben der Patienten

In der Literatur werden der pre-/2h-fHb-Wert<sup>28</sup> und der fHb-Wert an Tag eins<sup>54</sup> als Prädiktor für das Überleben der Patienten diskutiert. Zusätzlich dazu wurde in dieser Arbeit überprüft, ob der Peak-fHb-Wert innerhalb der ersten fünf Tage sowie am Ende der ECMO-Unterstützung als prognostischer Marker herangezogen werden kann. Um diese Hypothese am vorhandenen Patientenkollektiv zu überprüfen, wurden jeweils alle VA- bzw. VV ECMO-Patienten, die pre-/2h-fHb-Werte (n(VA ECMO) = 332, n(VV ECMO) = 392), bzw. fHb-Werte am 1. Tag (n(VA ECMO) = 367, n(VV ECMO) =

495), bzw. der Peak-Wert der ersten fünf Tage ( $n(\text{VA ECMO}) = 397$ ,  $n(\text{VV ECMO}) = 557$ ) oder am Unterstützungsende ( $n(\text{VA ECMO}) = 428$ ,  $n(\text{VV ECMO}) = 517$ ) aufweisen konnten, in die Berechnungen einbezogen. Die Berechnungen erfolgten jeweils einzeln für den Tag und ECMO-Typ. Ausschlusskriterien waren nicht dokumentierte fHb-Werte sowie CPC-Scale. Die verbleibenden Patienten wurden jeweils in zwei Gruppen eingeteilt. Gruppe eins fasst Patienten zusammen, die aus dem UKR entlassen wurden und eine CPC-Scale von eins oder zwei aufwiesen. Gruppe 2 enthält die Patienten, welche verstarben oder nach Entlassung eine CPC-Scale  $\geq 3$  aufwiesen.

Aus Tabelle 16 wird für VA ECMO ersichtlich, dass der fHb-Wert bei Start (pre/2h), 1. Tag und Peak innerhalb der ersten fünf Tage nach VA ECMO-Initiierung als prognostischen Marker für das Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (aus UKR entlassen und CPC-Scale  $\leq 2$ ) herangezogen werden kann. Lediglich mit den fHb-Werten bei Unterstützungsende können keine statistisch relevanten Aussagen getroffen werden.

Bei VV ECMO (Tabelle 17) bestätigten sich die Ergebnisse von Lehle et al.<sup>28</sup>, wonach der pre-/2h-fHb-Wert nicht als Prädiktor für das Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis von ECMO-Patienten angewendet werden kann. Vergleichbar mit VA ECMO sind hingegen die Ergebnisse bezüglich des Überlebens der Patienten mit den fHb-Werten am 1. Tag und Peak innerhalb der ersten fünf Tage nach VV ECMO-Initiierung sowie zusätzlich der fHb-Wert bei Unterstützungsende: Diese stellen einen Überlebensprädiktor auch bei VV ECMO dar.

Um einen Zusammenhang zwischen Höhe des fHb-Wertes und Outcome mit gutem neurologischen Ergebnis herzustellen, wurden jeweils alle fHb-Werte der VA- bzw. VV ECMO-Patienten am jeweiligen Tag in drei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einem fHb-Wert  $\leq 100$  mg/l, zwischen 101-500 mg/l und  $\geq 501$  mg/l. Die Gruppe mit fHb-Werten  $\leq 100$  mg/l wurden dazu als Referenzgruppe herangezogen. Es wurde ein Odds Ratio berechnet (VA ECMO: Tabelle 16; VV ECMO: Tabelle 17). Die Berechnungen ergaben, dass je höher der fHb-Wert - Gruppe 2 (fHb-Wert zwischen 101-500 mg/l) und Gruppe 3 (fHb-Wert  $\geq 501$  mg/l) - desto höher ist das Risiko für ein schlechteres neurologisches Ergebnis (CPC-Scale  $\geq 3$ ) und Mortalität im Vergleich zu den Patienten aus Gruppe 1 (fHb  $\leq 100$  mg/l). Davon ausgenommen sind der fHb-Wert bei Unterstützungsende bei VA ECMO sowie bei VV ECMO der pre-

/2h-fHb-Wert und fHb-Werte zwischen 101-500 mg/l am 1. Tag nach ECMO-Initiierung (jeweils  $p \geq 0,05$ ).

**Tabelle 16: Statistische Berechnungen des fHb-Wertes als Prädiktor für ein Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC-Scale  $\leq 2$ ) im VA ECMO-Patientenkollektiv.**

VA ECMO Prädiktor	n	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert
Pre/2h_fHb in mg/cl	332	1,137	1,048	1,234	0,002
Tag1_fHb in mg/cl	367	1,249	1,107	1,408	<0,001
Peak_fHb in mg/cl	397	1,218	1,102	1,347	<0,001
Unterstützungsende_fHb in mg/cl	428	0,992	0,939	1,048	0,771
<b>Pre/2h Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	297				
Gruppe 1		2,226	1,294	3,830	0,004
Gruppe 2		4,727	2,280	9,802	<0,001
<b>1.Tag Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	367				
Gruppe 1		2,067	1,324	3,226	0,001
Gruppe 2		3,372	1,491	7,625	0,004
<b>Peak Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	397				
Gruppe 1		1,974	1,291	3,019	0,002
Gruppe 2		3,877	1,884	7,978	<0,001
<b>Unterstützungsende Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	428				
Gruppe 1		1,041	0,667	1,626	0,858
Gruppe 2		0,703	0,370	1,334	0,281

Eigene Darstellung. Der fHb-Wert bei Start (pre/2h), 1. Tag und Peak innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung kann als Prädiktor hierzu eingesetzt werden.

Ref: Referenzgruppe

Gruppe 0: fHb-Wert  $\leq 100$  mg/l

Gruppe 1: fHb-Wert zwischen 101-500 mg/l

Gruppe 2: fHb-Wert  $\geq 501$  mg/l

Tabelle 17: Statistische Berechnungen des fHb-Wertes als Prädiktor für ein Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC-Scale  $\leq 2$ ) im VV ECMO-Patientenkollektiv.

VV ECMO Prädiktor	n	Odds Ratio	95 %-Konfidenzintervall		p-Wert
Pre/2h_fHb in mg/cl	392	1,074	0,991	1,165	0,081
Tag1_fHb in mg/cl	495	1,316	1,158	1,494	<0,001
Peak_fHb in mg/cl	557	1,236	1,125	1,357	<0,001
Unterstützungsende_fHb in mg/cl	517	1,630	1,388	1,914	<0,001
<b>Pre/2h Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	392				
Gruppe 1		1,255	0,807	1,953	0,313
Gruppe 2		2,301	0,937	5,654	0,069
<b>1.Tag Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	495				
Gruppe 1		1,430	0,936	2,186	0,098
Gruppe 2		5,917	2,272	15,413	<0,001
<b>Peak Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	557				
Gruppe 1		1,797	1,245	2,593	0,002
Gruppe 2		5,459	2,580	11,554	<0,001
<b>Unterstützungsende Gruppe (Ref: Gruppe 0)</b>	517				
Gruppe 1		2,341	1,500	3,652	<0,001
Gruppe 2		16,337	6,169	43,260	<0,001

Eigene Darstellung. Der fHb-Wert am 1. Tag, Peak innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung und bei Unterstützungsende kann als Prädiktor hierzu eingesetzt werden.

Ref: Referenzgruppe

Gruppe 0: fHb-Wert  $\leq 100$  mg/l

Gruppe 1: fHb-Wert zwischen 101-500 mg/l

Gruppe 2: fHb-Wert  $\geq 501$  mg/l

### 3.7 Komplikationen an VA- bzw. VV ECMO

Der folgende Abschnitt geht der Frage nach, welche Komplikationen einen Systemwechsel bei VA- bzw. VV ECMO verursacht haben könnte. Dabei wurde besonders auf eine Hämolyse und dadurch bedingt einen Anstieg der fHb-Werte aufgrund einer Komplikation geachtet.

#### 3.7.1 Systemwechsel aufgrund von Komplikationen an VA- bzw. VV ECMO

Tabelle 18 zeigt die Anzahl der Patienten an VA- bzw. VV ECMO, bei denen mindestens ein Systemwechsel aufgrund von technischen Komplikationen vorgenommen werden musste. Betrachtet wurde nur der erste Wechsel. Bei VA ECMO wurde bei 14 % (85/622) der Patienten ein solcher Wechsel vollzogen, bei VV ECMO bei 29 % der Patienten (174/592). Da bei sechs VA ECMO-Patienten keine fHb-Werte dokumentiert waren, wurden sie aus dieser Analyse ausgeschlossen, ebenso wie Patien-

ten, die weniger als 48 Stunden an ECMO waren (Zeitraum, bis sich Komplikationen wie eine Pumpenkopfthrombose entwickeln). Es resultierten somit 74 VA ECMO-Patienten (12 % des Gesamtkollektivs, n = 622). Bei diesen Patienten wurden ab Tag eins nach ECMO-Initiierung bis zum Unterstützungsende die fHb-Werte unabhängig von dokumentierten pre-/2h-fHb-Werten verglichen. An VV ECMO ergab sich bei gleichen Ausschlusskriterien eine Anzahl von 172 Patienten (29 % [172/592]) mit Systemwechsel, unter Ausschluss von zwei Patienten mit einer Unterstützungszeit unter 48 Stunden.

Unterschieden wurden dabei sechs Gründe für einen Systemwechsel: Mechanische Störungen, Störungen des Gerinnungssystems oder des Gastransfers, akute Oxygenatorthrombose (AOT), Pumpenkopfthrombose (PKT) sowie andere Gründe, die keine technischen Ursachen umfassen. Vergleicht man die Komplikationen an VA- vs. VV ECMO mittels Chi-Quadrat-Test, so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,099$ ).

**Tabelle 18: Gründe für einen Systemwechsel bei VA- bzw. VV ECMO.**

ECMO-Typ	AG	MS	GS	SGT	AOT	PKT
<b>VA ECMO (n = 74)</b> (n; %)	1; 1	6; 8	20; 27	20; 27	19; 26	8; 11
<b>VV ECMO (n = 172)</b> (n; %)	3; 2	22; 13	46; 27	50; 29	20; 12	31; 18

Eigene Darstellung. Betrachtet wurde nur der erste Wechsel.

MS: Mechanische Störung  
 GS: Gerinnungsstörung  
 SGT: Störung des Gastransfers  
 AOT: Akute Oxygenatorthrombose  
 PKT: Pumpenkopfthrombose  
 AG: Andere Gründe

### 3.7.2 Andere Gründe (AG)

Bei VA ECMO erfolgte ein Systemwechsel bei Umkanülierung, bei VV ECMO erfolgte bei drei Patienten ein Systemwechsel bei Verdacht auf Infektion. Aufgrund mangelnder fHb-Wert Dokumentation wurde auf weitere Analysen verzichtet.

### 3.7.3 Mechanische Störungen (MS)

Augenscheinlich traten an VV ECMO (13 %) mehr mechanische Störungen auf als an VA ECMO (8 %). An VA ECMO zeigten sich vier mechanische Störungsmuster. Bei jeweils 2 Patienten war der Grund eine defekte Sensorik bzw. Systemleckage.

Einen defekten Pumpenantrieb oder mechanischen Defekt am Oxygenator trat bei jeweils einem Patienten auf.

An VV ECMO zeigte sich eine heterogene Verteilung mechanischer Störungen. Mit 32 % (7/22) machte ein defekter Pumpenantrieb den Hauptanteil aus, gefolgt von einem defekten Pumpenkopf mit 18 % (4/22). In je 9 % der Fälle (2/22) trat eine defekte Sensorik, ein mechanischer Defekt am Oxygenator, eine defekte Pumpenkonsolle/Steuereinheit oder ein nicht näher spezifizierter mechanischer Defekt auf. Bei 5 % (1/22) der VV ECMO-Patienten erfolgte der Systemwechsel aufgrund einer Systemleckage, eines Lufteintrittes ins System oder eines Plasmaleckes des Membranoxygenators. Wie in Tabelle 19 dargestellt, kam es erwartungsgemäß bei diesen akuten Störungen zu keinem erkennbaren Anstieg der fHb-Werte (unabhängig vom ECMO-Typ).

**Tabelle 19: Darstellung der fHb-Wert-Veränderungen bei einer mechanischen Störung (MS) bei VA- bzw. VV ECMO.**

ECMO-Typ	(-1) Tag vor Systemwechsel	(0) Tag des Systemwechsels	(1) Tag nach Systemwechsel	p-Wert (-1-0 bzw. 0-1)
VA (mg/l)	81,0 (57,8-86,3)	87,0 (77,0-101,0)	48,0 (34,5-81,8)	0,131 <sup>a</sup> bzw. 0,318 <sup>a</sup>
VV (mg/l)	77,0 (41,8-165,0)	56,5 (35,8-147,8)	54,0 (42,0-174,5)	0,890 <sup>b</sup> bzw. 0,139 <sup>a</sup>

Eigene Darstellung. Daten als Median (Interquartilabstand). Keine Hämolyseinduktion durch eine MS.

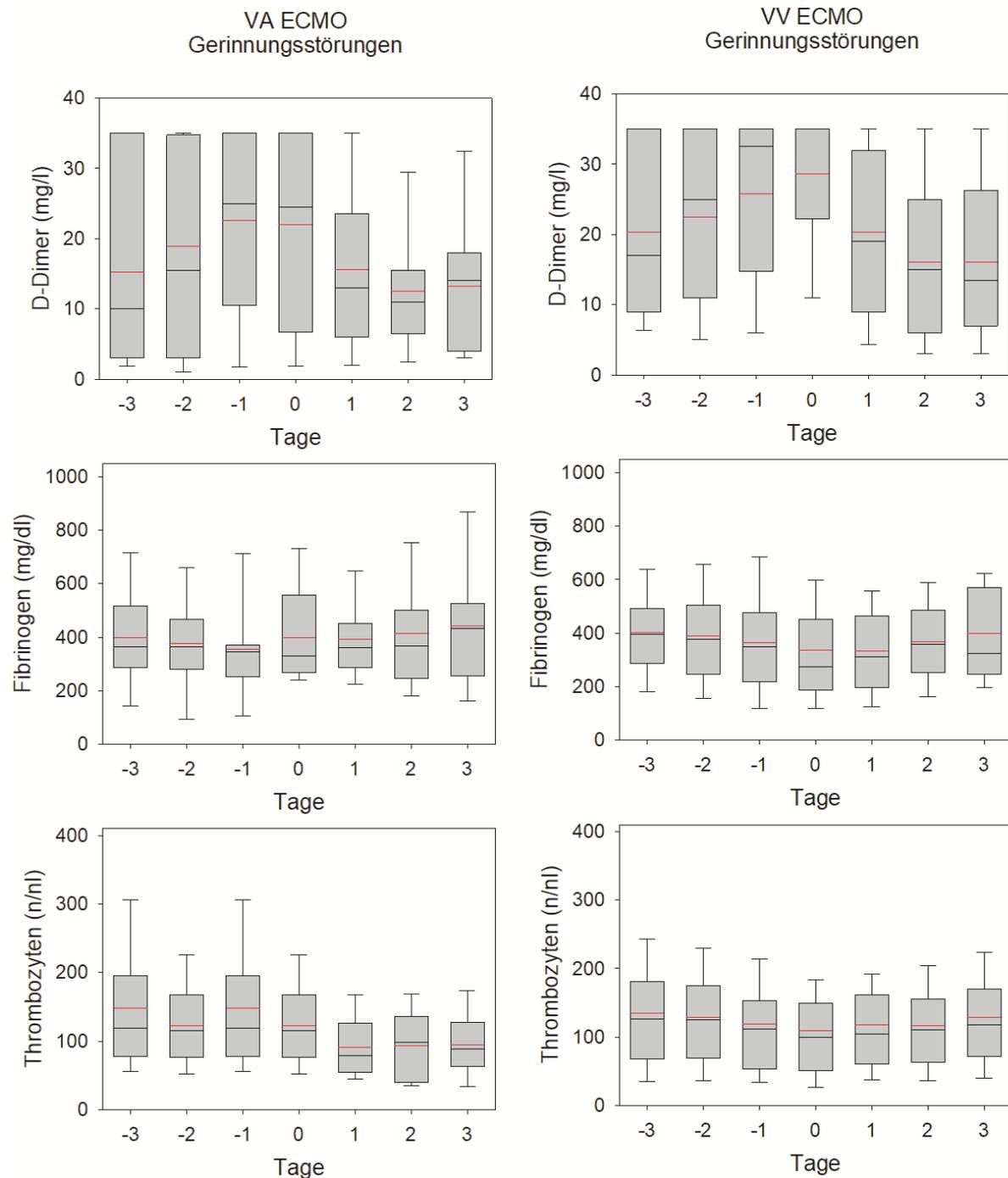
a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.7.4 Störung der Gerinnung (GS)

Der Anteil an Systemwechseln aufgrund einer GS war bei beiden ECMO-Typen gleich (VA: 27 %, VV: 27 %). Abbildung 25 veranschaulicht den Verlauf von D-Dimer-, Fibrinogen- und Thrombozytenwerten jeweils drei Tage vor und nach Systemwechsel bei einer GS an VA- bzw. VV ECMO. Tabelle 20 zeigt die Signifikanz der Veränderungen auf. D-Dimere nahmen im Zeitraum bis 3 Tage vor Systemwechsel signifikant bzw. für VV ECMO hochsignifikant zu. Innerhalb von 24 Stunden nach dem Wechsel nahm der Wert signifikant ab (unabhängig vom ECMO-Typ). Da im Labor das Messverfahren für D-Dimere innerhalb des Auswertungszeitraums geändert wurde (mit daraus resultierendem veränderten Wertebereich), wurden nur D-Dimerwerte bis 35 mg/l betrachtet. Fibrinogen zeigte lediglich bei VV ECMO Unterschiede auf: eine signifikante Abnahme zwei Tage vor und eine signifikante Zunahme innerhalb von 24 Stunden nach Wechsel. Für beide ECMO-Typen wurde eine Abnahme

der Thrombozytenzahl beobachtet. Nach Systemwechsel konnte lediglich bei VV ECMO-Patienten eine signifikante Zunahme dargestellt werden.



**Abbildung 25: Verlauf von D-Dimer-, Fibrinogen- und Thrombozytenwerten drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer Störung der Gerinnung an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. N(VA ECMO) = 20; n(VV ECMO) = 46. Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar.

**Tabelle 20: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der relevanten Parameter bei Gerinnungsstörung im ECMO-System jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO.**

VA ECMO						
Parameter	-3	-2	-1	1	2	3
D-Dimer	↑ 0,049 <sup>a</sup>	↑ 0,321 <sup>a</sup>	↓ 1,0 <sup>a</sup>	↓ 0,013 <sup>b</sup>	↓ 0,034 <sup>a</sup>	↓ 0,168 <sup>a</sup>
Fibrinogen	↑ 0,837 <sup>a</sup>	↑ 0,658 <sup>a</sup>	↓ 0,899 <sup>b</sup>	↑ 0,277 <sup>b</sup>	↑ 0,170 <sup>a</sup>	↑ 0,156 <sup>a</sup>
Thrombozyten	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ 0,006 <sup>a</sup>	↑ 0,398 <sup>a</sup>	↑ 0,782 <sup>a</sup>	↑ 0,065 <sup>b</sup>	↑ 0,108 <sup>a</sup>
VV ECMO						
Parameter	-3	-2	-1	1	2	3
D-Dimer	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ 0,003 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>
Fibrinogen	↓ 0,083 <sup>a</sup>	↓ 0,032 <sup>b</sup>	↓ 0,151 <sup>b</sup>	↑ 0,036 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>
Thrombozyten	↓ 0,004 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↓ 0,007 <sup>a</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ 0,003 <sup>b</sup>

Eigene Darstellung.

a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Aus Tabelle 21 lässt sich ableiten, dass durch eine Störung der Gerinnung als Ursache für einen Oxygenatorwechsel keine Hämolyse ausgelöst wird (unabhängig vom ECMO-Typ).

**Tabelle 21: Darstellung der fHb-Wert-Veränderungen bei einer Störung der Gerinnung (GS) bei VA- bzw. VV ECMO.**

ECMO-Typ	(-1) Tag vor Systemwechsel	(0) Tag des Systemwechsels	(1) Tag nach Systemwechsel	p-Wert (-1-0 bzw. 0-1)
VA (mg/l)	59,0 (43,0-96,5)	65,0 (41,0-89,0)	47,5 (31,5-93,3)	0,843 <sup>a</sup> bzw. 0,580 <sup>b</sup>
VV (mg/l)	69,0 (43,0-108,0)	59,5 (31,5-89,0)	55,0 (30,0-77,0)	0,962 <sup>b</sup> bzw. 0,066 <sup>b</sup>

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand). Keine Hämolyseinduktion durch eine GS.

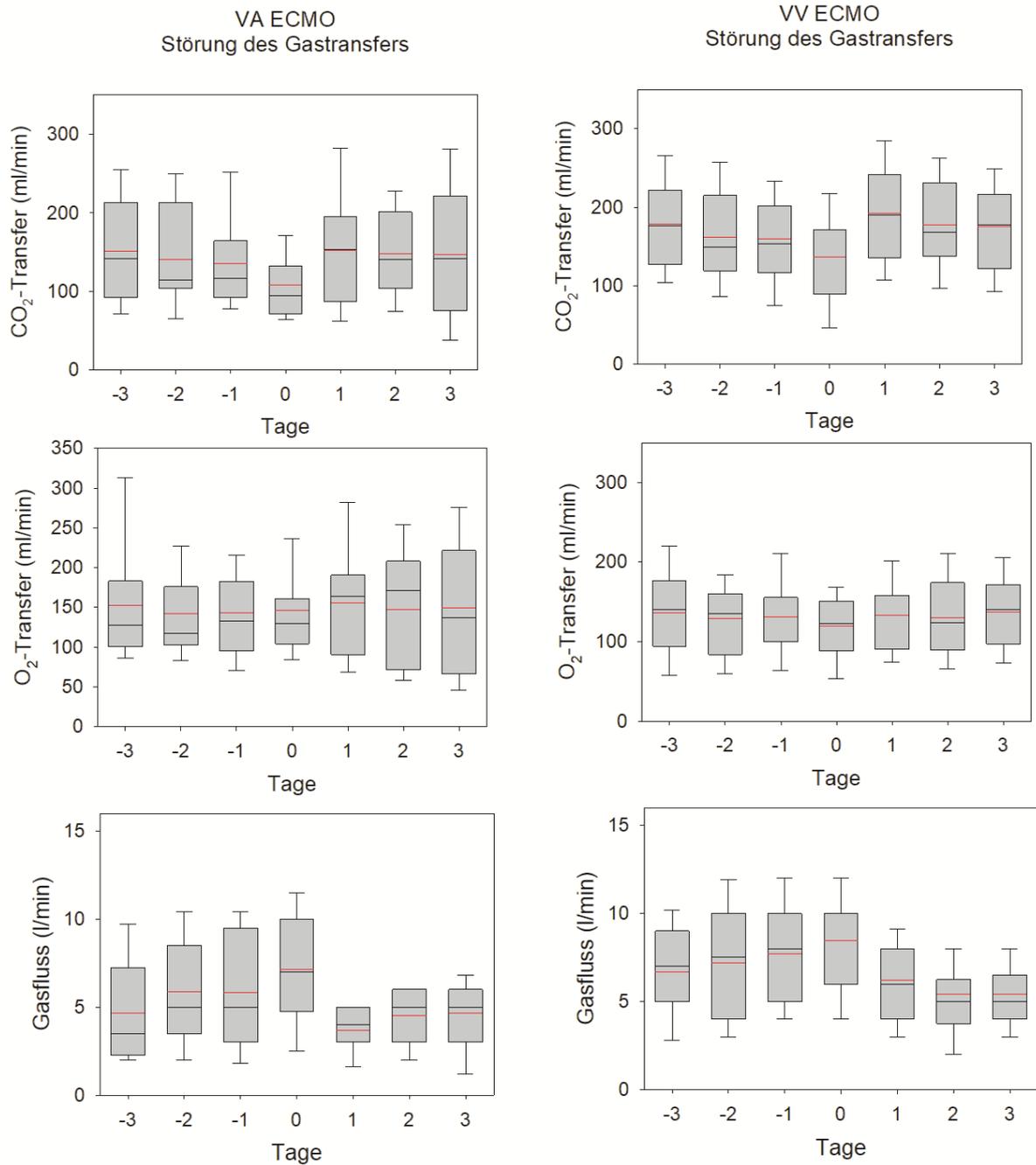
a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.7.5 Störung des Gastransfers (SGT)

Der Anteil an SGT-bedingten Systemwechseln war für beide ECMO-Typen vergleichbar (VA: 27 %; VV: 29 %). In Abbildung 26 sind die Verläufe des CO<sub>2</sub>- und O<sub>2</sub>-Transfers sowie des Gasflusses drei Tage vor und nach Systemwechsel bei einer GT an VA- bzw. VV ECMO dargestellt. Tabelle 22 zeigt die Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der relevanten Parameter bei Gastransferstörungen jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO. Die Transferraten von CO<sub>2</sub> nahmen vor dem Wechsel ab (Tendenz bei VA ECMO, signifikant für VV ECMO). Der O<sub>2</sub>-Transfer

zeigte sich vor dem Wechsel bei VA nahezu unverändert, bei VV wurde eine Abnahme verzeichnet. Gleichzeitig wurde der Gasfluss vor dem Wechsel hochreguliert (signifikant für VV-, keine Signifikanz für VA ECMO). Nach dem Wechsel war bei allen Patienten eine Zunahme des CO<sub>2</sub>-Transfers und ein nahezu gleichbleibender O<sub>2</sub>-Transfer zu beobachten bei signifikant niedrigeren Gasflüssen (unabhängig vom ECMO-Typ).



**Abbildung 26: Verlauf von CO<sub>2</sub>-Transfer, O<sub>2</sub>-Transfer und Gasfluss drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer Störung des Gastransfers an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. N(VA ECMO) = 20; n(VV ECMO) = 50. Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar.

**Tabelle 22: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der relevanten Parameter bei einer Störung des Gastransfers im ECMO-System jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO.**

VA ECMO						
Parameter	-3	-2	-1	1	2	3
CO <sub>2</sub> -Transfer	↓ 0,071 <sup>a</sup>	↓ 0,097 <sup>a</sup>	↓ 0,057 <sup>a</sup>	↑ 0,018 <sup>a</sup>	↑ 0,026 <sup>a</sup>	↑ 0,192 <sup>a</sup>
O <sub>2</sub> -Transfer	↓ 0,704 <sup>a</sup>	↑ 0,947 <sup>a</sup>	↑ 0,567 <sup>a</sup>	↑ 0,966 <sup>b</sup>	↑ 0,985 <sup>a</sup>	↑ 0,871 <sup>a</sup>
Gasfluss	↑ 0,106 <sup>a</sup>	↑ 0,437 <sup>a</sup>	↑ 0,408 <sup>a</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↓ 0,020 <sup>a</sup>	↓ 0,089 <sup>a</sup>
VV ECMO						
Parameter	-3	-2	-1	1	2	3
CO <sub>2</sub> -Transfer	↓ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↓ 0,002 <sup>a</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↑ 0,005 <sup>a</sup>
O <sub>2</sub> -Transfer	↓ 0,006 <sup>a</sup>	↓ 0,030 <sup>a</sup>	↓ 0,011 <sup>b</sup>	↑ 0,102 <sup>b</sup>	↓ 0,534 <sup>b</sup>	↑ 0,093 <sup>a</sup>
Gasfluss	↑ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↑ ≤ 0,001 <sup>b</sup>	↑ 0,024 <sup>b</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>	↓ ≤ 0,001 <sup>a</sup>

Eigene Darstellung.

Der fHb-Wert veränderte sich bei VA ECMO nicht signifikant (Tabelle 23). Bei VV ECMO zeigte sich hingegen beim Tag vor auf den Tag des Systemwechsels ein signifikantes Absinken der fHb-Werte. Es kam zu keiner Hämolyse (unabhängig vom ECMO-Typ).

**Tabelle 23: Darstellung der fHb-Wert-Veränderungen bei einer Störung des Gastransfers (SGT) bei VA- bzw. VV ECMO.**

ECMO-Typ	(-1) Tag vor Systemwechsel	(0) Tag des Systemwechsels	(1) Tag nach Systemwechsel	p-Wert (-1-0 bzw. 0-1)
VA (mg/l)	68,5 (35,0-194,0)	79,0 (54,5-132,0)	66,5 (39,8-166,5)	0,847 <sup>b</sup> bzw. 0,367 <sup>a</sup>
VV (mg/l)	62,0 (40,3-110,8)	53,0 (37,0-92,5)	59,5 (39,0-78,0)	0,044 <sup>b</sup> bzw. 0,620 <sup>b</sup>

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand). Keine Hämolyseinduktion durch eine SG.

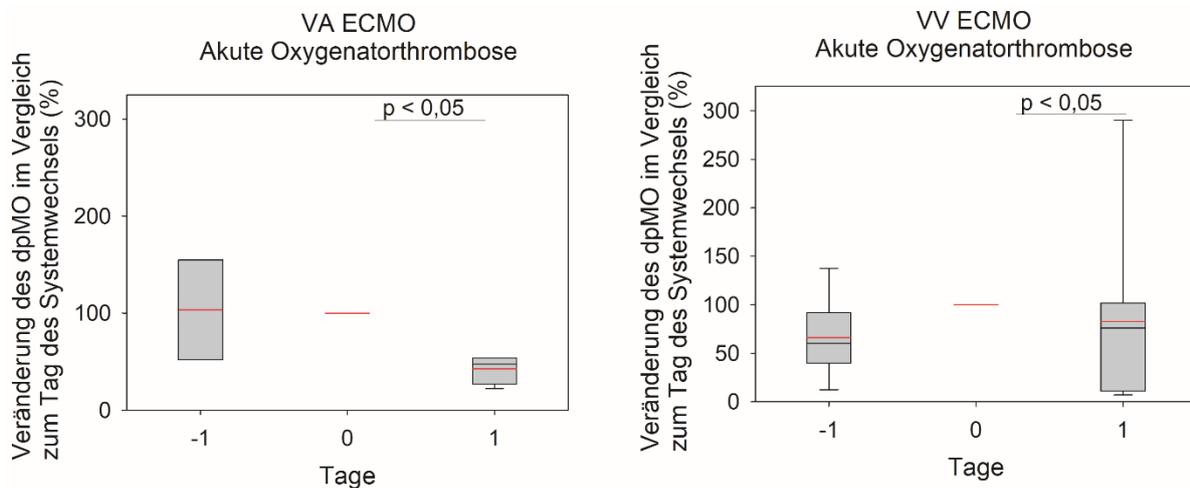
a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.7.6 Akute Oxygenatorthrombose (AOT)

Eine akute AOT ist ein technischer Notfall und erfordert sofortiges Agieren. Ein AOT-bedingter Systemwechsel war bei VA-Patienten doppelt so häufig wie bei VV-Patienten (26 % vs. 12 %). Abbildung 27 zeigt den Verlauf der dpMO-Werte (delta pressure across the membrane oxygenator) von VA- bzw. VV ECMO-Patienten mit einer AOT. Der dpMO-Wert am Tag des Systemwechsels wurde hierzu auf 100 % und der dpMO-Wert vor bzw. nach dem Akutereignis jeweils ins Verhältnis dazu gesetzt. Dies war notwendig, da je nach eingesetztem Oxygenatortyp ein anderer dpMO-Wert toleriert werden kann. Wie von Lehle et al.<sup>55</sup> beschrieben, kann der

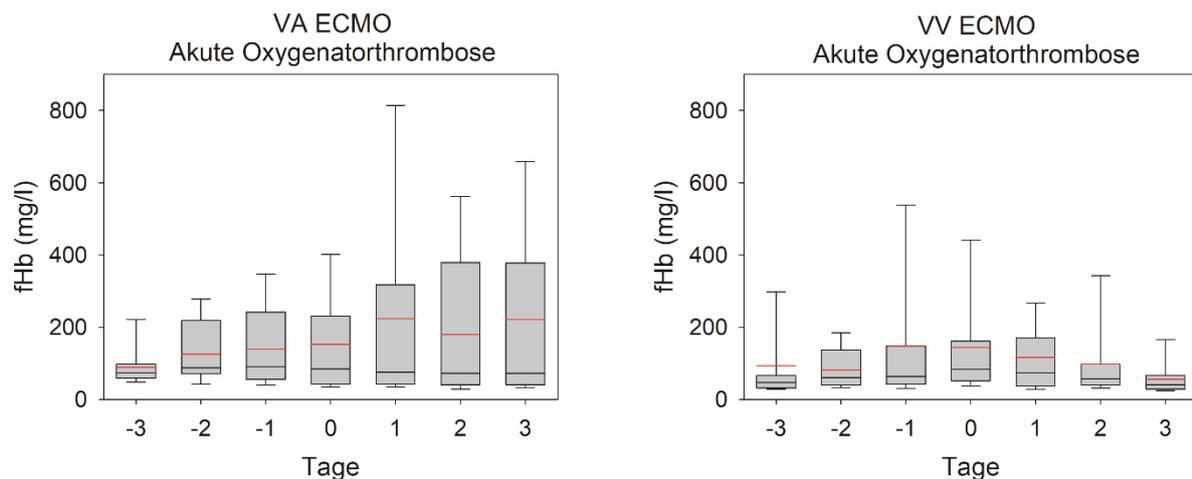
Oxygenator Hilite (Medos Medizintechnik GmbH, Stolberg, Deutschland) bei entsprechendem Blutfluss beispielsweise hohe dpMO-Werte von 78 bis 124 mmHg aufweisen, ohne dass bislang eine klinische Relevanz nachgewiesen worden wäre. Am Tag des Akutereignisses zeigte sich bei VV ECMO ein Anstieg der dpMO-Werte, die nach einem Systemwechsel (Tag „0“) innerhalb von 24 Stunden wieder fielen (jeweils  $p \leq 0,05$ ). Da in dieser akuten Situation eine ausreichende Dokumentation der dpMO-Werte nicht möglich war (im Nachhinein wurde ein Anstieg des dpMO als Grund für den Systemwechsel dokumentiert), konnten für diese Darstellung bei VA ECMO nur fünf der 19 Patienten (26 %), bei VV ECMO 15 der 20 Patienten (75 %) mit dokumentierten dpMO-Werten berücksichtigt werden.



**Abbildung 27: Verlauf der dpMO-Werte vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer akuten Oxygenatorthrombose an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. Die Werte vor und nach Systemwechsel wurden ins Verhältnis zu den dpMO-Werten am Tag des Systemwechsels (100 %) gesetzt, da die Höhe des dpMO vom jeweiligen Oxygenatortyp anhängig ist;  $n(\text{VA ECMO}) = 5$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 15$ . Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ , Analyse mithilfe des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests.

Eine akute Oxygenatorthrombose verursachte keine Hämolyse, da es zu keinem signifikanten Anstieg der fHb-Werte vom Tag vor bzw. Absinken zum Tag nach dem Systemwechsel kam, mit Ausnahme an Tag „3“ bei VV ECMO (siehe Abbildung 28 und Tabelle 24).



**Abbildung 28: Verhalten der fHb-Werte bei einer akuten Oxygenatorthrombose drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) an VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung. N(VA ECMO) = 19; n(VV ECMO) = 20. Keine statistisch signifikanten Unterschiede. Veranschaulichung als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar.

**Tabelle 24: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der fHb-Werte bei einer akuten Oxygenatorthrombose (AOT) jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO.**

VA ECMO							
	-3	-2	-1	0	1	2	3
fHb (mg/l)	74,0 (58,0- 97,5)	87,0 (71,0- 17,8)	90,5 (55,3- 241,8)	84,0 (42,0- 230,5)	75,0 (41,5- 317,5)	72,0 (41,0- 379,8)	72,0 (41,0- 377,0)
p-Wert	0,641 <sup>b</sup>	0,813 <sup>a</sup>	0,285 <sup>a</sup>	-	0,562 <sup>b</sup>	0,870 <sup>a</sup>	0,659 <sup>a</sup>
VV ECMO							
	-3	-2	-1	0	1	2	3
fHb (mg/l)	46,5 (31,3- 65,5)	60,0 (39,3- 136,5)	62,5 (41,8- 147,5)	83,5 (55,8- 142,0)	74,0 (36,5- 171,0)	57,0 (39,5- 97,5)	40,5 (28,8- 66,8)
p-Wert	0,058 <sup>b</sup>	0,443 <sup>a</sup>	0,171 <sup>a</sup>	-	0,850 <sup>b</sup>	0,320 <sup>b</sup>	0,040 <sup>a</sup>

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand). Keine Hämolyseinduktion durch eine AOT.

a: Shapiro-Wilk-Test

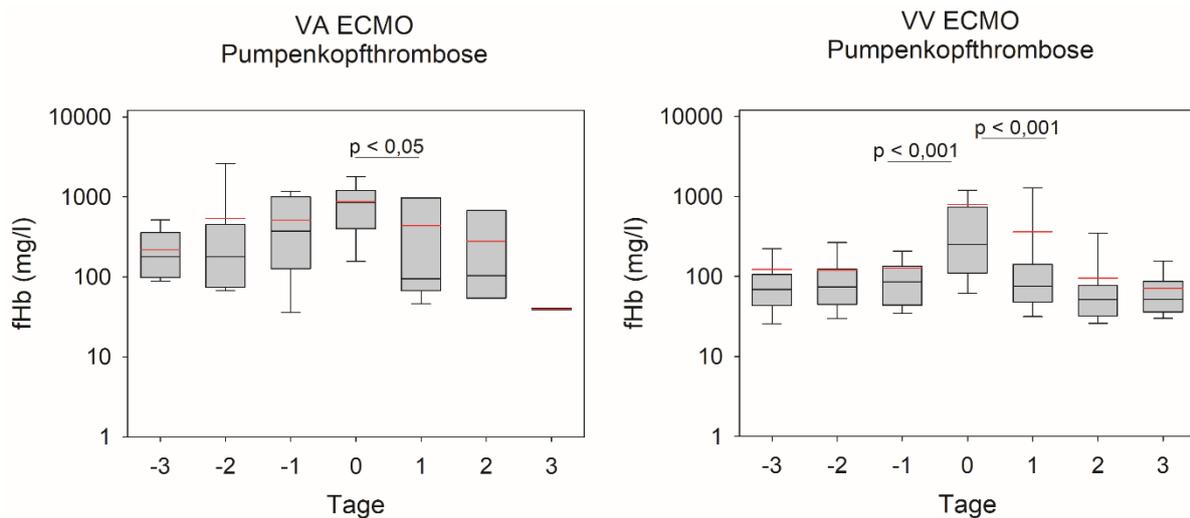
b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

### 3.7.7 Pumpenkopfthrombose (PKT)

#### 3.7.7.1 Übersicht über Pumpenkopfthrombosen an ECMO

Bei VV-Systemen war ein Wechsel aufgrund einer PKT häufiger notwendig als bei VA-Patienten (VV: 18 %; VA: 11 %). Eine PKT verursacht immer eine schwere Hämolyse (siehe Tabelle 25). Dies zeigte sich durch einen Anstieg der fHb-Werte 24 Stunden vor dem Akutereignis (VV ECMO:  $p \leq 0,001$ ) und einen signifikanten Abfall

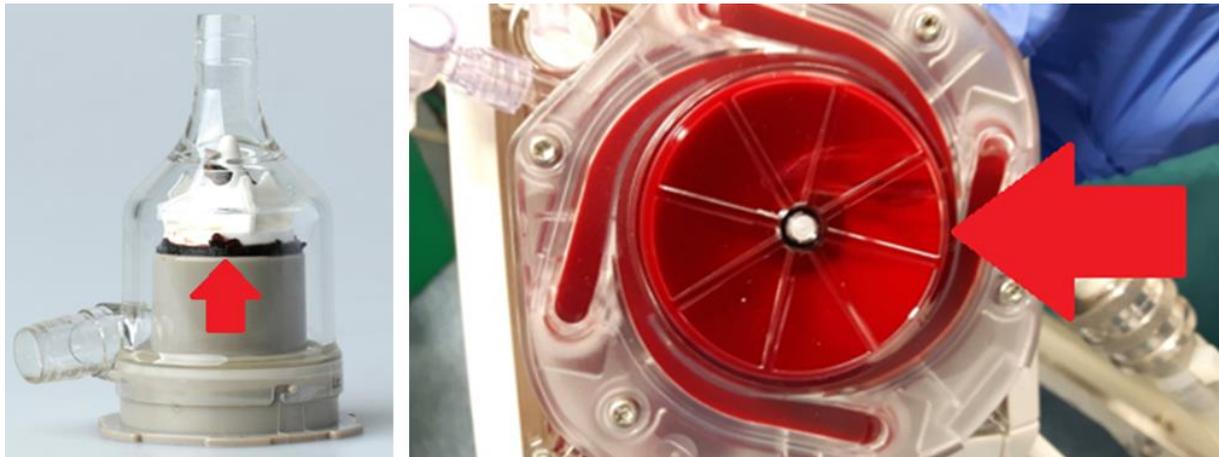
der Werte (unabhängig vom ECMO-Typ) innerhalb von 24 Stunden nach einem PKT-indizierten Systemwechsel (VA ECMO:  $p \leq 0,05$  bzw. VV ECMO:  $p \leq 0,001$ ). Den Verlauf der fHb-Werte von VA- und VV ECMO-Patienten mit einer PKT (VA ECMO:  $n = 8$ ; VV ECMO  $n = 31$ ) zeigt Abbildung 29. Dargestellt sind jeweils drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“). Die Daten wurden in dieser Abbildung zur besseren Veranschaulichung im dekadischen Logarithmus gezeigt.



**Abbildung 29: Verlauf der fHb-Werte drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer Pumpenkopfthrombose bei VA- bzw. VV ECMO.**

Eigene Darstellung.  $N(\text{VA ECMO}) = 8$ ;  $n(\text{VV ECMO}) = 31$ . Es kommt nach einem Systemwechsel zu seinem signifikanten Absinken der fHb-Werte von Tag „0“ zu Tag „1“ (unabhängig vom ECMO-Typ). Darstellung im dekadischen Logarithmus als Boxplot. Der Median wird als schwarzer Strich in der Box gezeigt, die rote Markierung zeigt den Mittelwert. Die kleinste und größte Beobachtung wird als Antenne (Whisker) abgebildet. Das 25 %- bzw. 75 %-Quantil stellt die untere bzw. obere Begrenzung der Box dar. Angabe eines p-Werts nur bei  $p \leq 0,05$ .

Abbildung 30 zeigt zwei Pumpenkopfthrombosen aus dem Patientenkollektiv des UKR.



**Abbildung 30: Unterschiedliche Erscheinungsformen von Pumpenkopfthrombosen (rote Pfeile).**

Quelle: Alois Philipp, Fachbereich Kardiotechnik, Universitätsklinikum Regensburg.

**Tabelle 25: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der fHb-Werte bei einer Pumpenkopfthrombose jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO.**

VA ECMO							
	-3	-2	-1	0	1	2	3
fHb (mg/l)	179,0 (98,5-357,0)	179,0 (74,0-452,0)	376,0 (127,5-1004,5)	859,0 (401,0-1199,0)	95,0 (67,5-975,0)	104,0 (54,0-677,0)	40,0 (39,0-41,0)
p-Wert	0,052 <sup>a</sup>	≤ 0,05 <sup>a</sup>	0,063 <sup>a</sup>		0,033 <sup>a</sup>	0,184 <sup>a</sup>	0,351 <sup>c</sup>
VV ECMO							
	-3	-2	-1	0	1	2	3
fHb (mg/l)	69,0 (43,3-105,75)	75,0 (44,8-124,0)	85,5 (43,2-135,0)	249,0 (111,0-734,0)	76,0 (47,5-142,5)	51,0 (32,0-77,0)	52,0 (36,0-87,0)
p-Wert	≤ 0,001 <sup>b</sup>	≤ 0,001 <sup>b</sup>	≤ 0,001 <sup>a</sup>		≤ 0,001 <sup>a</sup>	≤ 0,001 <sup>b</sup>	≤ 0,001 <sup>b</sup>

Eigene Darstellung. Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Hämolyseinduktion.

a: Shapiro-Wilk-Test

b: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

c: Kolmogorow-Smirnow-Test

### 3.7.7.2 Nähere Betrachtung der Pumpenkopfthrombose an VA- und VV ECMO

Unter Berücksichtigung des gesamten Patientenkollektives wurde ein Systemwechsel bei 1,3 % (8/622) der VA-Patienten vorgenommen. Ein Systemwechsel an VV ECMO erfolgte bei 5 % der Patienten (31/592) auf Grund einer PKT. Während knapp 2/3 der VV ECMO Patienten überlebten, verstarben an VA ECMO 3/4 der Patienten (Tabelle 26). Die Überlebenden zeigten unabhängig vom ECMO-Typ ein gutes neurologisches Ergebnis (VA: CPC = 1 [n = 1], CPC = 2 [n=1]; VV: CPC = 1 [n = 16], CPC = 2 [n=3]). Auffällig war, dass eine PKT bei Patienten, die aufgrund einer bakte-

riellen Pneumonie an ECMO genommen worden waren, überproportional häufig auftrat (Tabelle 27). Der erhöhte Anteil an Cardiohelp-Pumpen an VA- (88 %) bzw. VV ECMO (68 %) zeigte sich auch in einem vergleichbaren Anteil dieser Pumpen im gesamten Patientenkollektiv mit 80 % (VA; 498/622) und 62 % (VV; 368/592).

**Tabelle 26: Patientencharakteristika bei PKT an VA- bzw. VV ECMO.**

Parameter (Einheit)	VA ECMO	VV ECMO	p-Wert
<b>Patienten (n)</b>	8	31	-
<b>Alter (Jahre)<sup>a</sup></b>	57,1 (46,5-72,1)	53,7 (40,6-61,3)	0,243 <sup>b</sup>
<b>Weiblich (n; %)</b>	4; 50	13; 42	1,000 <sup>c</sup>
<b>Unterstützungsdauer<sup>a</sup></b>	6,5 (4,3-8,0)	21,0 (9,0-28,0)	0,002 <sup>b</sup>
<b>Überlebt (n; %)</b>	2; 25	19; 61	0,223 <sup>c</sup>
<b>Verstorben am System (n; %)</b>	3; 38	7; 23	0,223 <sup>c</sup>
<b>Verstorben nach Explantation (n; %)</b>	3; 38	5; 16	0,223 <sup>c</sup>
<b>Pumpen (n; %)</b>			
<b>Cardiohelp</b>	7; 88	21; 68	-
<b>Sorin/Dideco</b>	1; 13	6; 19	-
<b>Hemolung</b>	-	2; 6	-
<b>DP3/Deltastream</b>	-	2; 6	-

Eigene Darstellung.

a: Angabe der Daten als Median (Interquartilsabstand).

b: Mann-Whitney-U-Test

c: Chi-Quadrat-Test

Cardiohelp (Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland)

Sorin/Dideco (Sorin Group, Mailand, Italien)

Hemolung (ALung Technologies, Pittsburgh, USA)

DP3-/Deltastream (Medos Medizintechnik GmbH, Stolberg, Deutschland)

DP3- und Deltastream-Pumpen wurden dabei gleichgesetzt.

**Tabelle 27: Indikationen für VA- bzw. VV ECMO Initiierung mit einer Pumpenkopfthrombose im Therapieverlauf.**

Indikationen VA ECMO (n = 8)	(n; %)	Indikationen VV ECMO (n = 31)	(n; %)
CPR während ECMO-Initiierung (ECPR)	1; 13	ALF ohne Trauma	3; 10
Kardiogener Schock/CPR während einer Intervention (Koronarangiographie, TAVI)	2; 25	ALF nach Trauma	2; 6
LCO	2; 25	ALF nach Operation	3; 10
LCO und Z. n. CPR bis zu 12 Stunden vor ECMO-Initiierung	3; 38	ALF nach Chemotherapie	1; 3
LCO nach Herzoperation, kein Weaning von HLM möglich	-	Aspirationspneumonie	2; 6
		Bakterielle Pneumonie	17; 55
		Virale Pneumonie	3; 10
		Sonstiges	-

Eigene Darstellung. Deutlich erhöhter Anteil der bakteriellen Pneumonie bei VV ECMO mit PKT.

ALF: acute lung failure (akutes Lungenversagen)

CPR: Cardiopulmonary resuscitation (kardio-pulmonale Wiederbelebung)

HLM: Herz-Lungenmaschine

LCO: low cardiac output (geringes Herzzeitvolumen)

TAVI: Transcatheter aortic valve implantation

Sonstiges: z. B. Lungenfibrose, pulmonale Hypertension, Lungenembolie, schwere Bronchiektase, Lungenblutungen, Verletzungen der Trachea

### 3.8 Einfluss unterschiedlicher Blutflüsse bei der Entstehung einer Hämolyse

An VV ECMO ist der Einfluss der unterschiedlichen Blutflüsse, abhängig vom jeweiligen System durch Lehle et al.<sup>55</sup> hinreichend beschrieben und wurde daher in dieser Arbeit nicht erneut betrachtet.

An VA ECMO wurden nur Patienten mit LCO (20 % [125/622]) als ECMO-Indikation einbezogen (keine Reanimation oder Operation als Ursache einer Hämolyse vor ECMO-Initiierung). Betrachtet man dabei nur Patienten mit fHb-Werten  $\leq 100$  mg/l zu Beginn (pre/2h) der ECMO-Therapie (keine schon stattgefundene Hämolyse, n = 45) und selektiert sie nach den unterschiedlichen ECMO-Systemen, ergab sich eine geringe Fallzahl. Daher wurde auf weitere Analysen verzichtet.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschreibt die Hämolyseinzidenz an VA- und VV ECMO in einem großen Patientenkollektiv von 622 bzw. 592 Patienten über einen Zeitraum von 11 Jahren. Es wurde eine leichte, klinisch jedoch augenscheinlich nicht relevante, Hämolyseinduktion durch beide ECMO-Typen nachgewiesen. Eine schwere Hä-

molyse an ECMO wird vornehmlich durch gravierende technische Probleme ausgelöst – im Besonderen durch eine Pumpenkopfthrombose.

Die ECMO-Behandlung von Patienten mit einem erhöhten pre-/2h-fHb-Wert führte sogar dazu, dass die fHb-Werte an ECMO (Typ-unabhängig) signifikant abnahmen.

Schließlich wurde gezeigt, dass der pre-/2h-fHb-Wert bei VA-Patienten (aber nicht bei VV-Patienten) ein Prognosemarker für das Überleben mit gutem neurologischem Outcome darstellt. Die fHb-Werte am ersten Tag bzw. der Peak-Wert der ersten 5 Tage an ECMO gelten zudem als Prognosemarker. Außerdem etablierte sich bei VV ECMO (nicht bei VA ECMO) der fHb-Wert am Unterstützungsende als Prognosemarker für das Überleben.

#### **4.1 Bedeutung der fHb-Bestimmung und ihre Historie am UKR**

Die Hämolyse wird vielfach unterschätzt, da die fHb-Messung nicht routinemäßig an jedem Zentrum bestimmt werden kann<sup>21</sup>. Durch die Einführung der engmaschigen Spiegelbestimmung von fHb bei ECMO-Patienten sollte die Entstehung einer Hämolyse frühzeitig aufgedeckt werden, um mögliche toxische Wirkungen des fHb zu vermeiden. Die Konzentration des fHb im Plasma gilt als sensitiver - wenn auch zeitlich verzögerter<sup>49</sup> - Marker für eine Hämolyse<sup>28</sup>. Daher wurde nur der fHb-Wert zu Hämolyseerkennung in dieser Arbeit betrachtet. Andere Lysemarker, wie beispielsweise LDH sind eher unspezifisch.

Da der fHb-Wert bei vielen ECMO-Patienten im untersuchten Kollektiv über dem Normwert von 50 mg/l lag, stellte sich die Frage, ob dies durch die ECMO-Unterstützung begründbar oder beispielsweise Folge der Grunderkrankung des Patienten war. Bis zum Jahr 2013 bzw. 2011 wurden bei wenigen VA- bzw. VV ECMO Patienten am UKR regelmäßige fHb-Messungen vorgenommen. Durch die zunehmende Anzahl an Publikationen, die Organschädigungen und Erkrankungen durch fHb beschreiben<sup>17-23</sup>, wurde die potentielle Bedeutung des fHb zunehmend erkannt und die Analyse in die Routinediagnostik übernommen, wodurch die Anzahl der Messwerte in der Datenbank in den letzten Jahren stark angestiegen ist. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung am 17.02.2017 lag die Frequenz unabhängig vom ECMO-Typ bei 100 %. Besonderes Augenmerk wurde auf den pre-/2h-fHb gelegt, da dieser unter Umständen als Prognosemarker für das Überleben relevant sein könnte. Im Untersuchungszeitraum wurde der pre-/2h-fHb nur bei 53 % der VA- bzw. 66 % der VV-Patienten ermittelt. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass in den ersten

Jahren fHb Messungen nicht routinemäßig durchgeführt wurden. Zum anderen liegt der Hauptgrund darin, dass bei vielen Patienten die Implantation in einem externen Krankenhaus als Notfallindikation durch unser mobiles Team erfolgte.

## **4.2 Inzidenz der Hämolyse an ECMO**

Moderne ECMO-Systeme sollen das Risiko einer ECMO-induzierten Hämolyse verringern<sup>49,55</sup>. Im Gegensatz zu den VA ECMO-Patienten (29 %), zeigten die VV ECMO-Patienten (60 %) vor ECMO-Initiierung lediglich leicht erhöhte fHb-Werte ( $\leq 100$  mg/l). Während der ECMO-Therapie lagen sogar 67 % bzw. 77 % der fHb-Werte in diesem fHb-Wert-Bereich. Dies spiegelt die unterschiedlichen Patientenkollektive wider. Während Patienten mit Pneumonien (58 %) vorrangig die Unterstützung durch ein VV ECMO-System benötigen, werden Patienten mit CPR (63 %) mit einem VA ECMO-System versorgt.

In der vorliegenden Studie wurde die Inzidenz einer Hämolyse durch VA- bzw. VV ECMO an kritisch Kranken aufgezeigt. Dazu wurden nur die Patienten herangezogen, die vor ECMO keine klinisch relevanten Hämolysezeichen und somit pre-/2h-fHb-Werte  $\leq 100$  mg/l präsentierten. Bei Werten  $\geq 101$  mg/l würde man nicht mehr unterscheiden können, ob es sich um eine vorbestehende Hämolyse handelt oder ob die beobachtete Erhöhung des fHb auf den Einsatz der ECMO zurückzuführen ist. Eine frühere Studie aus unserer Arbeitsgruppe zeigte bei Patienten mit LCO keinen Anstieg der fHb-Werte innerhalb von 24 Stunden<sup>28</sup>. Erst der Vergleich zum Peak-Wert brachte einen hochsignifikanten Anstieg zu Tage. Dies galt für beide ECMO-Typen. Eine ECMO-Initiierung per se verursacht jedoch keine schwerwiegende Hämolyse. Es zeigte sich lediglich eine leichte Hämolyse, die jedoch klinisch nicht relevant ist. Trotz dessen gilt auch dieser – wenngleich geringe - Anstieg bei Klinikern als Warnzeichen und sollte engmaschig kontrolliert werden. Ursachen für die leichte Hämolyseinduktion an ECMO können verschiedene (v. a. kleinlumige) Kanülen, Oxygenatoren, Pumpen, hohe Flussgeschwindigkeit<sup>49</sup> sowie hoher Blutfluss<sup>26</sup> (VV ECMO; 3,0-4,5 l/min<sup>49</sup>) sein. Beispielsweise weisen NovaLung Twinport 24 French Kanülen, deren tatsächliches Lumen auf Grund der Doppellumen deutlich kleiner ausfällt, ab Blutflüssen über 2 l/min<sup>2</sup> vermehrte Hämolyseraten auf<sup>49</sup>. Daher sollten Blutfluss und die Verwendung der Kanülen gut abgestimmt werden, um technisch-induzierte Hämolyse zu verhindern<sup>49,56</sup>. Insbesondere die Verwendung von kleineren Oxygenatoren (v. a. für Kinder) scheint eine ECMO-induzierte Hämolyse zu verursa-

chen<sup>57</sup>. Bei den Blutpumpen zeigten v. a. Rollerpumpen im Gegensatz zu den Zentrifugalpumpen ein erhöhtes Hämolyserisiko<sup>58,59</sup>. Die heutigen ECMO-Systeme verwenden jedoch hauptsächlich Zentrifugal- und Diagonalpumpen. Hemolung-Pumpen (VV ECMO: n = 4; ALung Technologies, Pittsburgh, USA) stehen zudem unter Verdacht, eine Hämolyse zu induzieren<sup>60</sup>. Das Hämolyserisiko der Impella-Systeme (Abiomed Europe GmbH, Aachen, Deutschland) ist umstritten<sup>61,62</sup>. Ein hoher positiver Einfuhrdruck kann von Erythrozyten gut toleriert werden<sup>49</sup>. Jedoch ist bekannt, dass ein hoher negativer Drainagesog, beispielsweise durch Abknicken der Kanülen oder Verstopfungen in den Zuflussgefäßen und -kanülen, Cavitation und Hämolyse verursachen können<sup>49</sup>. Ein kurzzeitiger Abfall des Drucks auf bis zu -700 mmHg bei routinemäßigen Messungen nicht registriert<sup>49</sup>. Daher ist aus unseren Daten eine Aussage, ob durch exzessive Negativdrücke vermehrte Hämolyse indiziert wird, nicht möglich.

Um die Hypothese zu untersuchen, ob technische Komplikationen des ECMO-Systems eine Hämolyse an ECMO verursachen können, wurden in der Arbeit die Gründe für den ersten Systemwechsel der ECMO-Patienten genauer untersucht. Laut Pan et al.<sup>24</sup> ist ein Systemaustausch aufgrund von Thrombosen im externen Blutstromkreis durch das ECMO-System (Pumpe, Oxygenator) und Hämolyse bei VV ECMO häufiger als bei VA ECMO<sup>24</sup> zu beobachten. Dies könnte mit einer längeren Hämofiltrations- und ECMO-Unterstützungsdauer verbunden sein<sup>24</sup>. Auf Grundlage unserer Daten bestätigte sich der vermehrte Systemaustausch bei VV ECMO (VA ECMO: 14 %, VV ECMO: 29 %). Auffällig war, dass im Kollektiv der VA ECMO Patienten vermehrt Hämolyse zu beobachten war (fHb-Wert  $\geq 501$  mg/l; VA ECMO: 6 %; VV ECMO: 2 %). Dabei muss allerdings ein hoher Anteil an erhöhten fHb-Werten durch Reanimation vor VA ECMO berücksichtigt werden. Jeder Systemaustausch kann schwerwiegende Komplikationen und Beeinträchtigungen für den Patienten nach sich ziehen. Circa 100-200 ml Blut verbleiben dabei im System, was für das Blutmanagement des Patienten auf der Intensivstation relevant werden kann<sup>63</sup>. In unserem Patientenkollektiv waren die Gründe für einen Systemwechsel für beide ECMO-Systeme vergleichbar verteilt, wie vorab von Lubnow et al.<sup>26</sup> beschrieben. Ausgenommen hierbei die AOT, welche vermehrt an VA ECMO auftrat (VA: 26 % vs. VV: 12 %, bezogen auf alle Patienten mit Systemaustausch), sowie die Pumpenkopfthrombose an VV ECMO (VA: 11 % vs. VV: 18 %). Eine Ursache, warum im Kollektiv der VA ECMO Patienten mehr Thrombosen zu verzeichnen waren, könnte

sein, dass die Patienten nach einer OP oft keine Antikoagulation bekommen und die Gerinnung nach chirurgischen Eingriffen vermehrt aktiviert ist. Dasselbe gilt für Patienten nach Reanimation am 2. bzw. 3. Tag, da hier oft Gerinnungsfaktoren substituiert werden. Mechanische Störungen sowie Störungen der Gerinnung und im Gas-transfer verursachten, wie die vorliegende Untersuchung zeigt, keine Hämolyse. In der Literatur ist die Rolle der AOT in Bezug auf Hämolyse umstritten<sup>24,49</sup>. Durch unsere Analysen konnte gezeigt werden, dass eine AOT keine signifikante Hämolyse verursacht, sodass fHb nicht als Marker für eine AOT verwendet werden kann. Ob eine fortgeschrittene, subtotale Verlegung des Oxygenators letztendlich ein gewisses Maß an Hämolyse verursachen kann, können wir anhand der vorgelegten Daten nicht ausschließen, da die Oxygenatoren am UKR regelhaft elektiv zeitgerecht gewechselt werden, bevor es zu einer kompletten Verlegung der Membran kommt. Frühere Studien<sup>64,65</sup> zeigten, dass es bei einer AOT zu einem Anstieg der D-Dimere kommt. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht näher betrachtet. Neben D-Dimeren<sup>49</sup> korreliert der Anti-Faktor Xa<sup>66</sup> gut mit der Thrombosebildung und könnte ergänzend zur Früherkennung der AOT eingesetzt werden.

Aus der klinischen Beobachtung stellte sich ein schneller und deutlicher Anstieg des fHb an ECMO immer als PKT dar, wodurch ein sofortiger Systemaustausch indiziert war. In unserem Patientenkollektiv verursachten nahezu ausschließlich PKT (VA ECMO: 1 %, VV ECMO: 5 % im Gesamtkollektiv) eine abrupte und schwere Hämolyse. Bei einem schnellen Anstieg auf vierstellige fHb-Werte sollte diese daher immer in Betracht gezogen und ein Systemaustausch abgewogen werden. Nach Tausch ist innerhalb von 24 Stunden eine signifikante Abnahme der fHb-Werte zu verzeichnen. Gelegentlich sind PKT im System nicht visuell erkennbar<sup>26</sup>. Manchmal kann man ein lauterer Pumpengeräusch wahrnehmen. Sollte es bei einem Patienten an ECMO zu einer Hämoglobinurie mit Färbung des Urins als Zeichen einer Hämolyse kommen, sollte unverzüglich das ECMO System überprüft und bei Verdacht auf thrombotische Anhaftungen im Pumpenkopf das System ausgetauscht werden. Liegen noch keine sicheren Anzeichen einer PKT vor, kann eine Kontrolle des fHb-Wertes ratsam sein. Retrospektiv zeigten die drei Tage vor Systemwechsel aufgrund einer PKT in unserem Patientenkollektiv einen Trend im Anstieg der fHb-Werte, an VV ECMO sogar mit hoher statistischer Signifikanz. Durch die im Pumpenkopf rotierenden Thromben kommt es zu erhöhten Scherkräften und dadurch zur mechanischen Zerstörung der Erythrozyten<sup>49</sup>.

Aufgrund der klinischen Relevanz wurde die PKT nochmals näher analysiert. Bei VA ECMO war die Inzidenz im Kollektiv der Patienten mit Systemtausch mit 11 % zu 18 % an VV ECMO etwas geringer. Dies könnte auch mit der kürzeren ECMO-Laufzeit bei VA ECMO zusammenhängen. Bei VV ECMO traten bei Patienten mit bakterieller Pneumonie vermehrt PKT auf. Dies könnte mit der beobachteten und ausgeprägten systemischen Entzündungsreaktion und somit der Aktivierung des Gerinnungssystems zusammenhängen - ähnlich einer Sepsis mit Hyperkoaguabilität<sup>67</sup> (55 % aller VV ECMO-Patienten mit Pneumonie entwickelten eine Sepsis). Die Indikationen zur ECMO-Implantation zeigten an VA ECMO keinen Zusammenhang mit dem Auftreten einer PKT. Aufgrund der geringen Fallzahl wären hierzu weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv ratsam. Die PKT zeigte in unserem Kollektiv keinen Einfluss auf die Mortalität; die Mortalität war vergleichbar mit dem Gesamtkollektiv. Denkbar ist, dass der rasche Wechsel eines Systems bei Anstieg des fHb dafür verantwortlich ist. Erwartungsgemäß zeigte sich durch den überdurchschnittlichen Einsatz von Cardiohelp-Pumpen am UKR auch ein ECMO-Typ-unabhängiger hoher Anteil an Cardiohelp-Pumpen bei PKT (VA ECMO: 88 %; VV ECMO: 68 %). Darüber hinaus ließ sich kein Zusammenhang zwischen Pumpe und PKT-Inzidenz nachweisen. Vergleichbare Ergebnisse veröffentlichte Palanzo et al.<sup>68</sup>, der keine Inzidenzunterschiede für PKT bei der Gegenüberstellung von CentriMag (Abbott, Plymouth, USA) und Rotaflow Pumpen (Getinge / Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland) beobachtete. Ein Zusammenhang zwischen Cardiohelp-Pumpe und der kurzen Strecke zwischen Oxygenator und darauf sitzender Pumpe wäre jedoch denkbar. Die Rotationsgeschwindigkeit hat unter normalen Umständen keinen Einfluss auf die Hämolyseentstehung<sup>49</sup>.

### **4.3 Hämolyse vor ECMO-Initiierung**

In der vorliegenden Studie wurde ein besonderes Augenmerk auf die Identifizierung von Ursachen für hohe, vorbestehende pre-/2h-fHb-Werte gelegt. Eine Hämolyse kann durch unterschiedliche Krankheitsbilder induziert werden. Eine schwere Hämolyse ( $\geq 501$  mg/l) vor ECMO-Initiierung war v. a. bei den VA-Patienten (74/332; 22 %) [im Gegensatz zu den VV-Patienten (5 %)] zu beobachten. Dies widerspricht Ergebnissen von Pan et al.<sup>24</sup>, dessen VV ECMO Patienten mehr fHb-Werte  $\geq 501$  mg/l als an VA ECMO zeigten. Dabei sind wiederum die hohen fHb-Werten an VA ECMO durch Reanimation in unserem Kollektiv zu berücksichtigen. Mittlere pre-/2h-fHb-

Werte (101-500 mg/l) sind zumeist auf multifaktorielle Einflüsse zurückzuführen. Im Kollektiv der VV ECMO Patienten war eine mittelgradige Hämolyse vermehrt bei Patienten mit bakterieller oder viraler Pneumonie zu beobachten, was möglicherweise auf eine ECMO-unabhängige Hämolyse, ausgelöst durch das infektiöse Geschehen, schließen lässt. Ausnahmen bilden Extremwerte, die immer aufgrund gravierender technischer Probleme (PKT) auftraten (siehe Kapitel 4.2).

74 % der hämolytischen VA-Patienten wurden vor ECMO reanimiert. Sowohl bei schweren als auch bei mittleren Werten zwischen 101 und 500 mg/l wurde an ECMO eine Abnahme (innerhalb der ersten 5 Tage sowie zum Ende der Therapie) der fHb-Werte beobachtet. Ein Auswaschen des schon angefallenen (mitgebrachten) fHb - vermutlich durch die Wiederherstellung eines suffizienten Kreislaufes<sup>28</sup> und Oxygenierung des Blutes - wäre denkbar. Für diese Hypothese spricht vor allem die Gruppe der reanimierten Patienten mit hohen pre-/2h-fHb-Werten, deren fHb-Werte nach Anschluss an die VA ECMO häufig bereits innerhalb eines Tages signifikant abnahmen. Dies entspricht den Ergebnissen einer früheren Analyse aus unserer Arbeitsgruppe<sup>28</sup>. Dabei ist zu beachten, wie Lehle et al.<sup>28</sup> beschrieben, dass in einem VA ECMO-Patientenkollektiv im Zustand nach Reanimation die fHb-Werte langsam an Tag vier oder fünf ansteigen können, was die Autoren auf einen technisch-induzierten Grund zurückführten<sup>28</sup>. Letzteres wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Die Abnahme eines initial hohen fHb-Wertes nach ECMO-Initiierung war in jedem Fall an VA ECMO signifikant.

Die Hämolyseinduktion durch Reanimation<sup>28</sup>, Blutungen<sup>22</sup>, Sepsis<sup>40,49,69-71</sup>, große Operationen<sup>22</sup> und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten<sup>22,39</sup> wurde in anderen Arbeiten schon ausreichend beschrieben und erklärt die häufigsten Ursachen bei fHb-Werten  $\geq 501$  mg/l (Kapitel 3.3.1). Embolie/Infarkt und Reanimation sind dabei schwer voneinander abzugrenzen, ebenso Pneumonie, Sepsis und ARDS. Ein ARDS löst an sich keine Hämolyse aus, jedoch ist es durch seine Ätiologie wie bakterielle Pneumonien, Sepsis oder Traumata damit vergesellschaftet. Bei einer Sepsis wird die durch die Entzündung verursachte Hyperkoagulabilität als Ursache vermutet<sup>67</sup>. Auch Polytraumata<sup>49</sup>, Nierenersatzverfahren vor ECMO<sup>49</sup> und große Hämatome können zu erhöhten fHb-Werten führen<sup>26</sup>, ebenso das HELLP-Syndrom. Da Massen-Erythrozytentransfusionen (VA: 7 % (5/74), VV: 10 % (2/21) bei den Patienten mit fHb  $\geq 501$  mg/l) oder Hämoglobin-basierende Blutersatzverfahren eine intravasale Hämolyse auslösen und so unterschiedliche Krankheiten verursachen können<sup>39,49</sup>,

gibt es neue Ansätze, dieses Risiko zu minimieren. Baek et al.<sup>38</sup> zeigten, dass die Zugabe von Haptoglobin im Tierversuch an Meerschweinchen die Inzidenz von Nebenwirkungen wie Hämolyse durch Bluttransfusionen senken kann. Zu überprüfen wäre, ob dies auch beim Menschen gelingt oder andere Hämoglobin-bindende oder -abbauende Medikamente eingesetzt werden könnten.

#### **4.4 Einfluss eines hohen fHb-Wertes auf das Überleben**

Die Mortalität an VA ECMO betrug 61 % der Patienten, während 61 % der VV-ECMO Patienten überlebten. Daraus lässt sich schließen, dass die Mortalität am UKR vergleichbar mit anderen ECMO-Zentren<sup>14,72</sup> ist. Die unterschiedliche Letalität zwischen VA- und VV ECMO erklärt sich durch die unterschiedlichen Indikationen und somit auch Grunderkrankungen bei ECMO-Implantation. 36 % und damit ein Großteil der VA ECMOs, wurden während laufender CPR implantiert. Auffallend war, dass bei VV ECMO die Mortalität im Zeitraum von 2015 bis 2017 mit 27 % signifikant niedriger war als vor 2015 (mit 43 %;  $p \leq 0,001$ ). Nicht auszuschließen ist, dass die insgesamt am UKR über die Jahre hin rückläufige Letalität auf eine bessere Indikationsstellung und möglicherweise zunehmende Erfahrung in der Therapie und Komplikationsbeherrschung zurückzuführen ist.

Bei VA-Patienten zeigte sich dagegen keine Verbesserung der Überlebensrate (2006-2014: 64 % verstarben; ab 2015: 58 %;  $p = 0,179$ ), jedoch wurden mehr Systemwechsel durchgeführt (2006-2014: 11 %; ab 2015: 19 %,  $p = 0,008$ ). In den letzten Jahren wurden immer mehr reanimierte Patienten, welche eine vermehrte Letalität aufweisen ( $>70\%$ )<sup>73,74</sup> und häufig innerhalb von 48 Stunden mit zerebralen Schäden verstarben, mit einer ECMO versorgt. Da deshalb bei ECPR die ECMO Dauer nicht selten wenige Tage betrifft, wurde häufig das Cardiohelp-IR-System (Quadrox-IR; Maquet GmbH, Rastatt, Deutschland) eingesetzt (= 56 % der Erstsysteeme; vor 2015: nur 13 % der Erstsysteeme), dessen mikroporöse Gasaustauschmembran einen raschen Gastransfer bei niedrigem Druckabfall ermöglicht. Allerdings ist das System laut Herstellerangaben nur für 6 Stunden zugelassen und verliert schnell seine CO<sub>2</sub>-Eliminationsleistung, was sich auch klinisch bestätigt hat (meist kritisch nach 48 Stunden).

War bei Patienten initial keine Hämolyse ( $fHb \leq 100$  mg/l) nachweisbar, überlebten im Patientenkollektiv unabhängig vom ECMO-Typ durchschnittlich über 60 %. Dieser hohe Anteil an Überlebenden bestätigte sich bei VV ECMO in allen fHb-Gruppen au-

ßer zwischen 501-1000 mg/l. Eine Erklärung hierfür wäre, dass viele dieser Patienten eine Sepsis aufwiesen, welche mit hoher Mortalität und Hämolyseinduktion einhergeht<sup>49,69-71</sup>. Der ECMO-Typ-unabhängige lineare Anstieg der Todesfälle bei den fHb-Gruppen zwischen 51-1000 mg/l lässt sich daher möglicherweise mit einer zunehmenden Schwere der Grunderkrankungen der Patienten erklären. Tendenziell nahm die Mortalität mit steigendem Hämolysegrad zu (Typ-unabhängig; Ausnahme: vierstellige pre-/2h-fHb-Werte). Die Mehrzahl der Überlebenden zeigte keine größeren neurologischen Ausfälle (CPC  $\leq$  2): 97 % nach VA- und 99 % nach VV ECMO. Der Schweregrad der Hirnschädigung war unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert. Der pre-fHb-Wert<sup>75</sup>, der fHb-Wert am ersten Tag nach ECMO-Initiierung<sup>54</sup> sowie der Peak-fHb-Wert innerhalb der ersten fünf Tage sowie am Unterstützungsende wird in der Literatur als prognostischer Marker bei Hämolyse an ECMO diskutiert. In einer früheren Analyse unserer Arbeitsgruppe<sup>28</sup> konnten wir den pre-/2h-fHb-Wert bei VA ECMO und Zustand nach Reanimation nicht als Marker für ein gutes Überleben heranziehen. Anhand der nun vorliegenden Daten konnten wir jedoch den pre-/2h-fHb-Wert (OR = 1,137;  $p = 0,002$ ), am 1. Tag (OR = 1,249;  $p \leq 0,001$ ) sowie den Peak-fHb-Wert in den ersten fünf Tagen (OR = 1,218;  $p \leq 0,001$ ) an VA ECMO als Marker für ein Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC-Scale  $\leq$  2) etablieren. Lediglich der fHb-Wert am Unterstützungsende zeigte keine statistische Signifikanz an VA ECMO. Bei VV ECMO kann der fHb-Wert am 1. Tag (OR = 1,316;  $p \leq 0,001$ ), der Peak-Wert (OR = 1,236;  $p \leq 0,001$ ) und der fHb-Wert am Unterstützungsende (OR = 1,630;  $p \leq 0,001$ ) als prognostischer Marker herangezogen werden. Im Gegensatz zu VA ECMO ist der pre-/2h-Wert bei VV ECMO nicht geeignet. ECMO-Typ unabhängig stieg das Risiko für ein schlechtes Outcome mit dem Hämolysegrad (pro 100 mg/l fHb). Da das Überleben der ECMO-Patienten jedoch nicht nur von der ECMO-Therapie, sondern multifaktoriell, z. B. durch die Grunderkrankung beeinflusst wird, ist eine Aussage nur anhand des fHb-Wertes erschwert und soll deshalb lediglich Anhaltspunkte geben. Zusätzlich kann die Aussagekraft beispielsweise durch eine Bestimmung des pre-Laktat-Wertes als prognostischer Marker vergrößert werden<sup>28,76</sup>. Zu beachten ist hierbei, dass der LDH-Wert beispielsweise bei Patienten mit Sepsis erhöht ist und so dessen Aussagekraft eingeschränkt ist<sup>49</sup>. Als alleiniger Marker an ECMO ist die LDH somit nicht geeignet. Wie Flörchinger et al.<sup>77</sup> aus Daten des UKR zeigten, können hohe Neuronenspezifische Enolase (NSE)-Werte bei VA ECMO-Patienten nach CPR als prognostischer Marker für schlechtes neurologisches

Outcome herangezogen werden. Zu beachten ist, dass hohe fHb-Werte die Messung der NSE beeinflussen; fälschlicherweise erhöhte NSE-Werte könnten so die Folge sein und deren Aussagekraft schwächen<sup>78</sup>. Da wir nachweisen konnten, dass das fHb nach Reanimation häufig signifikant erhöht ist, sollte die NSE frühestens nach 24 Stunden als prognostischer Marker für das neurologische Outcome herangezogen werden und nur bei gleichzeitiger Bestimmung des fHb erfolgen. Die Dauer der ECMO Unterstützung beeinflusst weder Weaning noch Outcome<sup>79</sup>.

#### **4.5 Limitationen**

Die vorliegende Promotionsarbeit ist durch zahlreiche Faktoren limitiert. Sie ist eine monozentrische, retrospektive Studie. Mögliche Gründe hoher fHb-Werte konnten somit aus den vorliegenden Daten nur rückwirkend erschlossen werden - abhängig von der Genauigkeit der Dokumentation. Ausreißer wurden individuell betrachtet, um deren mögliche Ursache zu finden. Die Definition einer Hämolyse erfolgte nur über die fHb-Wert-Bestimmung, mögliche Abnahmefehler oder Transportschäden waren zu berücksichtigen (eine doppelte fHb-Wert-Bestimmung bei auffälligen Werten diente zur deren Limitierung). Zudem war zu beachten, dass intravasale Hämolyse und hohe fHb-Werte ein später Marker für eine Zellschädigung des Blutes sind<sup>49</sup> und aus multifaktoriellen Gründen entstehen können.

### **5 Zusammenfassung**

Die ECMO-Initiierung mit modernen Geräten induziert eine leichte Hämolyse - unabhängig vom verwendeten ECMO-Typ, welche jedoch vermutlich nicht von großer klinischer Relevanz ist. Eine schwerwiegende Hämolyse wurde fast ausschließlich bei Pumpenkopfthrombosen beobachtet. Eine akute Oxygenatorthrombose verursacht dagegen keine Hämolyse. Wies der Patient hohe fHb-Werte nach einer CPR auf, sanken diese während der ECMO-Unterstützung. Mit steigendem fHb-Wert stieg das Risiko für ein schlechtes Outcome (CPC-Scale  $\geq 3$ ). Der pre-/2h-, 1. Tag- und Peak-fHb-Wert konnte an VA ECMO als Marker für ein Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC-Scale  $\leq 2$ ) etabliert werden. Bei VV ECMO kann der fHb-Wert am ersten Tag, der Peak-Wert innerhalb der ersten fünf Tage sowie der fHb-Wert am Unterstützungsende als prognostischer Marker herangezogen werden. Eine tägliche Bestimmung des fHb-Wertes ist wichtig, um eine beginnende Hämolyse schneller zu

erkennen und zu behandeln. Somit können die organotoxischen Folgen des fHb weitgehend verhindert werden.

# 6 Anhang

## 6.1 Ergänzende Abbildungen

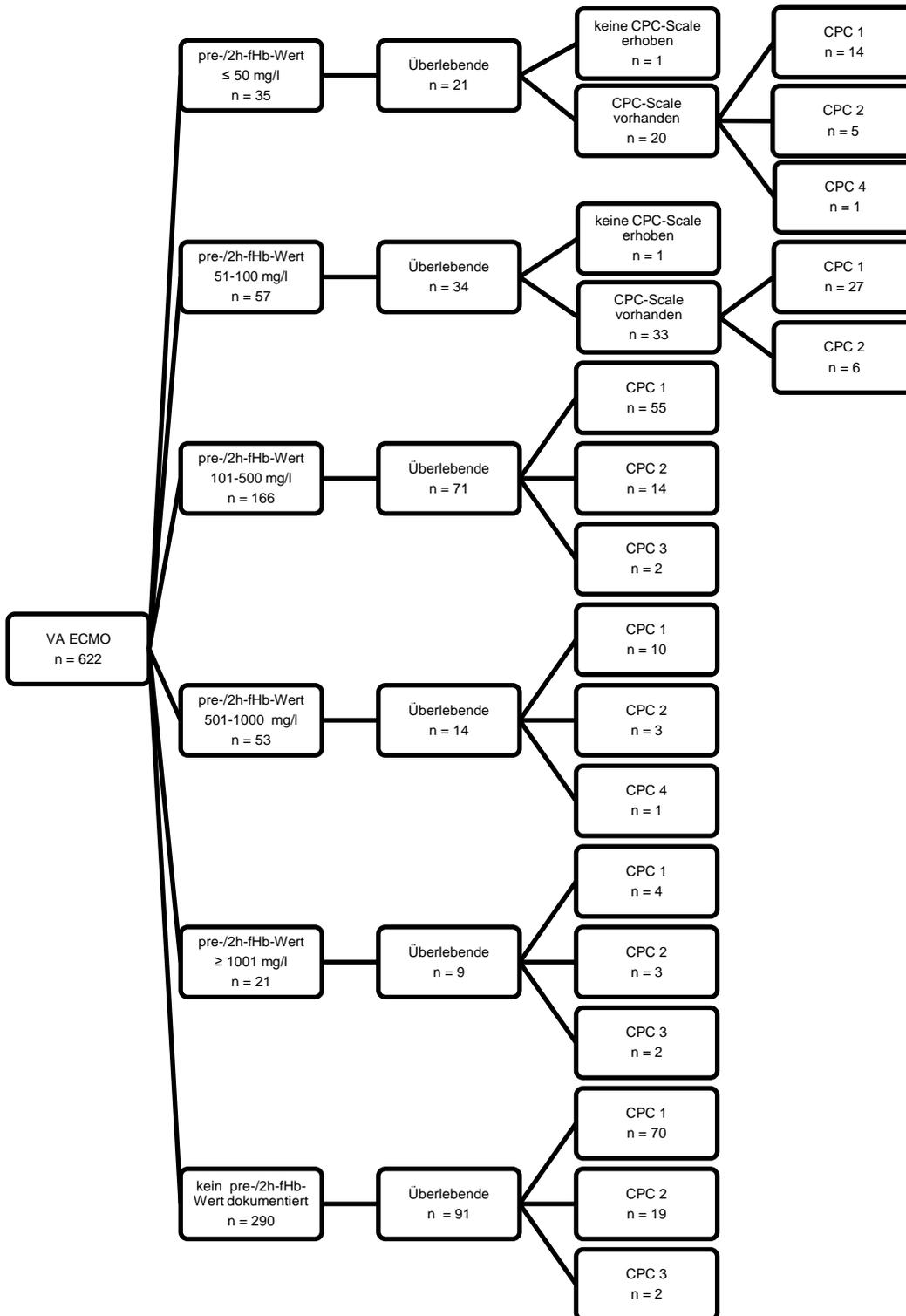
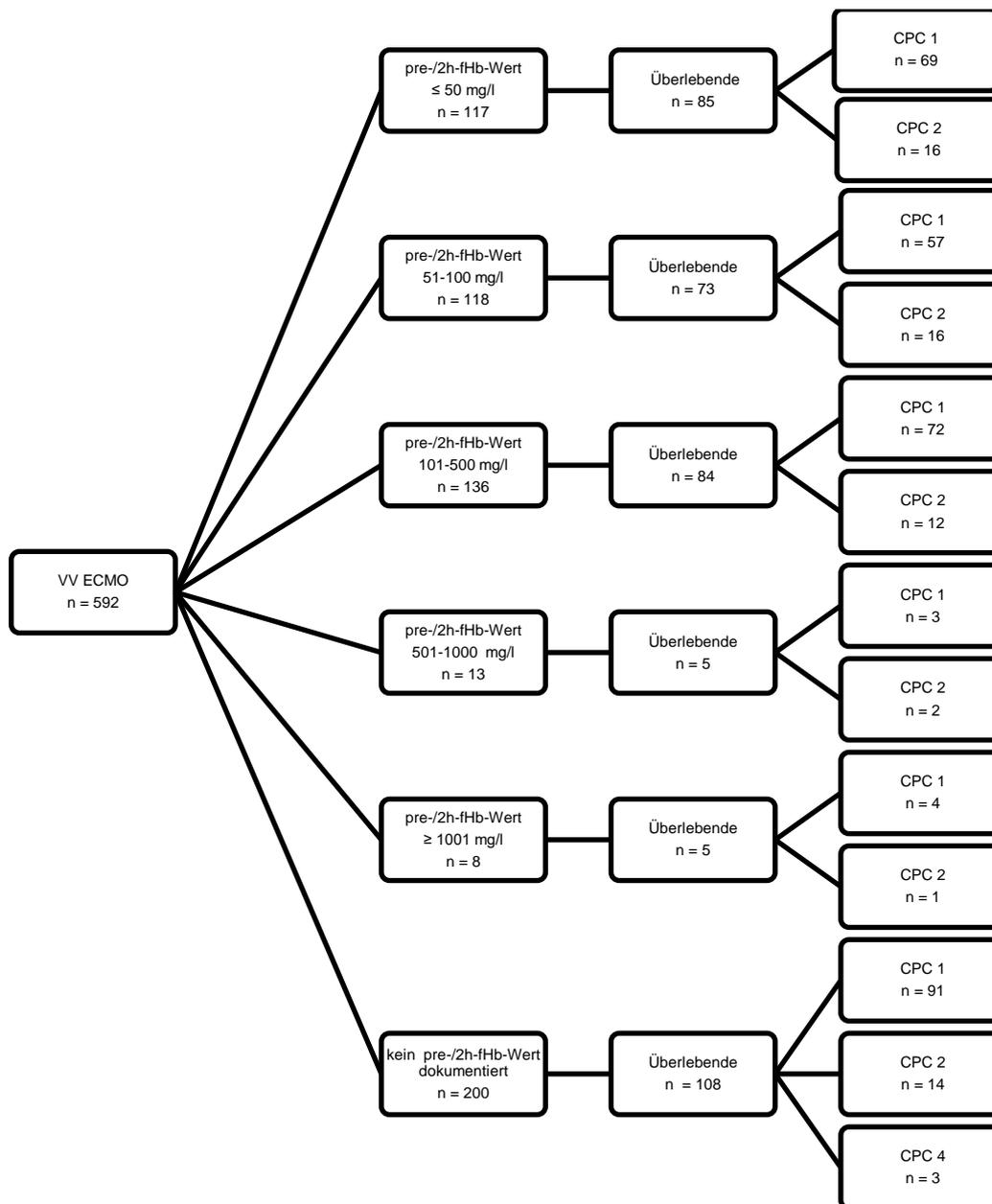


Abbildung 31: Beurteilung der Hirnfunktion bei Überlebenden nach einer VA ECMO-Behandlung anhand der CPC-Scale.

Eigene Darstellung. Der Schweregrad an Hirnschädigung war unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert.



**Abbildung 32: Beurteilung der Hirnfunktion bei Überlebenden nach einer VV ECMO-Behandlung anhand der CPC-Scale.**

Eigene Darstellung. Der Schweregrad an Hirnschädigung war unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert.

## 6.2 Publikation und Abstract

Im Zusammenhang mit dieser Dissertation erfolgte eine Publikation, welche am 27.01.2020 in PLoS ONE (Stand 2019: Impact Factor 2,740) veröffentlicht wurde. *Appelt H, Philipp A, Mueller T, Foltan M, Lubnow M, Lunz D, et al. (2020) Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Comparison of VA- versus VV ECMO. PLoS ONE 15(1): e0227793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793>.*

Des Weiteren wurde im Rahmen dieser Dissertation ein Abstract auf dem EuroELSO Kongress 2018 in Prag eingereicht, welches mit einem Young Investigator Award inklusive Präsentation ausgezeichnet wurde.

RESEARCH ARTICLE

## Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Comparison of VA- versus VV ECMO

Hannah Appelt<sup>1</sup>, Alois Philipp<sup>1</sup>, Thomas Mueller<sup>2</sup>, Maik Foltan<sup>1</sup>, Matthias Lubnow<sup>2</sup>, Dirk Lunz<sup>3</sup>, Florian Zeman<sup>4</sup>, Karla Lehle<sup>1\*</sup>

**1** Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany, **2** Department of Internal Medicine II, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany, **3** Department of Anesthesiology, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany, **4** Center for Clinical Studies, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

\* [Karla.Lehle@ukr.de](mailto:Karla.Lehle@ukr.de)



### Abstract

Venovenous (VV) and venoarterial (VA) extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) are effective support modalities to treat critically ill patients. ECMO-associated hemolysis remains a serious complication. The aim was to disclose similarities and differences in VA- and VV ECMO-associated hemolysis. This is a retrospective single-center analysis (January 2012 to September 2018) including 1,063 adult consecutive patients (VA, n = 606; VV, n = 457). Severe hemolysis (free plasma hemoglobin, fHb > 500 mg/l) during therapy occurred in 4% (VA) and 2% (VV) ( $p \leq 0.001$ ). VV ECMO showed significantly more hemolysis by pump head thrombosis (PHT) compared to VA ECMO (9% vs. 2%;  $p \leq 0.001$ ). Pre-treatments (ECPR, cardiac surgery) of patients who required VA ECMO caused high fHb pre levels which aggravates the proof of ECMO-induced hemolysis (median (interquartile range), VA: fHb pre: 225.0 (89.3–458.0); VV: fHb pre: 72.0 (42.0–138.0);  $p \leq 0.001$ ). The survival rate to discharge from hospital differed depending on ECMO type (40% (VA) vs. 63% (VV);  $p \leq 0.001$ ). Hemolysis was dominant in VA ECMO patients, mainly caused by different indications and not by the ECMO support itself. PHT was the most severe form of ECMO-induced hemolysis that occurs in both therapies with low frequency, but more commonly in VV ECMO due to prolonged support time.

### OPEN ACCESS

**Citation:** Appelt H, Philipp A, Mueller T, Foltan M, Lubnow M, Lunz D, et al. (2020) Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Comparison of VA- versus VV ECMO. PLoS ONE 15(1): e0227793. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793>

**Editor:** Andrea Ballotta, IRCCS Policlinico S. Donato, ITALY

**Received:** August 28, 2019

**Accepted:** December 29, 2019

**Published:** January 27, 2020

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793>

**Copyright:** © 2020 Appelt et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement:** All relevant data are within the manuscript and its Supporting Information files.

### Introduction

Technical-induced hemolysis remains a common and critical complication during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) contributing to a variety of adverse events, and consequently affecting patient survival and quality of life. Reported incidence was between 5 and 18% [1–9]. Hemolysis is a mechanical damage of red blood cells (RBCs) induced by excessive high shear stress, like blood pumps, cannulas, which is manifested by hemoglobin released from ruptured, overstretched, overheated or prematurely aged RBCs. Free plasma hemoglobin (fHb) is cytotoxic resulting in tissue hypoxia and cell death [4]. fHb scavenges nitric oxide,

**Funding:** The authors received no specific funding for this work.

**Competing interests:** The authors have declared that no competing interests exist.

leading to inappropriate vasoconstriction, endothelial dysfunction and platelet aggregation [5]. Consequently, severe complications such as renal dysfunction or multiple organ failure may emerge [1,8,10]. Therefore, prompt identification of technical-induced hemolysis is essential.

Comparative studies on hemolysis during adult venoarterial (VA) and venovenous (VV) ECMO are scarce. Mostly, patients treated with VA- and/or VV ECMO were included in studies for a large cohort analysis [9]. This is to our knowledge the first study that describes the differences and similarities of VA- and VV ECMO in relation to hemolysis. The prevalence of hemolysis and various factors that may lead to an increased fHb value were analyzed. fHb was used as a sensitive marker for hemolysis [1,11,12].

## Methods

### Study design

This is a retrospective single-center analysis on prospectively collected data (Regensburg ECMO Registry, medical records collected from January 2012 to September 2018) from consecutive patients that were treated with VA ECMO (n = 606) and VV ECMO (n = 457). The Ethics Committee of the University Regensburg approved the study protocol (vote #17-568-104). The need for informed consent was waived by the Ethics Committee, as all devices are approved for clinical use, no personalized data (fully anonymization) and only routine laboratory parameters were used.

### Study population

ECMO management, indications and limitations have been described previously [1,13,14]. Our ECMO center mainly used four different ECMO systems. Table 1 listed all systems that were used first for therapy. Patients younger than 18 years were excluded.

### Data collection and analysis

Data of this study were acquired from the Regensburg ECMO database, in which prospective physical and laboratory parameters, ECMO management data and outcome of ECMO patients are collected. Plasma free hemoglobin (fHb) levels were used as a marker for hemolysis [1,11,12]. The quantitative measurements of the fHb values from the patient's blood were performed with a Dimension Vista<sup>®</sup> 1500 Clinical Chemical Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Eschborn, Germany). In order to avoid errors, a new measurement was

**Table 1. Distribution of the different ECMO systems.**

System	Pump	Oxygenator	VA ECMO [n; %]	VV ECMO [n; %]
			606	457
Cardiohelp HLS	Cardiohelp	Cardiohelp 5.0 / 7.0	347; 57	136; 30
PLS	Rotaflo	Quadrox D	96; 16	74; 16
DP3 system	DP3	Hilite LT 7000	54; 9	135; 30
Life-Box	Revolution	ECC.O 5	75; 12	92; 20
Others	Rotaflo	MECC Quadrox Softline	34; 6	5; 1.1
	HemoLung	HemoLung	0; 0	3; 0.7
	DP3	iLA active	0; 0	12; 2.6

Cardiohelp HLS, PLS and MECC: Getinge / Maquet GmbH, Rastatt, Germany; DP3 system and iLA-active: Fresenius / Xenios AG, Heilbronn, Germany; Life-Box: Sorin Group / Liva Nova, Milan, Italy; HemoLung: ALung Technologies, Pittsburgh, USA.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t001>

performed for conspicuously high values or from a doubling of the values within one day. fHb values > 500 mg/l were evaluated as clinically conspicuous and critical. fHb values before ECMO implantation (fHb pre) were of special interest. The concentrations were recorded daily until end of therapy. High fHb pre levels were used to identify subgroups of patients with a preexisting disease or intervention (such as cardiopulmonary resuscitation, CPR). fHb levels on the 1<sup>st</sup> day on ECMO were used to identify the effect of ECMO and ECMO circuit compounds (such as blood pump or cannulation) on the development of hemolysis. A total of 8,617 fHb values (from the time before ECMO support until its end) were included in the analysis. In addition, lactate dehydrogenase (LDH), bilirubin, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and platelets were analyzed as laboratory parameters.

### Statistics

Statistical analysis was done using SigmaStat 3.5 (SYSTAT Software, San Jose, CA, USA). The used data sets are located in a supplementary file (dataset.xlsx). Continuous variables were shown as median (interquartile range, IQR), categorical variables were expressed as number (percentage). To compare e.g. the fHb values before and after ECMO initiation or during ECMO treatment, the paired values were checked for normal distribution using the Shapiro-Wilk test. If data were not normally distributed, the Wilcoxon non-parametric sign rank test was used. If analyses of unpaired values were necessary, statistical correlations were determined using the Mann-Whitney-U test. The Chi-square test was used if nominal distributed parameters were to be tested for correlation. The Z-test was used to compare proportions. P-value  $\leq 0.05$  was considered the threshold of statistical significance.

## Results

### Study population

While the majority of VA ECMOs used the Cardiohelp HLS system (57%), VV ECMO used both Cardiohelp HLS and DP3 system (each, 30%) equally (Table 1). The indications for the use of VA- or VV ECMO are different. This led to differences in patient characteristics and initial laboratory values (Table 2). Patients of both groups did not differ in gender, SOFA score, IL-6 and platelets. In addition, there was no difference in initial norepinephrine doses and the proportion of patients with acute renal failure (ARF), defined as the need for renal replacement therapy.

However, VA ECMO patients were older in age with a lower BMI and higher initial levels for fHb and LDH. In contrast, inflammatory data (CRP, TNF- $\alpha$ ) and Bilirubin, a product of hemoglobin degradation and indicator for liver function, were significantly elevated in patients before VV ECMO implantation. Furthermore, the patients who required VA ECMO showed significantly higher aPTTs compared to patients with VV ECMO (Table 2). Indications for VA ECMO were ECPR (48%), cardiogenic shock (CS) (42%) and no weaning from cardio-pulmonary bypass (NWCPB) (10%). The main indication for VV ECMO was pulmonary acute lung failure (ALF) (71%). As expected from a former study [11] the requirement of CPR before ECMO caused hemolysis. Table 2 shows similar results for patients with ECPR and NWCPB. Patients with CS showed significantly lower fHb pre levels compared to ECPR and NWCPB ( $p \leq 0.001$ ). Furthermore, patients with extrapulmonary ALF who required VV ECMO presented significantly elevated levels for fHb pre compared to patients with pulmonary ALF ( $p = 0.002$ ).

Table 2. Patient characteristics and preoperative laboratory data.

	VA ECMO	VV ECMO	p-value
Patients [n]	606	457	-
Females [n; %]	170; 28	141; 31	p = 0.092
Age [years]	60.4 (51.3–68.4)	54.8 (44.1–63.7)	p < 0.001
SOFA Score	12.0 (9.0–14.0)	12.0 (9.0–15.0)	p = 0.815
BMI [kg * m <sup>-2</sup> ]	26.7 (24.2–30.1)	27.7 (24.2–33.1)	p < 0.001
ARF [n; %]	102; 17	96; 21	p = 0.099
NE [µg/kg/min]	0.30 (0.14–0.64)	0.31 (0.13–0.60)	p = 0.950
aPTT [sec]	53 (37–103)	42 (35–53)	p < 0.001
FHb pre [mg/l]	225 (89–458)	72 (42–138)	p < 0.001
LDH pre [U/l]	483.0 (281.0–860.0)	397.5 (265.5–637.8)	p < 0.001
Bilirubin pre [mg/dl]	0.7 (0.4–1.3)	0.8 (0.5–1.9)	p < 0.001
CRP pre [mg/l]	17.5 (4.0–80.3)	140.0 (42.5–250.0)	p < 0.001
TNF-α pre [pg/ml]	15.0 (10.0–23.0)	24.5 (14.0–47.0)	p < 0.001
IL-6 pre [pg/ml]	409.0 (149.0–1520.0)	464.0 (100.5–4620.0)	p = 0.433
Platelets pre [1/nl]	176.0 (123.0–240.5)	175.0 (109.0–253.0)	p = 0.823
ECMO indication:			
ECPR [n; %]	293; 48	-	-
fHb pre [mg/l]	289 (141–552)		
CS [n; %]	254; 42	-	-
fHb pre [mg/l]	129 (61–286) <sup>a</sup>		
NWCPB [n; %]	59; 10	-	-
fHb pre [mg/l]	282 (113–602)		
Pulm. ALF [n; %]	-	327; 71	-
fHb pre [mg/l]		65 (40–119)	
Extrapulm. ALF [n; %]	-	131; 29	-
fHb pre [mg/l]		100 (50–189) <sup>b</sup>	

Data are shown as median (interquartile range); except for patient number, female gender, and ECMO indication (n; %). ALF, acute lung failure; BMI, Body mass index; ARF, acute renal failure; NE, Norepinephrine; aPTT, activated partial thromboplastin time; CRP, C-reactive protein; CS, cardiogenic shock; ECPR, extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; fHb: free plasma hemoglobin; IL-6, interleukin-6; LDH, lactate dehydrogenase; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; TNF-α, tumor necrosis factor; NWCPB, no weaning from cardio-pulmonary bypass; ALF, acute lung failure. Pulmonary ALF: bacterial, viral, fungal, aspiration pneumonia, ALF not post trauma, other pathologies (e.g. pulmonary fibrosis, near drowning). Extrapulmonary ALF: ALF post trauma, surgery, chemotherapy.

<sup>a</sup>, fHb pre from CS was significantly lower compared to ECPR and NWCPB, p < 0.001;

<sup>b</sup>, fHb pre from extrapulmonary ALF was significantly higher than from pulmonary ALF, p = 0.002.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t002>

### Impact of cannulation on the development of hemolysis

Small cannulas and high ECMO blood flow may induce hemolysis [15]. VA- and VV ECMO used different initial cannulation strategies (Table 3).

While VV ECMO only used a minimally invasive method (peripheral percutaneous cannulation), 16% of VA ECMO patients additionally required central and peripheral surgical cannulation. Double lumen cannulas (DLCs) were used only for VV ECMO (22%).

FHb on the 1<sup>st</sup> day on ECMO was used to verify hemolysis induction due to different cannulation strategies. Neither central, nor peripheral surgical or peripheral percutaneous cannulation of VA ECMO patients affected fHb levels (Table 3, p = 0.973). In addition, usage of

Table 3. Cannulation strategies and effect on hemolysis.

	VA ECMO	VV ECMO	p-value
Patients [n]	606	457	-
Cannulation technique			
central [n; %]	57; 9	-	-
fHb 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	89 (46–309)		
peripheral surgical [n; %]	38; 6	-	-
fHb 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	93 (44–213)		
peripheral percutaneous [n; %]	511; 84	457; 100	
fHb 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	81 (51–163)	72 (42–138)	0.973
Cannula type			
SLC [n; %]	606; 100	357; 78	
fHb, 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	82 (49–172)	58 (40–102)	p<0.001
DLC [n; %]	-	100; 22	-
fHb, 1 <sup>st</sup> day [mg/l]		67 (40–107)	

Data are median (interquartile range). fHb, free plasma hemoglobin; DLC, double lumen cannula; SLC, single lumen cannula.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t003>

DLCs during VV ECMO did not induce hemolysis compared to single lumen cannulas (SLCs, p = 0.358).

Small-sized inflow cannulas (17 Fr) at a blood flow of  $\leq 2.5$  l/min (low flow) and  $> 3.0$  l/min (high flow) did not induce hemolysis during VV ECMO [16]. Respective data for VA ECMO failed so far. VA ECMO patients were mainly supported with 15 Fr (50%) and 17 Fr (32%) cannulas. Despite differences in the inner diameter of these SLCs (15 Fr, 4.29 mm; 17 Fr, 4.85 mm) and a higher blood flow requirement for the 17 Fr SLCs (resulting in a significantly lower flow velocity), the fHb levels on the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> day on ECMO were comparable between both cannula types (Table 4). The downregulation of the blood flow from 1<sup>st</sup> to 2<sup>nd</sup> day was accompanied by a significant decrease in fHb levels. The support time was comparable for the different SLCs.

Table 4. Effect of 15 Fr and 17 Fr inflow cannula (VA ECMO) on hemolysis.

	15 Fr	17 Fr	p-value
Patients [n; %]	306; 50	194; 32	-
fHb, 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	78 (50–143)	85 (51–209)	p = 0.142
fHb, 2 <sup>nd</sup> day [mg/l]	63 (43–97)	59 (43–125)	p = 0.715
p-value, 1 <sup>st</sup> vs. 2 <sup>nd</sup> day	p = 0.002	p<0.001	
BF, 1 <sup>st</sup> day [l/min]	2.9 (2.3–3.3)	3.3 (2.8–3.9)	p<0.001
BF, 2 <sup>nd</sup> day [l/min]	2.7 (2.2–3.3)	3.1 (2.5–3.7)	p = 0.002
p-value, 1 <sup>st</sup> vs. 2 <sup>nd</sup> day	p<0.001	p<0.001	
FV, 1 <sup>st</sup> day [cm/s]	20.1 (15.9–22.8)	17.8 (15.1–21.1)	p<0.001
FV, 2 <sup>nd</sup> day [cm/s]	18.7 (15.2–22.8)	16.8 (13.5–20.0)	p<0.001
p-value, 1 <sup>st</sup> vs. 2 <sup>nd</sup> day	p<0.001	<0.001	
ECMO time [days]	3.0 (2.0–6.0)	3.0 (1.8–6.0)	p = 0.932

Data are median (interquartile range) of all patients with 15 Fr and 17 Fr cannulas. fHb, free plasma hemoglobin; Fr, French; BF, blood flow; FV, flow velocity. FV was calculated by dividing blood flow (Q, cm<sup>3</sup>/s) through the cross-sectional area of the cannula (A, cm<sup>2</sup>), FV = Q/A (cm/s)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t004>

Including only patients with fHb pre  $\leq 100$  mg/l and without PHT (Fig 1), there was also no effect of cannula size on the induction of hemolysis (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> day, Fig 1A). As expected (see above), 17 Fr cannulas enabled significantly higher blood flow compared to 15 Fr cannulas (independent of the day on ECMO, Fig 1B). However, coding for high ( $\geq 3.0$  l/min) and low ( $\leq 2.5$  l/min) blood flow requirements resulted in a significant hemolysis for 15 Fr cannulas at high blood flow compared to 17 Fr cannulas (Fig 1C). Furthermore, at high blood flow, the fHb levels of 15 Fr cannulas were significantly lower compared to 17 Fr cannulas ( $p = 0.027$ ).

Furthermore, ECPR patients that presented high fHb pre levels (S1 Table) were of special interest regarding cannula effects. Within one day on ECMO, high fHb pre levels decreased significantly independent of cannula size (15 Fr, decrease of 34%,  $p \leq 0.001$ ; 17 Fr, decrease of 22%,  $p = 0.003$ ). However, there was no difference of fHb levels on the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> day on ECMO comparing 15 Fr and 17 Fr cannulas ( $p = 0.853$  and  $p = 0.729$ , respectively). The differences in blood flow, flow velocity and ECMO time described in Table 4 also apply to this group of patients.

### Distribution of pump systems in the investigated patient population

The effect of blood pumps, in particular centrifugal pumps, on hemolysis is debatable [17,18]. As shown in Table 5, VA ECMO patients were more frequently supplied with Cardiohelp pumps (Cardiohelp HLS system), while VV ECMO patients used more DP3 pumps.

Nevertheless, independent of ECMO type, the single pump type had no impact on the development of hemolysis (VA: 1<sup>st</sup> day,  $p = 0.077$ ; VV: 1<sup>st</sup> day,  $p = 0.072$ ). Indeed, VA ECMO patients presented significantly higher levels of fHb pre and on 1<sup>st</sup> day compared to VV ECMO patients. However, none of the used pumps induced hemolysis. Instead, the concentrations decreased significantly within one day on VA ECMO (Table 5). VV ECMO showed a similar trend, but the decrease was less pronounced (Table 5).

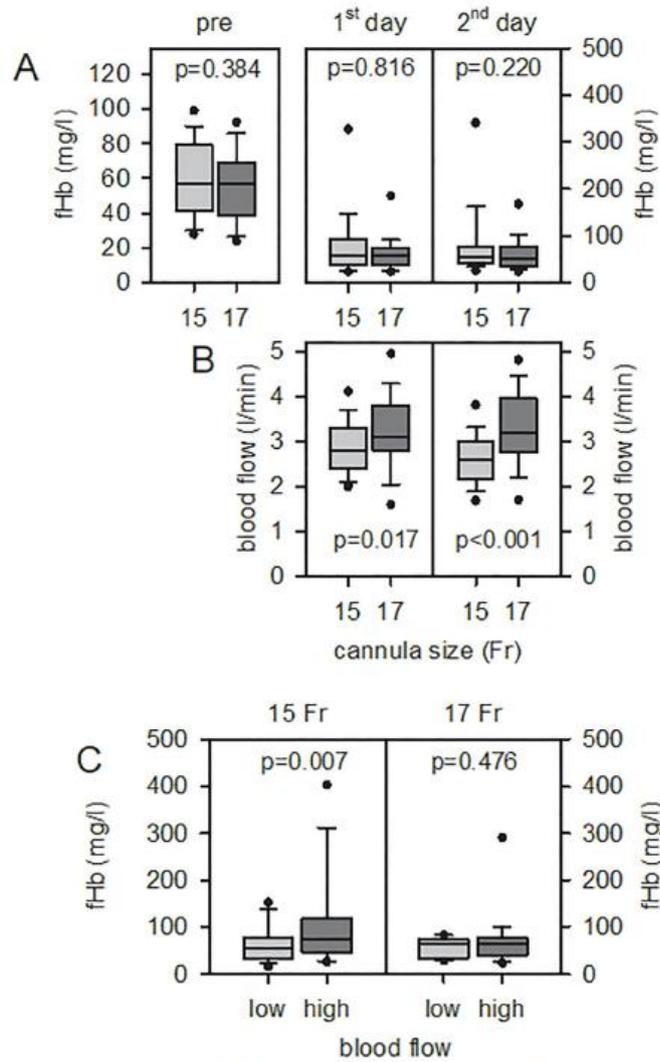
### Hemolysis and pump head thrombosis

Hemolysis is a critical complication during ECMO therapy [1,3,5]. At our ECMO center, the levels of fHb were determined routinely every day. The frequency of complete measurements was 95% and 97% for VA- and VV ECMO, respectively (Table 6).

The cumulative ECMO time as well as the median ECMO time per patient was longer for VV ECMO. Fig 2 illustrates all measured fHb levels from each patient during its ECMO support.

In particular, the amount of critical fHb values ( $> 500$  mg/l) was significantly lower for VV ECMO (VA, 4%; VV, 2%,  $p \leq 0.001$ ). In addition, the proportion of patients with at least one critical fHb value was higher for VA ECMO (VA, 12%; VV, 10%;  $p \leq 0.001$ ). Furthermore, the occurrence of severe hemolysis—in particular of PHT—was significantly more frequent in VV ECMO patients (VA, 2%; VV, 9%,  $p \leq 0.001$ ). Time to onset of PHT was prolonged for VV ECMO patients. Pump head thrombosis is an acute emergency event and is defined as a rapid and substantial increase in fHb ( $> 300$  mg/l) accompanied mostly by a decrease in platelets and an abnormal noise/vibration of pump head. The pump head has to be changed. The levels of fHb decreased and platelets normalized after immediate change of the circuit [1]. In addition, the removed pump head presented visible clots.

There was no prevalence for the appearance of a PHT regarding the different pump systems (S2 Table). There was no difference in distribution of pumps with PHT for the ECMO types ( $p = 0.914$ ). However, the incidence of a PHT was significantly elevated for Cardiohelp during VV ECMO (VA, 7/347, 2% vs. VV, 14/136, 10%,  $p \leq 0.001$ ). In contrast, the incidence of PHT was not different for the other pump systems comparing VA and VV data (Rotaflo, 1/96 vs.



**Fig 1. Effect of cannula size and blood flow on hemolysis induction regarding VA ECMO patients with fHb pre  $\leq$  100 mg/l (without pump head thrombosis).** 15 Fr n = 86, 17 Fr n = 36. (A) Cannula size (Fr, French) had no effect on fHb levels on 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> day on ECMO. (B) 17 Fr cannulas required a significantly higher blood flow compared to 15 Fr cannulas. (C) High blood flow ( $\geq$  3 l/min) within 15 Fr cannulas induced significantly higher fHb levels compared to low blood flow ( $\leq$  2.5 l/min). The median is shown as a black line in the box. The 25% or 75% quantile represents the lower or upper limit of the box. The smallest and largest observation is shown as whiskers, extreme values as circles.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.g001>

Table 5. Effect of pump type during VA- and VV ECMO on hemolysis.

System	Cardiohelp HLS	PLS	DP3 system	Life-Box	Others
Pump	Cardiohelp	Rotaflo	DP3	Revolution	Others
VA ECMO					
n; %	347; 57	96; 16	54; 9	75; 12	34; 6
fHb pre [mg/l]	227 (100–450)	233 (101–583)	129 (67–276)	246 (79–412)	275 (84–596)
fHb, 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	74 (46–154)	80 (49–243)	93 (48–167)	101 (56–264)	107 (57–292)
p-values (pre vs. 1 <sup>st</sup> day)	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.017	p = 0.071	p = 0.003
VV ECMO					
n; %	136; 30	74; 16	135; 29	92; 20	20; 5
fHb pre [mg/l]	85 (46–145)	55 (36–145)	69 (45–135)	65 (37–133)	73 (49–125)
fHb, 1 <sup>st</sup> day [mg/l]	64 (44–109)	56 (37–99)	62 (39–110)	53 (35–76)	51 (32–98)
p-values (pre vs. 1 <sup>st</sup> day)	p = 0.003	p = 0.034	p = 0.020	p = 0.002	p = 0.225
p-values (VA vs. VV)					
pump	p < 0.001	p = 0.833	p = 0.006	p = 0.239	p = 0.647
fHb pre	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.002	p < 0.001	p = 0.005
fHb, 1 <sup>st</sup> day	p = 0.092	p < 0.001	p = 0.027	p < 0.001	p = 0.032

Data are median (interquartile range); except for patient number. Cardiohelp and Rotaflo: Getinge / Maquet GmbH, Rastatt, Germany; DP3: Fresenius / Xenios AG, Heilbronn, Germany; Revolution: Sorin Group / Liva Nova, Milan, Italy. Others: Various pumps (e.g. HemoLung: ALung Technologies, Pittsburgh, USA). Statistics compared respective data from VA- and VV ECMO.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t005>

4/74 vs. p = 0.226; DP3, 2/54 vs. 8/135, p = 0.797; Revolution, 4/75 vs. 13/92, p = 0.107; others, 1/34 vs. 2/20, p = 0.548).

### Blood products, ARF and outcome

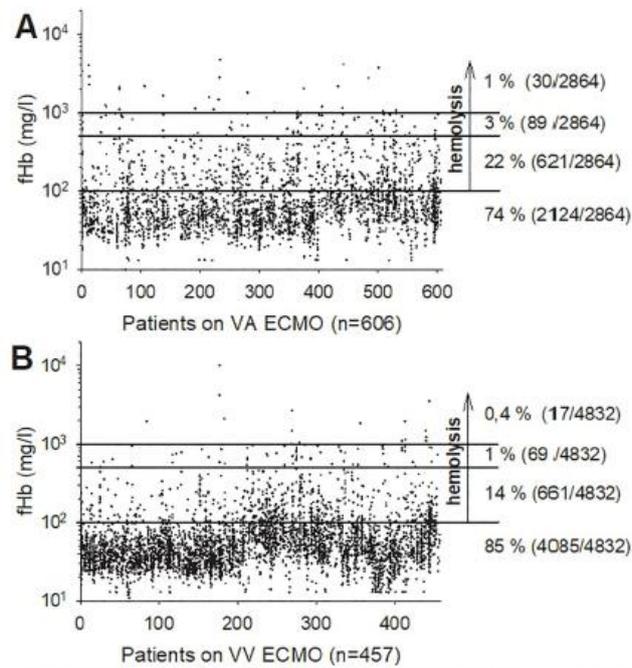
During ECMO support, the consumption of blood products (RBC, FFP, PC) was significantly higher for VA ECMO support (Table 7). However, the proportion of patients that required RBC transfusion was not different between VA and VV ECMO therapy (VA, n = 422, 70%; VV: n = 305, 67%; p = 0.348). The incidence of acute renal failure was comparable between VA and VV ECMO (26% and 21%, respectively). Survival to hospital discharge was 40% vs. 63% (p < 0.001) for patients treated with VA- and VV ECMO, respectively (Table 7).

Table 6. Frequency of hemolysis and pump head thrombosis.

1 <sup>st</sup> day-end	VA ECMO	VV ECMO	p-value
Patients [n]	606	457	-
Cumulative ECMO time [days]	3010	4969	-
Cumulative fHb values [n]	2864	4832	-
Frequency [%]	95	97	-
ECMO time per patient [days; median (IQR)]	4 (2–7)	8 (6–14)	p < 0.001
fHb values per patient [n; median (IQR)]	3 (1–6)	8 (5–13)	p < 0.001
fHb values > 500 mg/l [n; %]	119; 4	86; 2	p < 0.001
Patients with fHb > 500 mg/l [n; %]	72; 12	47; 10	p < 0.001
PHT [n; %]	15; 2	41; 9	p < 0.001
Time of PHT [days; median (IQR)]	5.0 (3.0–6.5)	9.0 (7.0–13.0)	p < 0.001

fHb: free plasma hemoglobin; IQR: interquartile range; PHT: pump head thrombosis.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t006>



**Fig 2.** All fHb measurements from 1st day till end of VA- or VV ECMO support (A: VA n = 606, B: VV n = 457). The lines divide the graph into values  $\leq 100$  mg/l ( $10^2$ ), 101–500 mg/l, 501–1000 mg/l and  $> 1,000$  mg/l ( $10^3$ ) which indicates a rising degree of hemolysis. The arrow shows all fHb above 100 mg/l that are suspected of hemolysis: 26% (VA) vs. 15% (VV). Of particular importance were fHb values above 500 mg/l as critical hemolysis markers [29]: 1% (VA) vs. 0.4% (VV).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.g002>

**Table 7.** Transfusion, acute renal failure and outcome.

	VA ECMO	VV ECMO	p-value
	606	457	-
RBC/days ECMO	0.66 (0.00–1.77)	0.26 (0.00–0.67)	$p \leq 0.001$
FFP/days ECMO	0.00 (0.00–1.00)	0.00 (0.00–0.00)	$p \leq 0.001$
PC/days ECMO	0.00 (0.00–0.27)	0.00 (0.00–0.00)	$p \leq 0.001$
ARF during ECMO [n; %]	159; 26	97; 21	$p = 0.069$
Survival to hospital discharge [n; %]	241; 40	288; 63	$p \leq 0.001$

Data are median (interquartile range) except for acute renal failure (ARF) on ECMO and survival rate. RBC, red blood cells; FFP, fresh frozen plasma (1 FFP contains 230 ml plasma); PC, platelet concentrate (1 PC contains 250 ml and  $2-4 \times 10^{11}$  platelets).

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227793.t007>

### Discussion

This study presents differences and similarities of hemolysis on a large cohort of adult patient supported with VA- and VV ECMO. Patients with ECPR and NWCPB requiring VA ECMO

support showed highest levels of fHb even before ECMO implantation. Nevertheless, neither cannula nor pump type induced hemolysis during VA- and VV ECMO support. However, the frequency of high fHb values was significantly higher in the cohort of VA ECMO compared to VV ECMO patients. In addition, the incidence of PHT was significantly higher for VV ECMO compared to VA ECMO support.

The indication for VA- or VV ECMO depended on the supported organ: either cardiac and/or respiratory support. Therefore, the patient populations of both ECMO types differ due to their underlying diseases. Nevertheless, in many studies both patient collectives were always mixed, as the patient numbers at the individual centers were limited [9]. In the present study, both patient groups showed comparable SOFA scores, but VA ECMO patients were older and presented higher levels of fHb and LDH. The latter is a clear sign of cell destruction according to their indication. In contrast, increased levels of inflammatory parameters in septic patients with VV ECMO did not result in increased hemolysis [19]. The introduced high levels of fHb pre mainly came from ECPR and NWCPR procedures. In a former study, it was shown that CPR with chest compression caused hemolysis [11]. Furthermore, extensive surgery such as cardiac surgery with a pronounced need for RBC transfusions induces elevated fHb levels [20,21]. However, transfusion requirements before ECMO were not included in the ECMO database. In addition, metabolic disorders [22], hypoxia [23] due to cardiac arrest, various diseases [4], bleedings [20] and other large surgical interventions may increase RBC transfusions with increased levels of fHb.

High fHb pre levels complicated investigations of the primary impact of ECMO on red blood cell destruction. Therefore, former studies only used cases with fHb pre levels  $\leq 100$  mg/l to demonstrate that neither VA- nor VV ECMO aggravated hemolysis [11,16]. Regarding all patients—in particular, patients with high initial hemolysis—the implantation of an ECMO system resulted in a significant decrease in fHb levels. This effect was particularly noticeable in VA ECMO patients independent of cannulation strategy and pump type. ECMO-induced hemolysis apparently plays a significant role only in 15 Fr cannulas under high blood flow ( $\geq 3$  l/min). About 50% of VA ECMO patients got a 15 Fr cannula. The size of the cannula depended on the requirement of anticipated tissue oxygenation and the degree of cardiac support provided [24]. An unexpectedly elevated demand required higher flow rates. The subsequent installation of a larger cannula is avoided because of the high risk for the patient (e.g. bleeding, infection). Obviously, extracorporeal support of circulation with restoration of tissue supply normalized RBC damage [11]. Cardiac arrest and cardiogenic shock impaired organ perfusion (e.g. stasis in spleen or liver). Obviously, a successful and rapid restoration of adequate cardiac output will eliminate locally harmful/toxic concentration of fHb in tissue or increase its degradation.

Nevertheless, hemolysis remains a critical complication during ECMO support. In literature, the frequency of hemolysis ranged between 5 and 18% [1–9]. At our ECMO center, severe hemolysis with fHb levels  $> 500$  mg/l dominated in VA ECMO patients. The proportion of abnormal high fHb levels on ECMO was significantly higher for VA- (4%) compared to VV ECMO treatment (2%). In addition, the proportion of patients that presented high fHb values during ECMO was significantly higher for VA ECMO. These patients required significantly higher amounts of blood products (by a factor of 2.5 more RBCs) and tended to a higher proportion of ARF during ECMO. Another retrospective study from [25] demonstrated that RBC transfusion during ECMO was associated with severe complications (thromboembolic complications, sepsis, hemolysis) and ARF. Red cell damage during storage and the potential harmful consequences after transfusion are discussed in literature—in particular in massive transfusion scenarios [26].

However, only 13% of the high fHb levels were explainable by a life-threatening PHT. A PHT is always an acute event and requires a prompt circuit change with all the associated

complications and risks (such as bleedings, infections). However, within one day, fHb levels normalized. Interestingly, the incidence of a PHT was significantly higher for VV ECMO patients (9% vs. 2%). Furthermore, the time to PHT was by a factor of two significantly longer for VV ECMO. The differences described above may be due to the extended ECMO time. A prolonged use of cannulas in situ may lead to increased risk of clot formation on the cannula tip that can detach and aspirate in the pump head. In addition, increased inflammation within VV ECMO patients was also associated with hypercoagulability that may affect the incidence of PHT [27]. Furthermore, anticoagulation regimen was different between VA and VV ECMO (aPTT target values: VA: 50–60 sec; VV: 45–50 sec). In particular, cardiothoracic patients with worsened ventricular function and intracardiac stasis required higher anticoagulation to prevent a hypercoagulable state and the development of thrombosis. Finally, reasons for the different incidences of PHT cannot be clarified.

Another point of view is the pump-type specific induction of hemolysis [12,17,18,28,29]. Even the new generation of centrifugal pumps showed large differences in blood cell damage [29]. In the present study, there was no prevalence for appearance of a PHT regarding the different pump systems. However, the most used system (Cardiohelp HLS) showed a significantly higher proportion of PHT during VV ECMO support compared to VA ECMO (10% vs. 2%) if one compares the Cardiohelp HLS fraction with PHT with the total number of Cardiohelp HLS within the corresponding collective. Again, longer support time of VV ECMO as well as different states of coagulation may induce hemolysis. However, all other systems showed no difference in induction of hemolysis comparing the different ECMO types.

There was no difference in risk of hemolysis concerning the type of cannulation for either VA- or VV ECMO. On VV ECMO it has already been described that an increase in blood flow may cause mild hemolysis, but even at 3.0–4.5 l/min three-quarters of the fHb values were below 100 mg/l [1,12,16]. A slightly increased hemolysis with higher flow velocity in the cannula of VV ECMO was shown in the literature [12]. Our data confirmed this for VA ECMO when comparing low ( $\leq 2.5$  l/min) vs. high blood flow ( $\geq 3.0$  l/min) in patients with fHb pre  $\leq 100$  mg/l without PHT. Small-sized 15 Fr cannulas and high blood flow ( $\geq 3.0$  l/min) showed higher fHb values compared to 17 Fr cannulas. By matching cannula size and blood flow, the risk of ECMO-induced hemolysis can be controlled [12,30].

Although our ECMO center strives for an optimized ECMO management, significantly less VA ECMO patients survived than on VV ECMO (40% vs. 63%;  $p \leq 0.001$ ). Other ECMO centers presented similar survival rates [31,32]. However, the indications for both ECMO types were different.

### Limitations

This study has several limitations. It is a monocentric, retrospective study. Therefore, the reasons for high fHb levels could only be deduced retrospectively from available data. An accurate documentation therefor was decisive. Hemolysis was defined only by determining fHb value; possible sampling errors or transport damage had to be considered (a double determination of the fHb value for conspicuous values served to limit them). Furthermore, it had to be considered that intravascular hemolysis and high fHb values were late markers for blood destruction [12] and can arise for multifactorial reasons.

### Conclusions

VA and VV ECMO patients have many similarities, but more differences. VA ECMO patients presented higher fHb values before ECMO and throughout the ECMO support. VV ECMO, on the other hand, has frequently shown PHTs with increased incidence in Cardiohelp pumps.

The use of different pumps showed no increased risk of hemolysis, independent of ECMO type. Cannulation did not induce hemolysis. The fHb values decreased after ECMO initiation in VA- and VV ECMO.

### Supporting information

**S1 Table. Effect of 15 Fr and 17 Fr inflow cannula during VA ECMO with ECPR on hemolysis.**

(DOCX)

**S2 Table. Effect of the pump type on the frequency of a PHT.**

(DOCX)

**S1 Dataset.**

(XLSX)

### Acknowledgments

We would like to thank all the people who have contributed to the creation and continuous improvement of the database and, of course, the perfusionists and all staff members of the intensive care units of the University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany, for their excellent work with these critically ill patients.

### Author Contributions

**Conceptualization:** Alois Philipp, Thomas Mueller, Maik Foltan, Karla Lehle.

**Data curation:** Alois Philipp, Maik Foltan, Matthias Lubnow, Dirk Lunz.

**Formal analysis:** Hannah Appelt, Florian Zeman.

**Investigation:** Thomas Mueller, Matthias Lubnow.

**Methodology:** Hannah Appelt, Alois Philipp, Maik Foltan, Matthias Lubnow, Florian Zeman, Karla Lehle.

**Project administration:** Alois Philipp, Thomas Mueller, Dirk Lunz.

**Resources:** Thomas Mueller.

**Supervision:** Thomas Mueller, Karla Lehle.

**Validation:** Alois Philipp.

**Visualization:** Hannah Appelt, Dirk Lunz.

**Writing – original draft:** Hannah Appelt, Thomas Mueller.

**Writing – review & editing:** Maik Foltan, Matthias Lubnow, Florian Zeman, Karla Lehle.

### References

1. Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Bull Enger T, Lunz D, Bein T, et al. Technical complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange—retrospective analysis of 265 cases. *PLoS one* 2014; 9 (12): 4112316.
2. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfusion medicine reviews* 2015; 29 (2): 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.12.001> PMID: 25595476

3. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care and Resuscitation* 2013; 15 (3): 172–178. PMID: [23944202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23944202/)
4. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293 (13): 1653–1662. <https://doi.org/10.1001/jama.293.13.1653> PMID: [15811985](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15811985/)
5. Schaar DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited. Exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 2013; 121 (8): 1276–1284. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-11-451229> PMID: [23264591](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23264591/)
6. Betrus C, Remenapp R, Charpie J, Kudelka T, Brophy P, Smoyer WE, et al. Enhanced Hemolysis in Pediatric Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Renal Replacement Therapy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2007; 13 (6): 378–383. PMID: [18292719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18292719/)
7. Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin J. Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatric nephrology* 2009; 24 (3): 589–595. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-1047-z> PMID: [19002722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19002722/)
8. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal pump extracorporeal membrane oxygenation. Prevalence, risk factors, and outcomes. *Critical care medicine* 2014; 42 (5): 1213–1220. <https://doi.org/10.1097/CCM.000000000000128> PMID: [24351369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351369/)
9. Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D, Butt W. The meaning of a high plasma free haemoglobin. Retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion* 2016; 31 (3): 223–231. <https://doi.org/10.1177/0267659115595282> PMID: [26201941](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26201941/)
10. Lyu L, Long C, Hei F, Ji B, Liu J, Yu K, et al. Plasma Free Hemoglobin Is a Predictor of Acute Renal Failure During Adult Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2016; 30 (4): 891–895. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.02.011> PMID: [27238434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238434/)
11. Lehle K, Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Zeman F, Zausig YA, et al. Prevalence of hemolysis and metabolic acidosis in patients with circulatory failure supported with extracorporeal life support: a marker for survival. *European journal of heart failure* 2017; 19 (2): 110–116.
12. Lehle K, Philipp A, Zeman F, Lunz D, Lubnow M, Wendel H, et al. Technical-Induced Hemolysis in Patients with Respiratory Failure Supported with Venovenous ECMO—Prevalence and Risk Factors. *PloS one* 2015; 10 (11): e0143527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143527> PMID: [26606144](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26606144/)
13. Lunz D, Philipp A, Dolch M, Bom F, Zausig YA. Venoarterielle extrakorporale Membranoxxygenierung. Indikationen, Limitationen und praktische Anwendung. [Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. Indications, limitations and practical application.] *Der Anaesthesist* 2014; 63 (8–9): 625–635.
14. Schopka S, Philipp A, Hilker M, Muller T, Zimmermann M, Artl M, et al. Clinical course and long-term outcome following venoarterial extracorporeal life support-facilitated interhospital transfer of patients with circulatory failure. *Resuscitation* 2015; 93: 53–57. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.05.021> PMID: [26051810](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26051810/)
15. Strunina S, Hozman J, Ostadal P. The peripheral cannulas in extracorporeal life support. *Biomedical Engineering* 2019; 64 (2): 127–133. <https://doi.org/10.1515/bmt-2017-0107> PMID: [29648990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29648990/)
16. Lehle K, Philipp A, Muller T, Schettler F, Bein T, Schmid C, et al. Flow dynamics of different adult ECMO systems: a clinical evaluation. *Artificial organs* 2014; 38 (5): 391–398. <https://doi.org/10.1111/aor.12180> PMID: [24117454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24117454/)
17. O'Brien C, Monteagudo J, Schad C, Cheung E, Middlesworth W. Centrifugal pumps and hemolysis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients. An analysis of Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry data. *Journal of pediatric surgery* 2017; 52 (6): 975–978. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.03.022> PMID: [28359588](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28359588/)
18. Jenks CL, Zia A, Venkataraman R, Raman L. High Hemoglobin Is an Independent Risk Factor for the Development of Hemolysis During Pediatric Extracorporeal Life Support. *Journal of intensive care medicine* 2017; 34 (3): 259–264.
19. Effenberger-Neidnicht K, Hartmann M. Mechanisms of Hemolysis During Sepsis. *Inflammation* 2018; 41 (5): 1569–1581. <https://doi.org/10.1007/s10753-018-0810-y> PMID: [29956069](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29956069/)
20. Vermeulen Windsant IC, de Wit NCJ, Sertorio JTC, Beckers EAM, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, et al. Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption. A prospective observational pilot study. *Critical care* 2012; 16 (3): R95. <https://doi.org/10.1186/cc11359> PMID: [22624585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624585/)

21. Gladwin MT, Kanas T, Kim-Shapiro DB. Hemolysis and cell-free hemoglobin drive an intrinsic mechanism for human disease. *The Journal of clinical investigation* 2012; 122 (4): 1205–1208. <https://doi.org/10.1172/JCI62972> PMID: 22446184
22. Ilani A, Granoth R. The pH dependence of the hemolytic potency of bile salts. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Biomembranes* 1990; 1027 (2): 199–204.
23. Foeller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB life* 2008; 60 (10): 661–668. <https://doi.org/10.1002/iub.106> PMID: 18720418
24. Jayaraman AL, Comican D, Shah P, Ramakrishna H. Cannulation strategies in adult veno-arterial and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. Techniques, limitations, and special considerations. *Annals of cardiac anaesthesia* 2017; 20 (Supplement): S11–S18. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.197791> PMID: 29074818
25. Lo Pinto H, Allyn J, Persichini R, Bouchet B, Brochier G, Martinet O et al. Predictors of red blood cell transfusion and its association with prognosis in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *The International journal of artificial organs* 2018; 41 (10): 644–652. <https://doi.org/10.1177/0391398818785132> PMID: 29998775
26. Putter JS, Seghatchian J. Cumulative erythrocyte damage in blood storage and relevance to massive transfusions. Selective insights into serial morphological and biochemical findings. *Blood transfusion* 2017; 15 (4): 348–356. <https://doi.org/10.2450/2017.0312-16> PMID: 28488957
27. Dellinger RP. Inflammation and Coagulation: Implications for the Septic Patient. *Critical infection diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*: 2003; 1259–1265.
28. Bottrell S, Bennett M, Augustin S, Thuys C, Schultz B, Horton A, et al. A comparison study of haemolysis production in three contemporary centrifugal pumps. *Perfusion* 2014; 29 (5): 411–416. <https://doi.org/10.1177/0267659113509000> PMID: 24406272
29. Barrett CS, Jagers JJ, Cook EF, Graham DA, Yarlagadda VV, Almond CS, et al. Pediatric ECMO outcomes. Comparison of centrifugal versus roller blood pumps using propensity score matching. *ASAIO journal* 2013; 59 (2): 145–151. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e31828387cd> PMID: 23438777
30. Toomasian JM, Bartlett RH. Hemolysis and ECMO pumps in the 21<sup>st</sup> Century. *Perfusion* 2011; 26 (1): 5–6. <https://doi.org/10.1177/0267659110396015> PMID: 21177726
31. Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, Annich GM, Hirschl RB, Bartlett RH, et al. Extracorporeal life support. Experience with 2,000 patients. *ASAIO journal* 2015; 61 (1): 2–7. <https://doi.org/10.1097/MAT.000000000000150> PMID: 25251585
32. Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report International Summary July 2018.

# Abstract EuroELSO 2018 Prague

Contribution ID: 41

## Risk of hemolysis in adult patients on modern ECMO: A retrospective analysis of 1214 patients and 10058 ECMO days

### Authors

Hannah Appelt<sup>1)</sup>, Alois Philipp<sup>1)</sup>, Thomas Müller<sup>2)</sup>, Florian Zeman<sup>3)</sup>, Matthias Lubnow<sup>2)</sup>, Karla Lehle<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cardiothoracic Surgery, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine II, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>3)</sup>Center for Clinical Studies, University Hospital Regensburg, Regensburg, Germany

### Abstract text

**Introduction/Aim:** Hemolysis remains a critical complication during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). This study analyzed the prevalence of hemolysis and the significance of free-plasma hemoglobin (fHb) on survival.

**Materials and Methods:** Retrospective single-center analysis of fHb levels before and during ECMO (n=10058) from adult patients on venoarterial (va, n=622) and venovenous (vv, n=592) ECMO (2006-2017). Data are presented as median (interquartile range).

**Results:** Patients initially free of significant hemolysis (pre-fHb  $\leq$ 100 mg/l) showed a slight increase in fHb levels [pre vs. peak, va-ECMO: 57 (41/78) mg/l vs. 71 (43/107) mg/l,  $p \leq 0.001$ ; vv-ECMO: 51 (28/72) mg/l vs. 70 (48/105) mg/l,  $p \leq 0.001$ ] indicating a weak but type-independent induction of hemolysis. In particular patients with preceding cardiopulmonary resuscitation (CPR, 91%) displayed high pre-fHb levels [220 (91/463) mg/l]: extracorporeal support caused decreasing fHb until end of therapy [63 (41/108) mg/l,  $p \leq 0.001$ ]. Only pump head thrombosis (PHT: va-ECMO, 1.3%; vv-ECMO, 5.2%) caused severe hemolysis, when fHb levels rose abruptly ( $\geq$ 1000 mg/l) and decreased rapidly after pump exchange. Survival was worse in patients with high peak levels ( $\geq$ 500 mg/l) [low vs. high fHb, va-ECMO, 49% vs. 26%, odds ratio, 1.22,  $p \leq 0.001$ ; vv-ECMO, 65% vs. 31%, OR, 1.24,  $p \leq 0.001$ ].

**Conclusion:** Initiation of ECMO with modern devices caused weak hemolysis. However, severe hemolysis on ECMO was only observed in cases of PHT. High initial fHb levels from patients after CPR were cleared during ECMO support. Fhb levels  $\geq$ 500 mg/l within 5 days on ECMO indicated a worse outcome.

### 6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenhang der fHb- und Haptoglobinkonzentration bei intra- und extravasaler Hämolyse.....	11
Tabelle 2: Einteilung der fHb-Werte.....	16
Tabelle 3: Einteilung der Cerebral Performance Category (CPC)-Scale. ....	18
Tabelle 4: Patientencharakteristika VA- und VV ECMO. ....	20
Tabelle 5: Indikationen für VA- bzw. VV ECMO-Implantation.....	21
Tabelle 6: Mortalität und Anzahl der Systemwechsel in Abhängigkeit von der Frequenz der dokumentierten fHb-Werte.....	25
Tabelle 7: Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert am ersten Tag nach ECMO-Initiierung.....	34
Tabelle 8: Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.....	36
Tabelle 9: Entwicklung des fHb-Wertes vom Start (pre-/2h-) zum fHb-Wert am Unterstützungsende.....	39
Tabelle 10: Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins im Verlauf der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.....	41
Tabelle 11: Entwicklung des fHb-Wertes von Tag eins zum fHb-Wert am Unterstützungsende.....	43
Tabelle 12: Zusammenfassung der Entwicklung des fHb-Wertes nach ECMO-Initiierung. ....	44
Tabelle 13: Outcome bei Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert. ....	45
Tabelle 14: CPC-Scale bei Überlebenden an ECMO (unabhängig vom pre-/2h-fHb-Wert). ....	46
Tabelle 15: Beurteilung der Hirnfunktion der Überlebenden und Vergleich gegenüber den Verstorbenen bei VA- bzw. VV ECMO.....	47
Tabelle 16: Statistische Berechnungen des fHb-Wertes als Prädiktor für ein Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC-Scale $\leq 2$ ) im VA ECMO-Patientenkollektiv. ....	49
Tabelle 17: Statistische Berechnungen des fHb-Wertes als Prädiktor für ein Überleben mit gutem neurologischen Ergebnis (CPC-Scale $\leq 2$ ) im VV ECMO-Patientenkollektiv. ....	50
Tabelle 18: Gründe für einen Systemwechsel bei VA- bzw. VV ECMO.....	51

Tabelle 19: Darstellung der fHb-Wert-Veränderungen bei einer mechanischen Störung (MS) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	52
Tabelle 20: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der relevanten Parameter bei Gerinnungsstörung im ECMO-System jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	54
Tabelle 21: Darstellung der fHb-Wert-Veränderungen bei einer Störung der Gerinnung (GS) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	54
Tabelle 22: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der relevanten Parameter bei einer Störung des Gastransfers im ECMO-System jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	57
Tabelle 23: Darstellung der fHb-Wert-Veränderungen bei einer Störung des Gastransfers (SGT) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	57
Tabelle 24: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der fHb-Werte bei einer akuten Oxygenatorthrombose (AOT) jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	59
Tabelle 25: Ergebnisse der statistischen Signifikanz beim Vergleich der fHb-Werte bei einer Pumpenkopfthrombose jeweils an den drei Tagen vor und nach Systemwechsel mit dem Tag des Systemwechsels (Tag „0“) bei VA- bzw. VV ECMO. ....	61
Tabelle 26: Patientencharakteristika bei PKT an VA- bzw. VV ECMO. ....	62
Tabelle 27: Indikationen für VA- bzw. VV ECMO Initiierung mit einer Pumpenkopfthrombose im Therapieverlauf. ....	63

## 6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kanülierung VA ECMO.....	9
Abbildung 2: Kanülierung VV ECMO.....	9
Abbildung 3: Struktur Häm.....	13
Abbildung 4: Korrelation aller pre- zu 2h-fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO. ....	22
Abbildung 5: Korrelation der pre- zu 2h-fHb-Werte bis 1000 mg/l an VA- bzw. VV ECMO.....	23
Abbildung 6: Anzahl der dokumentierten und fehlenden pre-/2h-fHb-Werten bei VA- bzw. VV ECMO.....	23
Abbildung 7: Anzahl der Patienten pro Jahr und Anzahl der Patienten pro Jahr mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert an VA- bzw. VV ECMO. ....	24
Abbildung 8: Verteilung der Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert an VA- bzw. VV ECMO nach Schweregrad der Hämolyse. ....	26
Abbildung 9: Vorerkrankung und andere mögliche Ursachen hoher pre-/2h- fHb-Werte (über 501 mg/l) bei VA- bzw. VV ECMO-Patienten am UKR. ....	27
Abbildung 10: Anteil aller Patienten mit dokumentiertem pre-/2h-fHb-Wert, bei denen eine Reanimation vor oder während VA- bzw. VV ECMO- Initiierung durchgeführt wurde. ....	28
Abbildung 11: Darstellung aller ECMO-Werte von ECMO-Initiierung bis Unterstützungsende am UKR im Zeitraum 2006-2017. ....	29
Abbildung 12: Einteilung aller dokumentierten fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO in fünf fHb-Wert-Gruppen. ....	30
Abbildung 13: Mögliche Ursachen von fHb-Werten über 1001 mg/l bei VA- bzw. VV ECMO-Patienten.....	31
Abbildung 14: Vergleich der fHb-Werte aller pre/2h Werte zu Tag eins nach ECMO-Initiierung. ....	33
Abbildung 15: Vergleich der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO, eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem pre-/2h-fHb-Wert, zu Tag eins nach ECMO-Initiierung. ....	33
Abbildung 16: Gegenüberstellung der Ausgangswerte (pre-/2h-fHb-Werte) zum Peak-fHb-Wert innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO- Initiierung.....	35

Abbildung 17: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte an VA- bzw. VV ECMO, eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem pre-/2h-fHb-Wert, im Vergleich zum Peak-Wert innerhalb der ersten fünf Tage nach ECMO-Initiierung.....	36
Abbildung 18: Vergleich der fHb-Werte von Start (pre-/2h-fHb) zum Unterstützungsende. ....	37
Abbildung 19: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO vom Start (pre-/2-fHb-Wert, eingeteilt in drei Gruppen) zum Unterstützungsende.....	38
Abbildung 20: Gegenüberstellung des fHb-Wertes bei VA- bzw. VV ECMO am ersten Tag zum Peak-fHb-Wert innerhalb der ersten fünf Tage (zweiter bis fünfter Tag) nach ECMO-Initiierung.....	40
Abbildung 21: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO (eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem fHb-Wert am ersten Tag) zum Peak-Wert innerhalb der ersten fünf Tage.....	41
Abbildung 22: Gegenüberstellung des fHb-Wertes bei VA- bzw. VV ECMO am ersten Tag nach ECMO-Initiierung zum fHb-Wert am Unterstützungsende. ....	42
Abbildung 23: Darstellung des Verhaltens der fHb-Werte bei VA- bzw. VV ECMO an Tag eins (eingeteilt in drei Gruppen nach ihrem fHb-Wert) zum Unterstützungsende. ....	43
Abbildung 24: Überleben bei VA- bzw. VV ECMO-Unterstützung. ....	46
Abbildung 25: Verlauf von D-Dimer-, Fibrinogen- und Thrombozytenwerten drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer Störung der Gerinnung an VA- bzw. VV ECMO.....	53
Abbildung 26: Verlauf von CO <sub>2</sub> -Transfer, O <sub>2</sub> -Transfer und Gasfluss drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer Störung des Gastransfers an VA- bzw. VV ECMO. ....	56
Abbildung 27: Verlauf der dpMO-Werte vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) bei einer akuten Oxygenatorthrombose an VA- bzw. VV ECMO.....	58
Abbildung 28: Verhalten der fHb-Werte bei einer akuten Oxygenatorthrombose drei Tage vor und nach Systemwechsel (Tag „0“) an VA- bzw. VV ECMO.....	59
Abbildung 29: Verlauf der fHb-Werte drei Tage vor und nach Systemwechsel	

(Tag „0“)	bei einer Pumpenkopfthrombose bei VA- bzw. VV ECMO.	60
Abbildung 30:	Unterschiedliche Erscheinungsformen von Pumpenkopfthrombosen.....	61
Abbildung 31:	Beurteilung der Hirnfunktion bei Überlebenden nach einer VA ECMO-Behandlung anhand der CPC-Scale.....	74
Abbildung 32:	Beurteilung der Hirnfunktion bei Überlebenden nach einer VV ECMO-Behandlung anhand der CPC-Scale.....	75

## 7 Literaturverzeichnis

- 1 Peek JP, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany M, Hibbert CL, Truesdale Ann, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, for the CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR). a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–1363.
- 2 Zwischenberger JB., Lynch JE. Will CESAR answer the adult ECMO debate? *The Lancet* 2009; 374: 1307–1308.
- 3 Wallace DJ, Milbrandt EB, Boujoukos A. Ave, CESAR, morituri te salutant! (Hail, CESAR, those who are about to die salute you!). *Critical care (London, England)* 2010; 14: 308.
- 4 Sauer CM, Yuh D, Bonde P. Extracorporeal membrane oxygenation use has increased by 433% in adults in the United States from 2006 to 2011. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 2015; 61: 31–36.
- 5 Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM. Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306: 1659–1668.
- 6 Napolitano LM, Angus DC, Uyeki TM. Critically ill patients with influenza A(H1N1)pdm09 virus infection in 2014. *JAMA* 2014; 311: 1289–1290.
- 7 Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine* 2018; 378: 1965–1975.
- 8 Miller PE, Solomon MA, McAreavey D. Advanced Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices for Cardiogenic Shock. *Critical care medicine* 2017; 45: 1922–1929.

- 9 Takayama H, Truby L, Koekort M, Uriel N, Colombo P, Mancini DM, Jorde UP, Naka Y. Clinical outcome of mechanical circulatory support for refractory cardiogenic shock in the current era. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2013; 32: 106–111.
- 10 Beckmann A, Benk C, Beyersdorf F, Haimerl G, Merkle F, Mestres C, Pepper J, Wahba A. Position article for the use of extracorporeal life support in adult patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2011; 40: 676–680.
- 11 Stub D, Bernard S, Pellegrino V, Smith K, Walker T, Shel Drake J, Hockings L, Shaw J, Duffy SJ, Burrell A, Cameron P, Smit DV, Kaye DM. Refractory cardiac arrest treated with mechanical CPR, hypothermia, ECMO and early reperfusion (the CHEER trial). *Resuscitation* 2015; 86: 88–94.
- 12 Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, Sjauw KD, Engström AE, Lagrand WK, Cherpanath TGV, Driessen AHG, Mol BAJM de, Henriques JPS. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock. A systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2016; 42: 1922–1934.
- 13 Elsharkawy HA, Li L, Esa WAS, Sessler DI, Bashour CA. Outcome in Patients Who Require Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support After Cardiac Surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2010; 24: 946–951.
- 14 Extracorporeal Life Support Organization. ECLS Registry Report International Summary July 2018, Ann Arbor, MI 2018.
- 15 Enger TB, Philipp A, Videm V, Lubnow M, Wahba A, Fischer M, Schmid C, Bein T, Müller T. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. a prospective observational study. *Critical care* 2014; 18: R67.
- 16 Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Critical Care and Resuscitation* 2013; 15: 172–178.
- 17 Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin. A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005; 293: 1653–1662.

- 18 Cappellini MD. Coagulation in the pathophysiology of hemolytic anemias. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program 2007*: 74–78.
- 19 Jeney V, Balla Jozsef, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, Balla G. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood 2002*; 100: 879–887.
- 20 Schaer DJ, Buehler PW, Alayash AI, Belcher JD, Vercellotti GM. Hemolysis and free hemoglobin revisited. Exploring hemoglobin and hemin scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood 2013*; 121: 1276–1284.
- 21 Betrus C, Remenapp R, Charpie J, Kudelka T, Brophy P, Smoyer WE, Lin JJ. Enhanced Hemolysis in Pediatric Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation and Continuous Renal Replacement Therapy. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2007*; 13: 378–383.
- 22 Vermeulen Windsant IC, Wit NCJ de, Sertorio JTC, Beckers EAM, Tanus-Santos JE, Jacobs MJ, Buurman WA. Blood transfusions increase circulating plasma free hemoglobin levels and plasma nitric oxide consumption. A prospective observational pilot study. *Critical care 2012*; 16: R95.
- 23 Gbadegesin R, Zhao S, Charpie J, Brophy PD, Smoyer WE, Lin JJ. Significance of hemolysis on extracorporeal life support after cardiac surgery in children. *Pediatric nephrology 2009*; 24: 589–595.
- 24 Pan KC, McKenzie DP, Pellegrino V, Murphy D, Butt W. The meaning of a high plasma free haemoglobin. Retrospective review of the prevalence of haemolysis and circuit thrombosis in an adult ECMO centre over 5 years. *Perfusion 2016*; 31: 223–231.
- 25 Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation. Prevalence, risk factors, and outcomes. *Critical care medicine 2014*; 42: 1213–1220.
- 26 Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Bull Enger T, Lunz D, Bein T, Haneya A, Schmid C, Riegger G, Muller T, Lehle K. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange--retrospective analysis of 265 cases. *PloS one 2014*; 9: 4112316.
- 27 Lyu L, Long C, Hei F, Ji B, Liu J, Yu K, Chen L, Yao J, Hu Q, Hu J, Gao G. Plasma Free Hemoglobin Is a Predictor of Acute Renal Failure During Adult Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia 2016*; 30: 891–895.

- 28 Lehle K, Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Zeman F, Zausig Y, Lunz D, Schmid C, Muller T. Prevalence of hemolysis and metabolic acidosis in patients with circulatory failure supported with extracorporeal life support: a marker for survival? *European journal of heart failure* 2017; 19: 110–116.
- 29 Herold G (Hrsg. 2017). *Innere Medizin 2017*. Gerold Herold, Köln, 2017.
- 30 Bruhn HD, Armstrong VW (Hrsg. 2011). *LaborMedizin. Indikationen Methodik und Laborwerte, Pathophysiologie und Klinik*. 3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, 2011.
- 31 Byrnes J, McKamie W, Swearingen C, Proadhan P, Bhutta A, Jaquiss R, Imamura M, Fiser R. Hemolysis during cardiac extracorporeal membrane oxygenation. A case-control comparison of roller pumps and centrifugal pumps in a pediatric population. *ASAIO Journal* 2011; 57: 456–461.
- 32 Barrett CS, Jaggars JJ, Cook EF, Graham DA, Yarlagadda VV, Teele SA, Almond CS, Bratton SL, Seeger JD, Dalton HJ, Rycus PT, Laussen PC, Thiagarajan RR. Pediatric ECMO outcomes. Comparison of centrifugal versus roller blood pumps using propensity score matching. *ASAIO Journal* 2013; 59: 145–151.
- 33 Bearss MG. The relationship between membrane oxygenator blood path pressure drop and hemolysis. An in-vitro evaluation. *J Extra Corp Technol*. 1993; 25: 87–92.
- 34 Miller BJ, Pate RR, Burgess W. Foot impact force and intravascular hemolysis during distance running. *International journal of sports medicine* 1988; 9: 56–60.
- 35 Hombach V, Bartel T. *Interventionelle Kardiologie, Angiologie und Kardiovaskularchirurgie. Technik Klinik Therapie*. Schattauer, Stuttgart [u.a.] 2001.
- 36 Foeller M, Huber SM, Lang F. Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB life* 2008; 60: 661–668.
- 37 Seixas E, Gozzelino R, Chora A, Ferreira A, Silva G, Larsen R, Rebelo S, Penido C, Smith NR, Coutinho A, Soares MP. Heme oxygenase-1 affords protection against noncerebral forms of severe malaria. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 15837–15842.
- 38 Baek JH, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y, Schaer DJ, Buehler PW. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *The Journal of clinical investigation* 2012; 122: 1444–1458.

- 39 Gladwin MT, Kanias T, Kim-Shapiro DB. Hemolysis and cell-free hemoglobin drive an intrinsic mechanism for human disease. *The Journal of clinical investigation* 2012; 122: 1205–1208.
- 40 Larsen R, Gozzelino R, Jeney V, Tokaji L, Bozza FA, Japiassú AM, Bonaparte D, Cavalcante MM, Chora A, Ferreira A, Marguti I, Cardoso S, Sepúlveda N, Smith A, Soares MP. A Central Role for Free Heme in the Pathogenesis of Severe Sepsis. *Science translational medicine* 2010; 2: 51ra71.
- 41 Wagener F, Eggert A, Boerman O, Qyen W, Verhofstad A, Abraham N, Adema G, van Kooyk Y, de Witte T, Figdor C. Heme is a potent inducer of inflammation in mice and is counteracted by heme oxygenase. *Blood* 2001; 98: 1802–1811.
- 42 Graça-Souza AV, Arruda MAB, Freitas MS de, Barja-Fidalgo C, Oliveira PL. Neutrophil activation by heme. Implications for inflammatory processes. *Blood* 2002; 99: 4160–4165.
- 43 Burhop K, Gordon D, Estep T. Review of Hemoglobin-Induced Myocardial Lesions. *Artificial Cells, Blood Substitutes, and Biotechnology* 2009; 32: 353–374.
- 44 Catachem Inc. Plasma Free Hemoglobin for the Dimension Analyser. Applikationsvorschrift.
- 45 Lijana RC, Williams MC. Tetramethylbenzidine-a substitute for benzidine in hemoglobin analysis. *The Journal of laboratory and clinical medicine* 1979; 94: 266–276.
- 46 Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Verfahrensliste Klinische Chemie. <http://vflkch.uni-regensburg.de>, Zugriff: 26.05.2017.
- 47 Universitätsklinikum Regensburg, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Validierungsbericht zur Bestimmung von Freiem Hämoglobin, Freien Fettsäuren und GLDH am Dimension Vista 1500 2011.
- 48 Thomas L. Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 8. Aufl. Th-Books-Verlag, Frankfurt/Main 2012.
- 49 Lehle K, Philipp A, Zeman F, Lunz D, Lubnow M, Wendel H-P, Gobolos L, Schmid C, Muller T. Technical-Induced Hemolysis in Patients with Respiratory Failure Supported with Veno-Venous ECMO - Prevalence and Risk Factors. *PloS one* 2015; 10: e0143527.

- 50 Lunz D, Philipp A, Dolch M, Born F, Zausig YA. Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung. Indikationen, Limitationen und praktische Anwendung. *Der Anaesthetist* 2014; 63: 625–635.
- 51 Schopka S, Philipp A, Hilker M, Muller T, Zimmermann M, Arlt M, Rupprecht L, Schmid C, Lunz D. Clinical course and long-term outcome following venoarterial extracorporeal life support-facilitated interhospital transfer of patients with circulatory failure. *Resuscitation* 2015; 93: 53–57.
- 52 International Resuscitation Research Center and the Departments of Anesthesiology, Epidemiology, and Neurology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania. A randomized clinical trial of calcium entry blocker administration to comatose survivors of cardiac arrest. Design, methods, and patient characteristics. The Brain Resuscitation Clinical Trial II Study Group. *Controlled Clinical Trials* 1991; 12: 525–545.
- 53 Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975; 1: 480–484.
- 54 Omar HR, Mirsaeidi M, Socias S, Sprenger C, Caldeira C, Camporesi EM, Mangar D. Plasma Free Hemoglobin Is an Independent Predictor of Mortality among Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *PloS one* 2015; 10: e0124034.
- 55 Lehle K, Philipp A, Muller T, Schettler F, Bein T, Schmid C, Lubnow M. Flow dynamics of different adult ECMO systems: a clinical evaluation. *Artificial organs* 2014; 38: 391–398.
- 56 Toomasian JM, Bartlett RH. Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century. *Perfusion* 2011; 26: 5–6.
- 57 Williams DC, Turi JL, Hornik CP, Bonadonna DK, Williford WL, Walczak RJ, Watt KM, Cheifetz IM. Circuit oxygenator contributes to extracorporeal membrane oxygenation-induced hemolysis. *ASAIO Journal* 2015; 61: 190–195.
- 58 Lawson DS, Ing R, Cheifetz IM, Walczak R, Craig D, Schulman S, Kern F, Shearer IR, Lodge A, Jaggars J. Hemolytic characteristics of three commercially available centrifugal blood pumps. *Pediatric Critical Care Medicine* 2005; 6: 573–577.
- 59 Bottrell S, Bennett M, Augustin S, Thuys C, Schultz B, Horton A, Horton S. A comparison study of haemolysis production in three contemporary centrifugal pumps. *Perfusion* 2014; 29: 411–416.

- 60 Kalbhenn J, Neuffer N, Zieger B, Schmutz A. Is Extracorporeal CO<sub>2</sub> Removal Really "Safe" and "Less" Invasive? Observation of Blood Injury and Coagulation Impairment during ECCO<sub>2</sub>R. *ASAIO Journal* 2017; 63: 666–671.
- 61 Badiye AP, Hernandez GA, Novoa I, Chaparro SV. Incidence of Hemolysis in Patients with Cardiogenic Shock Treated with Impella Percutaneous Left Ventricular Assist Device. *ASAIO Journal* 2016; 62: 11–14.
- 62 Patel SM, Lipinski J, Al-Kindi SG, Patel T, Saric P, Li J, Nadeem F, Ladas T, Alaiti A, Phillips A, Medalion B, Deo S, Elgudin Y, Costa MA, Osman MN, Attizzani GF, Oliveira GH, Sareyyupoglu B, Bezerra HG. Simultaneous Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation and Percutaneous Left Ventricular Decompression Therapy with Impella Is Associated with Improved Outcomes in Refractory Cardiogenic Shock. *ASAIO Journal* 2018.
- 63 Shander A, Javidroozi M, Lobel G. Patient Blood Management in the Intensive Care Unit. *Transfusion medicine reviews* 2017; 31: 264–271.
- 64 Dornia C, Philipp A, Bauer S, Stroszczyński C, Schreyer AG, Müller T, Koehl GE, Lehle K. D-dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artificial organs* 2015; 39: 782–787.
- 65 Lubnow M, Philipp A, Dornia C, Schroll S, Bein T, Creutzenberg M, Diez C, Schmid C, Pfeifer M, Riegger G, Müller T, Lehle K. D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of critical care* 2014; 29: 473.e1-5.
- 66 Irby K, Swearingen C, Byrnes J, Bryant J, Prophan P, Fiser R. Unfractionated heparin activity measured by anti-factor Xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change. A retrospective pediatric study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2014; 15: e175-82.
- 67 Dellinger R. Inflammation and Coagulation: Implications for the Septic Patient. *Critical infection diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2003: 1259–1265.
- 68 Palanzo DA, El-Banayosy A, Stephenson E, Brehm C, Kunselman A, Pae WE. Comparison of hemolysis between CentriMag and RotaFlow rotary blood pumps during extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial organs* 2013; 37: E162-6.

- 69 MacLaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Critical Care and Resuscitation* 2007; 76–80.
- 70 MacLaren G, Butt W, Best D, Donath S. Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2011; 12: 133–136.
- 71 Adamzik M, Hamburger T, Petrat F, Peters J, Groot H de, Hartmann M. Free hemoglobin concentration in severe sepsis. Methods of measurement and prediction of outcome. *Critical care* 2012; 16: R125.
- 72 Gray BW, Haft JW, Hirsch JC, Annich GM, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal life support. Experience with 2,000 patients. *ASAIO Journal* 2015; 61: 2–7.
- 73 Atwood C, Eisenberg MS, Herlitz J, Rea TD. Incidence of EMS-treated out-of-hospital cardiac arrest in Europe. *Resuscitation* 2005; 67: 75–80.
- 74 Nichol G, Thomas E, Callaway CW, Hedges J, Powell JL, Aufderheide TP, Rea T, Lowe R, Brown T, Dreyer J, Davis D, Idris A, Stiell I. Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome. *JAMA* 2008; 300: 1423–1431.
- 75 Ryu J-A, Cho YH, Sung K, Choi SH, Yang JH, Choi J-H, Lee D-S, Yang J-H. Predictors of neurological outcomes after successful extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *BMC anesthesiology* 2015; 15: 26.
- 76 Jung C, Janssen K, Kaluza M, Fuernau G, Poerner TC, Fritzenwanger M, Pfeifer R, Thiele H, Figulla HR. Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical research in cardiology: official journal of the German Cardiac Society* 2016; 105: 196–205.
- 77 Floerchinger B, Philipp A, Foltan M, Keyser A, Camboni D, Lubnow M, Lunz D, Hilker M, Schmid C. Neuron-specific enolase serum levels predict severe neuronal injury after extracorporeal life support in resuscitation. *European journal of cardio-thoracic surgery: official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 2014; 45: 496–501.
- 78 Johnsson P, Blomquist S, Lühns C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Ståhl E. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *The Annals of thoracic surgery* 2000; 69: 750–754.
- 79 Chen Y-S, Chao A, Yu H-Y, Ko W-J, Wu I-H, Chen RJ-C, Huang S-C, Lin F-Y, Wang S-S. Analysis and results of prolonged resuscitation in cardiac arrest pa-

tients rescued by extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 41: 197–203.

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Christof Schmid für die Möglichkeit bedanken, an der Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie promovieren zu können.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Karla Lehle für die intensive und geduldige Betreuung meiner Arbeit. Sie war mir stets eine große Hilfe und geduldige Ratgeberin.

Bedanken möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Müller aus der Abteilung für Innere Medizin II, welcher mich mit konstruktiver Kritik, Anregungen und klinischer Beratung unterstützte.

Ebenso besonders bedanken möchte ich mich bei Alois Philipp aus dem Fachbereich für Kardiotechnik, der mich jederzeit beratend unterstützte und mir viel klinische Praxis im Rahmen der ECMO-Therapie vermittelte.

Florian Zemann möchte ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der gewonnenen Daten danken.

Dr. rer. nat. Carsten Gnewuch aus der Abteilung für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin möchte ich für die Einblicke in die Messmethode des freien Hämoglobins am Universitätsklinikum Regensburg danken.

Außerdem möchte ich mich bei dem gesamten Team der Kardiotechnik sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg für ihre unermüdliche Arbeit mit kritisch kranken Patienten und der Pflege der Datenbank bedanken, ohne die meine Dissertation erst gar nicht möglich gewesen wäre.

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation steht. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hannah Verena Appelt

Regensburg 2020