

Diplomarbeit

Thrombelastographie bei ECMO-Patient*innen

**Retrospektive Auswertung auf einer
tertiären internistischen Intensivstation**

eingereicht von

Marco Köllinger

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Innere Medizin – Allgemeine Intensivstation

unter der Anleitung von

OA Priv.Doz. DDr. Alexander Christian Reisinger

Dr.med.univ. Nikolaus Schneider

Graz, 30. März 2026

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe

Des Weiteren erkläre ich hiermit, dass, sofern bei der Erstellung dieser Arbeit Künstliche Intelligenz (KI) Werkzeuge zur Generierung und/oder Korrektur bestimmter Textpassagen verwendet wurden, dieser Einsatz unter Einhaltung ethischer Grundsätze, akademischer Integrität und den Vorgaben meiner Universität erfolgte sowie in Folge dies transparent gemacht und in angemessener Weise gekennzeichnet wurde.

Graz, 30. März 2026

Marco Köllinger eh.

Danksagungen

Zu Beginn meiner nicht enden wollenden Dankbarkeit, möchte ich meinen Co-Betreuer Dr. Nikolaus Schneider erwähnen. Zuerst will ich dir, lieber Nikolaus, Danke sagen, dass du dich bei mir bezüglich des Diplomarbeitsthemas gemeldet hast und so den sprichwörtlichen Stein ins Rollen gebracht hast. Du und Alex habt mich durch dieses Thema intensivmedizinische Luft schnuppern lassen und meine Begeisterung seit Beginn unserer Arbeit stetig wachsen lassen. Des Weiteren möchte ich mich bei ihm für sein beharrliches Engagement, seine unermüdliche Geduld, seine grenzenlose Loyalität, seine uneingeschränkte Erreichbarkeit und – nicht zu vergessen – seine investierte Zeit bedanken.

In demselben Ausmaß möchte ich mich auch bei OA Dr. Alexander Reisinger bedanken, der von Beginn an der Datenerhebung bis hin zum Verfassen dieser Arbeit – nicht nur fachlich, sondern auch menschlich – der berühmte Fels in der Brandung war. Lieber Alex, danke dir auch für die Nachsicht in schwierigeren Zeiten. Es erfüllt mich mit unglaublichem Stolz, dass trotz eines großen Leistungsdrucks und teils stressigen Diensten oder Phasen, der Faktor Mensch von euch beiden einen hohen, wenn nicht den höchsten Stellenwert zugeschrieben bekommen hat, was mir zu jedem Zeitpunkt ein enormes Gefühl von gegenseitiger Wertschätzung und gegenseitigem Respekt bereitet hat.

Abschließend möchte ich noch meinen Lieben – konkret meiner Familie – einen großen Dank aussprechen. Ihr habt mir nicht nur finanziell unter die Arme gegriffen, sondern wart auch in schwierigen Situationen eine verlässliche Entscheidungshilfe und viel wichtiger ein moralischer und mentaler Support, wie man ihn sich nicht besser hätte wünschen können. Ihr habt von Anfang meines Studiums stets an mich geglaubt und tut es bis heute mit der gleichen, spürbaren Leidenschaft und Überzeugung – seit 6 Jahren.

Zusammenfassung

Einleitung: Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) gewinnt im intensivmedizinischen Kontext immer mehr an Bedeutung. Bedingt durch den Kontakt von Blut zu künstlichen Oberflächen im ECMO-Kreislauf, bedarf es einer Antikoagulation, welche u.a. mit unfraktioniertem Heparin (UFH) erfolgt. Monitoring-Strategien der Antikoagulation, um potenzielle Blutungen oder Thrombosen vorherzusagen, werden kontrovers diskutiert.

Material & Methoden: Diese retrospektive Datenanalyse inkludierte erwachsene Patient*innen (≥ 18 Jahre), die von Jänner 2018 bis Dezember 2022 an der Allgemeinen Intensivstation und kardiologischen Intensivstation der Universitätsklinik für Innere Medizin des Landeskrankenhauses Universitätsklinikum Graz eine ECMO-Therapie erhielten. Dabei wurde die Korrelation und Übereinstimmung der in der Thromboelastographie (TEG®) ermittelten Reaktions-Zeit (R-Zeit), aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) und der anti-Xa-Aktivität untersucht. Der Anteil der Messungen innerhalb des Zielbereichs und der Zusammenhang von Gerinnungsparametern ober- oder unterhalb des Zielbereichs in Bezug auf Mortalität, Blutungen oder thrombotische Komplikationen wurde ermittelt.

Ergebnisse: In fünf Jahren erfüllten 85 ECMO-Fälle unsere Einschlusskriterien, welche in Summe 611 ECMO-Tage abbildeten. Es zeigte sich eine schwache Korrelation zwischen den Gerinnungstests. 44% der anti-Xa-Aktivitäten, 21% der R-Zeiten und 15% der aPTT-Werte lagen innerhalb des Zielbereichs. Singuläre bzw. multiple Blutungen traten bei 25 bzw. 32 Patient*innen auf. Unter Venö-Arterieller (V-A)-ECMO zeigte die anti-Xa-Aktivität eine signifikante Assoziation (Odds-Ratio) (OR) 1,03 [1,01-1,06]; $p=0,005$) und Korrelation mit Blutungsereignissen (Spearman rho 0,49; $p=0,002$). aPTT-Werte unterhalb des Zielbereichs waren mit geringerer Mortalität (OR 0,98 [0,97–0,99]; $p=0,024$) assoziiert. Thrombotische Ereignisse traten bei 6 Patient*innen ohne Assoziation mit den Gerinnungstests auf.

Konklusion: Es zeigt sich eine schlechte Korrelation zwischen aPTT, anti-Xa-Aktivität und der R-Zeit im TEG® unter ECMO-Therapie bei einer UFH-basierten Antikoagulation. Des Weiteren kam es bei V-A-ECMO-Patient*innen zu vermehrten Blutungsereignissen, welche mit einer erhöhten anti-Xa-Aktivität korrelierten.

Abstract¹

Introduction: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is becoming increasingly important in intensive care medicine. Due to the contact between blood and artificial surfaces in the ECMO circuit, anticoagulation, e.g. with unfractionated heparin (UFH) is required. The best possible UFH monitoring strategies for balancing risks of bleeding and thrombosis are the subject of controversial debate.

Material & Methods: This retrospective data analysis included adult patients (≥ 18 years) who received ECMO therapy in the general intensive care unit and cardiac intensive care unit of the University Clinic for Internal Medicine at the LKH University Hospital Graz between January 2018 and December 2022. We examined the correlation and concordance between reaction-time (R-time) determined in thromboelastography (TEG®) and activated partial thromboplastin time (aPTT) and anti-Xa activity, the proportion within the target range, and the relationship between coagulation parameters above or below the target range in relation to mortality, bleeding, or thrombotic complications.

Results: In five years, 85 ECMO cases met inclusion criteria, representing a total of 611 ECMO days. A weak correlation was observed between the three coagulation tests. 44% of anti-Xa measured activities, 21% of R-times, and 15% of aPTT values were within target range. Single or multiple bleeding events occurred in 25 and 32 patients, respectively. Under veno-arterial (V-A) ECMO, anti-Xa activity was associated (odds ratio (OR) 1.03 [1.01-1.06], $p=0.005$) and correlated with bleeding events (Spearman rho 0.49, $p=0.002$). aPTT values below the target range were associated with reduced mortality (OR 0.98 [0.97-0.99], $p=0.024$). Thrombotic events occurred in 6 patients without correlation to coagulation tests.

Conclusion: There is poor correlation between the various coagulation tests (aPTT, anti-Xa activity, and R-time in TEG®) in ECMO patients receiving UFH therapy. Furthermore, V-A-ECMO patients experienced increased bleeding events, which correlated with increased anti-Xa activity.

¹ Übersetzt mit DeepL.com (Kostenfreie Version) und nachfolgend editiert

Angaben von bereits erfolgten Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden bereits im Februar 2025 im “Journal of Intensive Care Medicine” unter dem Titel „Anticoagulation Monitoring Strategies During Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Therapy – Differences Between Simultaneously Obtained Coagulation Tests: A Retrospective Single-Center Cohort Study“ (DOI: 10.1177/08850666241313357) veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines zur Blutgerinnung	16
1.1	Vasokonstriktion.....	17
1.2	Primäre Hämostase (= zelluläre Hämostase).....	17
1.3	Sekundäre Hämostase (=plasmatische Hämostase)	18
1.3.1	Extrinsischer Gerinnungsweg	18
1.3.2	Intrinsischer Gerinnungsweg	18
1.3.3	Gemeinsamer Endweg	20
1.4	Cell Based Model	20
1.4.1	Rolle von Membran-Oberflächen.....	20
1.4.2	Rolle von Mikropartikeln	21
1.5	Phasen des Cell Based Models	21
1.5.1	Initiation	21
1.5.2	Amplifikation	22
1.5.3	Propagation	22
1.6	Fibrinolyse.....	23
1.7	Globale Gerinnungstests.....	24
1.7.1	Historisches zu Gerinnungstests	24
1.7.2	PZ und aPTT	25
1.7.3	Quick-Wert und INR	25
1.7.4	anti-Xa-Aktivität	26
1.8	Viskoelastische Tests.....	26
1.8.1	Geschichte der viskoelastischen Tests.....	27
1.8.2	TEG® heute – TEG® 6s-Analyzer.....	29
1.8.3	TEG® im klinischen Alltag	32
1.9	ECMO	34
1.9.1	Technische Komponenten der ECMO	34
1.9.2	Diffusion im Oxygenator	34
1.9.3	Partialdruckdifferenz und Gasaustausch am Oxygenator.....	35
1.9.4	Oxygenierung und Sauerstoffangebot	35
1.9.5	CO ₂ -Elimination	36
1.9.6	Fluss und Prinzip korrespondierender Röhren	37
1.9.7	Wahl der „richtigen“ Kanüle	37

1.9.8	Maastricht Klassifikation der ECMO	38
1.10	Typische ECMO-Konfigurationen.....	41
1.10.1	V-V-ECMO	41
1.10.2	V-A-ECMO	43
1.11	Ausgewählte Komplikationen unter ECMO-Therapie	44
1.11.1	Blutungskomplikationen	44
1.11.2	Thrombosen.....	46
1.12	Antikoagulation unter ECMO.....	48
1.12.1	Wahl der Antikoagulationen	48
1.12.2	Heparin-induzierte Thrombozytopenie	48
2	Material und Methoden	50
2.1	Forschungsdesign und Population.....	50
2.2	Definitionen	50
2.2.1	ECMO-Konfiguration und Diagnosen	50
2.2.2	Blutungslokalisationen.....	51
2.2.3	Schwergrad der Blutung	52
2.3	Zielgrößen.....	52
2.3.1	Haupt- und Nebenzielgrößen	52
2.4	Erhebung der Daten.....	53
2.5	Statistische Auswertung.....	53
2.5.1	Zeitliche Gruppierung von Laborparametern	54
2.6	Ethikvotum	54
3	Ergebnisse.....	55
3.1	Gesamt-Patient*innenkollektiv	55
3.1.1	Demographische Parameter.....	55
3.1.2	Komorbiditäten	55
3.1.3	ECMO.....	56
3.1.4	Diagnosen	56
3.1.5	Heparin-Dosis.....	56
3.1.6	Komplikationen unter ECMO-Therapie.....	56
3.1.7	ICU-Aufenthaltsdauer und ICU-Mortalität.....	56
3.2	Korrelation der Gerinnungsparameter.....	57
3.3	Verteilung von Blutungen und Thrombosen	58
3.3.1	Blutungskomplikationen.....	58
3.3.2	Assoziation von Blutungen mit Gerinnungstests	59

3.3.3	Thrombotische Komplikationen	59
3.4	Assoziation mit Mortalität	59
4	Diskussion	61
4.1	Vergleich des Patient*innen-Kollektivs.....	61
4.2	Mortalität unter ECMO im Vergleich.....	61
4.3	Korrelation von aPTT, anti-Xa und R-Zeit	62
4.4	Blutungskomplikationen	63
4.5	Limitationen.....	64
5	Conclusio.....	65
6	Ausblick	65

Abkürzungen und deren Erklärung

28d-mortality	28-Tages-Mortalität
a	Alter in Jahren
ACT	activated clotting time
ADP	Adenosindiphosphat
AFC	Arteria femoralis communis
APC	aktiviertes Protein C
aPTT	activated partial thromboplastin time
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ASS	Acetylsalicylsäure
AT III	Antithrombin III
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BGA	Blutgasanalyse
BMI	body mass index
bsp.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
Ca ²⁺	Kalzium
CABG	coronary artery bypass graft
CaO ₂	content of arterial oxygen
CARDS	covid-assoziiertes ARDS
CCU	Kardiologische Intensivstation
CFT	clot formation time
CI	Konfidenzintervall
CO	cardiac output
CO ₂	Kohlendioxid
CT	clotting time
DERM	dermal
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
dl	Deziliter
DO ₂	delivery of oxygen
DTI	direkte Thrombin-Inhibitoren
ECLS	Extracorporeal Life Support
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
eCPR	extrakorporale kardio-pulmonale Reanimation
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
EPL	estimated percentage lysis
ES	Einstichstellen
F	French
FFP	fresh frozen plasma
FiO ₂	fraction of inspired oxygen
g	Gramm
GI	Gastrointestinaltrakt
GP	Glykoprotein
h	Stunden
Hb	Hämoglobin
HIPA	Heparin-induzierter Thrombozytenaggregationstest
HIT II	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HMK	high molecular weight kininogen

HNO	Hals-Nasen-Ohren
HZV	Herzzeitvolumen
IA	intraabdominell
ICU	Intensivstation
icu-disctime	ICU-Entlassungsdatum
icu-disctime	ICU-Entlassungsuhrzeit
ID	Innendurchmesser
IE	internationale Einheiten
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin-6
INR	international normalized ratio
IRB	Institutional Review Board
ISI	international sensitivity index
IVC	inferior vena cava
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
K-Zeit	Kinetik-Zeit
LBW	lean bodyweight
LDH	Laktat-Dehydrogenase
LKH	Landeskrankenhaus
lpm	liter per minute
LTOT	Langzeit-Sauerstofftherapie
LY30	lysis at 30 minutes
m ²	Quadratmeter
MA	Maximale Amplitude
mbar	Millibar
MCF	maximum clot firmness
Med-ICU	Allgemeine Intensivstation
mg	Milligramm
min	Minuten
ML	maximum lysis
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MNPT	mean normal prothrombin time
MP	Mikropartikel
NIV	Nichtinvasive Beatmung
NO	Stickstoffmonoxid
O ₂	Sauerstoff
OAK	orale Antikoagulanzen
OGI	oberer Gastrointestinaltrakt
OR	Odds-Ratio
paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAI-1	Plasminogen-Aktivator Inhibitor 1
PAI-3	Protein-C-Inhibitor
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAR	protease-aktivierte Rezeptoren
PE	Phosphatidylethanolamine
PEEP	positiv endexpiratorischer Druck
PF4	Plättchenfaktor 4

pfHb	plasma-freies Hb
PIP	peak inspiratory pressure
PK	pre-kallikrein
PL	Phospholipide
POC	point of care
polyP	Polyphosphat
PS	Phosphatidylserine
PTT	partial thromboplastin time
PULM	pulmonal
pvO ₂	venöser Sauerstoffpartialdruck
PZ	Prothrombinzeit
Q	Fluss
R	Widerstand
R ²	Bestimmtheitsmaß
ROTEM®	Rotationsthrombelastometrie
rpm	rounds per minute
RR _{sys}	systolischer Blutdruck
rtPA	rekombinanter Gewebsplasminogenaktivator
R-Zeit	Reaktions-Zeit
s	Sekunde
SAPS-II	simplified acute physiology score 2
SvO ₂	venöse Sauerstoffsättigung
TAFI	Thrombin-aktivierter Fibrinolyse-Inhibitor
TEG®	Thromboelastographie
TF	tissue factor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
TIC	traumainduzierte Koagulopathie
TK	Thrombozytenkonzentrat
TNF	Tumornekrosefaktor
tPA	Gewebsplasminogenaktivator
TXA	Tranexamsäure
TXA ₂	Thromboxan A ₂
U	Units
u.a.	unter anderem
UFH	unfraktioniertes Heparin
UGI	unterer Gastrointestinaltrakt
ULN	upper limit of normal
V-A	Veno-Arteriell
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
VO ₂	Sauerstoffextraktion
VT	Atemhubvolumen
V-V	Veno-Venös
vWF	Von-Willebrand Faktor
ZNS	Zentrales Nervensystem
α-Winkel	alpha-Winkel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematischer Ablauf der intrinsischen und extrinsischen Gerinnung mit gemeinsamem Endweg	19
Abbildung 2: Modell eines viskoelastischen Test nach Dr. Hartert	27
Abbildung 3: Historische Kurvendarstellung des Tests	27
Abbildung 4: Funktionsweise TEG® 5000	28
Abbildung 5: Indikationskriterien nach EOLIA für die Implantation einer V-V-ECMO	42
Abbildung 6: Bestimmung und Behandlung von erworbenen Blutungskomplikationen unter ECMO	45
Abbildung 7: BMI-Verteilung gesamt	55
Abbildung 8: Altersverteilung gesamt	55
Abbildung 9: Häufigkeit der Komorbiditäten	55
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen klassischen Laborparametern (anti-Xa-Aktivität und aPTT) im Vergleich zu viskoelastischen Parameter (R-Zeit).....	57
Abbildung 11: Verteilung der Hauptblutungslokalisationen	58

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterschiedliche TEG® -Verfahren	29
Tabelle 2: Vergleich ROTEM® und TEG®-Parameter	30
Tabelle 3: Faktoren, die zur Entstehung einer Pumpenkopfthrombose beitragen können	47
Tabelle 4: Schweregrad der Blutung nach BARC.....	58
Tabelle 5: Verteilung von Blutungsevents	58

Einleitung

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist heute als ein fester Bestandteil der Intensivmedizin bei Patient*innen mit akutem respiratorischem oder kardialem Versagen verankert, insbesondere dann, wenn konventionelle Maßnahmen erschöpft sind. Durch den Einsatz der ECMO kann Patient*innen eine temporäre Unterstützung respektive eine Überbrückung der Funktionen von Lunge und Herz-Kreislauf-System angeboten werden, um vital bedrohliche Krankheitsphasen zu überdauern, während potenziell reversible Ursachen behandelt werden. Trotz des technischen Fortschrittes und zunehmend standardisierter Behandlungsprotokolle haben ECMO-Patient*innen nach wie vor eine hohe Mortalität und Morbidität. Dabei spielt der Eingriff in das hämostatische Gleichgewicht eine große Rolle, welcher sich aus den komplexen Interaktionen zwischen dem Blut und den künstlichen Oberflächen des ECMO-Kreislaufs ergibt. Die Gerinnungssituation unter ECMO ist als diffizil-labiles Gleichgewicht zwischen Thrombose- und Blutungsrisiko zu betrachten. Systemische Inflammation und Gerinnungsstörungen erhöhen das Risiko für Blutungen, wohingegen die Kontaktaktivierung an Kanülen und Oxygenator und die Reduktion der fibrinolytischen Aktivität das Entstehen von Thrombosen begünstigen. Dies stellt behandelnde Intensivmediziner*innen vor die Herausforderung, eine suffiziente Antikoagulation sicherzustellen, ohne dabei ein inakzeptabel hohes Blutungsrisiko in Kauf zu nehmen. Um dieser Dualität gerecht zu werden, erfolgt die therapeutische Steuerung der Antikoagulation, welche meist mit unfraktioniertem Heparin (UFH) durchgeführt wird, mittels unterschiedlicher Gerinnungstests. Diverse Publikationen attestieren der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) im Vergleich zur anti-Xa-Aktivität unter ECMO deutliche Limitationen (1,2). Auch die anti-Xa-Aktivität unterliegt bei ECMO-Patient*innen gewissen Einschränkungen (3).

Viskoelastische Verfahren (z.B. TEG®) können erhebliche Zusatzinformationen zur Steuerung der Antikoagulation liefern. Dieser Vergleich zwischen globalen und viskoelastischen Gerinnungstests ist bis dato nur wenig untersucht. Die vorliegende Arbeit verfolgt das Ziel, die Korrelation zwischen aPTT, anti-Xa-Aktivität und der R-Zeit aus TEG® bei ECMO-Patient*innen zu vergleichen und ergänzend zu untersuchen, ob Veränderungen einzelner Parameter mit Mortalität oder Komplikationen wie Thrombosen oder Blutungsereignissen assoziiert sind.

1 Allgemeines zur Blutgerinnung

Die Blutgerinnung, in der gängigen Literatur auch als Hämostase (vom altgriechischen αἷμα *haíma* „Blut“, und στάσις *stasis* „Stockung, Stillstand“) bezeichnet, stellt einen essenziellen Vorgang des menschlichen Körpers dar. Die komplexen Mechanismen der Hämostase sehen sich dabei im Wesentlichen mit zwei Aufgaben konfrontiert: Auf der einen Seite soll der Blutverlust des menschlichen Körpers auf ein Minimum beschränkt und im Idealfall die Blutung zum Stillstand gebracht werden, auf der anderen Seite muss das Blut einen bestimmten Grad an Flussfähigkeit aufrechterhalten, um so als Transportsystem fungieren zu können (4).

Die Hauptaufgaben der Hämostase sind somit Blutungen zu stillen, Blutverluste zu minimieren, die Fließfähigkeit des Blutes optimal zu halten und ferner auch die Wundheilung inklusive Angiogenese zu unterstützen. Damit der Vorgang der Hämostase so reibungslos und effektiv wie möglich ablaufen kann, bedarf es eines diffizilen Zusammenspiels zwischen dem mit Endothel ausgekleideten Gefäßsystem, den zellulären Bestandteilen des Blutes (v.a. Thrombozyten) und den im Blut zirkulierenden, körpereigenen Eiweißen und Enzymen mit dem gemeinsamen Ziel, einen stabilen Thrombus zu bilden (5).

Anhand dieses Konzepts kann die Blutgerinnung in drei Phasen unterteilt werden:

- Vasokonstriktion
- primäre (zelluläre) Hämostase: Thrombozyten-Adhäsion und Thrombozyten-Aktivierung zur Bildung eines „weißen“ Plättchen-Thrombus
- sekundäre (plasmatische) Hämostase: Aktivierung der Gerinnungskaskade und Bildung eines „roten“ Plättchen-Thrombus

Parallel zur Hämostase läuft jener Vorgang ab, um eine überschießende Gerinnung zu verhindern und bereits gebildete Gerinnsel wieder aufzulösen – die Fibrinolyse.

1.1 Vasokonstriktion

Ziel der Vasokonstriktion ist es, den Blutfluss in verletzten Arealen zu minimieren, den Blutverlust zu reduzieren und zur Bildung des primären Plättchen-Thrombus beizutragen. Ein erhöhter mechanischer Zug veranlasst mechanosensitive Ionenkanäle, die zytoplasmatische Kalziumkonzentration in den glatten Gefäßmuskelzellen zu erhöhen, was wiederum zu einer lokalen Kontraktion des entsprechenden Gefäßes führt. Als weitere Stellschrauben, um die myozytäre Kalziumkonzentration zu erhöhen und somit zu Vasokonstriktion zu führen, seien die Mediatoren Adrenalin, Serotonin, Thromboxan A2 (TXA2) und Fibrinopeptid B erwähnt, wobei die letzten beiden von aktivierten Thrombozyten ausgeschüttet werden (6).

1.2 Primäre Hämostase (= zelluläre Hämostase)

Die durch eine Verletzung entstehende Läsion des Endothels führt zum Kontakt von Blut mit dem subendothelialen Bindegewebe. Mit einem hohen prozentuellen Anteil bilden Kollagene einen entscheidenden Anteil aller Proteine in der Gefäßwand, tragen so zur Gewebsintegrität bei und liefern potenzielle Bindungsstellen für von-Willebrand-Faktor (vWF) (7).

Dieser wird von Endothelzellen und Megakaryozyten initial als Prä-pro-vWF-Monomer synthetisiert, dimerisiert, bei Einwirkung von Scherkräften sezerniert und lagert sich zuletzt zu variabel großen vWF-Multimeren zusammen. Diese hochmolekularen Multimere verfügen im Vergleich zu den niedermolekularen Mono- und Dimeren über eine größere Anzahl an Bindungsstellen für Kollagen, den thrombozytär membranständigen Glykoproteinrezeptor (GP-Ib-IX-V) und Faktor VIII, weshalb den Multimeren eine höhere hämostatische Relevanz zugeschrieben wird (4,8,9).

Durch den Kontakt mit subendotheliale Kollagen, beginnen Thrombozyten mit ihrer Umgebung zu interagieren: mit vWF über die GP Ib α im GP-Ib-IX-V-Komplex, mit Kollagen (u.a. GP Ia-IIa) und mit Fibrin und Fibrinogen (GP IIb-IIIa). Die nachfolgende Konformationsänderung von Thrombozyten führt zu vergrößerter Oberfläche und veränderter Zusammensetzung ihrer Phospholipidstruktur, was unter anderem die Interaktion mit weiteren Gerinnungsfaktoren ermöglicht (4,9).

1.3 Sekundäre Hämostase (=plasmatische Hämostase)

Die plasmatische Hämostase bildet ein zentrales Element, wenn es darum geht, in einer genau orchestrierten Abfolge Gerinnungsfaktoren aus ihren inaktiven Vorstufen, den Zymogenen, zu aktivieren. Dabei sind viele prokoagulatorische Substanzen, wie Serinproteasen, Akzeleratoren (z.B. „tissue factor“) und Transglutaminasen involviert (4,9).

Die plasmatische Gerinnung lässt sich demnach auch als eine Reihe proteolytischer Spaltungsvorgänge beschreiben, um den in der primären Hämostase gebildeten weißen Plättchen-Thrombus zu stabilisieren und damit die Wundfläche mittels Fibrin zu verkleben. Hierfür wird plasmatische Gerinnung in drei Wege unterteilt: den extrinsischen Weg, den intrinsischen Weg sowie den gemeinsamen Endweg, der den intrinsischen und extrinsischen Weg miteinander vereint (4).

1.3.1 Extrinsischer Gerinnungsweg

Im physiologischen Zustand bedarf es einer Gewebsverletzung bzw. dem Kontakt der Blutbestandteile mit extravasalen Strukturen um den extrinsischen Gerinnungsweg zu starten. Liegt also eine Gewebsverletzung vor, kommt das Blut mit dem in der vaskulären Adventitia vorliegenden „tissue factor“ (TF), respektive Faktor III, in Berührung, welcher mit dem im Blut zirkulierenden und von der Leber gebildeten Faktor VII in Kontakt tritt und zu Faktor VIIa katalysiert. TF bindet daraufhin Faktor VII/VIIa und bildet mit ihm gemeinsam den TF-VIIa-Komplex (1:1 Verhältnis), welcher in weiterer Folge unter Mithilfe von Kalzium-Ionen (Ca^{2+}) und Phospholipiden (PL) die Umwandlung von Faktor IX zu IXa als Verbindung zum intrinsischen Weg und direkt die Umwandlung von Faktor X zu Xa katalysiert, welcher für den gemeinsamen Endweg entscheidend ist (10–12). Die Bedeutung des extrinsischen Weges liegt darin, für einen raschen Beginn der plasmatischen Gerinnung zu sorgen und somit den initial gebildeten Plättchen-Thrombus zu stabilisieren (12).

1.3.2 Intrinsischer Gerinnungsweg

Im Gegensatz zum extrinsischen Gerinnungsweg kann der intrinsische Weg weitestgehend unabhängig von TF aktiviert werden, weshalb der intrinsische Gerinnungsweg auch als Kontaktaktivierungsweg bezeichnet wird. In vivo wird demnach vor allem der Freisetzung von anorganischen Polyphosphaten (polyP) durch aktivierte Thrombozyten und der daraus folgenden polyP-induzierten Aktivierung von

Faktor XII eine mögliche Rolle als Initiatoren des intrinsischen Weges zugeschrieben (13,14).

Anhand untenstehender Grafik, die den intrinsischen, den extrinsischen Weg und den gemeinsamen Endweg darstellt, lässt sich der Ablauf der intrinsischen Kaskade wie folgt beschreiben:

Durch oben erwähnte Kontaktaktivierung des Faktor XII in Faktor XIIa, unter anderem bedingt durch high molecular weight kininogen (HMK) oder pre-kallikrein (PK), kommt es zur Aktivierung von Faktor XI zu Faktor XIa. Faktor XIa aktiviert wiederum Faktor IX zu Faktor IXa, der mit dem aktivierten Faktor VIIIa, PL und Ca^{2+} den sogenannten intrinsischen Tenase-Komplex bildet und somit Faktor X in den Faktor Xa überführt werden kann (10,12,15).

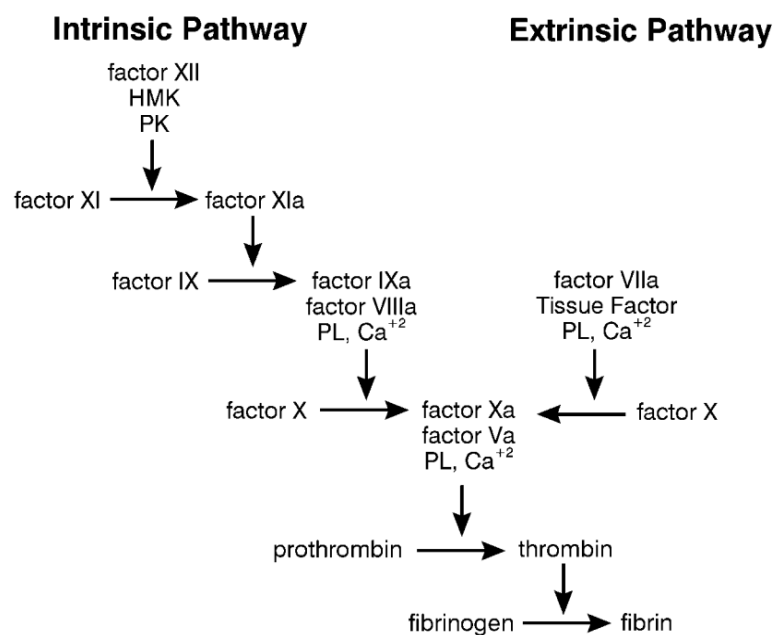


Abbildung 1: schematischer Ablauf der intrinsischen und extrinsischen Gerinnung mit gemeinsamem Endweg aus: *A cell-based model of hemostasis*, Hoffman M.Monroe D. *M.Thrombosis and Haemostasis* (2001)

1.3.3 Gemeinsamer Endweg

Sowohl der intrinsische als auch der extrinsische Weg der Gerinnung münden in einem gemeinsamen Endweg mit dem Ziel eine große Menge Faktor X in Faktor Xa zu überführen. Dieser bindet an Ca^{2+} , PL und seinen aktivierten Co-Faktor Va und bildet somit den Prothrombinase-Komplex der den inaktiven Faktor II (Prothrombin) in Faktor IIa (Thrombin) überführt. Dessen Hauptaufgabe ist die Umwandlung von Fibrinogen (Faktor I) in Fibrin (Faktor Ia). Zusätzlich bedingt Thrombin die Freisetzung von Thrombozytenaktivatoren wie Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und TXA2 und trägt somit zur Aggregation bei. Gemeinsam mit sogenannten PARs (protease-aktivierte Rezeptoren) – einer Gruppe von G-Protein gekoppelten Rezeptoren – ist es Thrombin via PAR1 und PAR4 möglich einen zellulären Signalweg bei Thrombozyten einzuleiten und so die Sekretion und Aggregation zu verstärken (10,16). Weiters werden unter Einwirkung von Thrombin an Thrombozytenmembranen vermehrt Adhäsionsmoleküle (z.B. P-selectin) präsentiert (16).

Die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade stellt demnach die durch Thrombin (Faktor IIa) katalysierte Reaktion von Fibrinogen (Faktor I) zu Fibrin (Faktor Ia) dar, um so einen stabilen Thrombus zu bilden.

1.4 Cell Based Model

Das Verständnis rund um die komplexen Mechanismen der Hämostase konnte in den letzten Jahrzehnten durch stetige Forschung vorangetrieben werden. Rezente Modelle, welche die Rolle von Zellen in vitro beleuchten aber auch die Möglichkeit auf Systeme zurückgreifen zu können, die eine Beobachtung der Gerinnung in vivo ermöglichen, haben dazu beigetragen. Im Gegensatz zum Kaskaden-Modell, das die Gerinnung in enzymatischen Schritten veranschaulicht, jedoch nicht in allen Einzelheiten den Gerinnungsprozess in vivo erklärbar macht, beleuchtet das Cell Based Model thrombozytäre Membranbindungsstellen für Gerinnungsproteine in Interaktion mit der Gefäßwand als dynamischen Prozess (17,18).

1.4.1 Rolle von Membran-Oberflächen

Sämtliche humane Zellen sind von einer Phospholipiddoppelschicht umgeben, und beherbergen eine große Anzahl an variabel exprimierbaren Oberflächenproteinen. Im neutralen Zustand finden sich an der Außenseite der Thrombozytenmembran eine Konstellation aus u.a. Phosphatidylcholinen und Sphingomyelinen, während

die Innenseite der Membran Phosphatidylserine (PS) und Phosphatidylethanolamine (PE) trägt. Werden entsprechende Zellen aktiviert, wie beispielsweise bei der Konfrontation von Thrombozyten mit Plättchenaktivatoren, beginnt die Aminophospholipid-Translokase PS an die Außenseite der Membran zu transportieren. Dadurch werden die prokoagulatorischen Eigenschaften der Zellmembran deutlich erhöht (19,20).

1.4.2 Rolle von Mikropartikeln

Mikropartikel (MP) sind Vesikel, die von membranumgebenen Zellen unter dem Einfluss von Zytokinen wie Tumornekrosefaktor (TNF) und Interleukin-6 (IL-6) gebildet werden. Der Inhalt der MP ergibt sich dabei vor allem durch jene Zelle, von der sie sich initial abgespalten haben – z.B. vWF-Multimere in MP von Endothelzellen. Der prokoagulatorische Einfluss von MP ergibt sich durch eine Vielzahl an Bindungsstellen für Gerinnungsfaktoren (20).

1.5 Phasen des Cell Based Models

1.5.1 Initiation

Um die Gerinnung anhand des Cell Based Model zu beschreiben, bedarf es zweier unterschiedlicher Zellen: eine Zelle mit angelagertem TF und Thrombozyten.

Tritt im Rahmen einer Verletzung Blut in Kontakt mit einer TF-tragenden oder TF-exprimierenden Zelle (z.B. Fibroblasten), wird Faktor VIIa an den exprimierten TF gebunden. Durch den entstandenen TF-FVIIa Komplex wird zunächst noch mehr Faktor VII in Faktor VIIa überführt, was zu einer noch größeren TF-FVIIa-Komplex-Aktivität beiträgt und so kleine Mengen an Faktor IX und X in ihre aktivierten Formen überführt werden können. Die Menge an Faktor Xa, die aus der Aktivität des TF-FVIIa-Komplexes resultiert, ist in der Lage, an seinen zuvor durch Faktor Xa aktivierten Ko-Faktor, Faktor Va, zu binden und so den Prothrombinase-Komplex zu bilden. Dieser hat die Aufgabe, kleine, aber doch relevante Mengen von Faktor II in Thrombin (Faktor IIa) zu überführen. Im Gegensatz zu Faktor Xa, dessen Wirksamkeit ausschließlich auf den Prothrombinase-Komplex bzw. die Bindung an eine TF-tragende Zelle zurückzuführen ist und bei Dissoziation aus entsprechender Umgebung umgehend von „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) Proteinen oder Antithrombin III (AT III) inaktiviert wird, ist der aktivierte Faktor IXa in der Lage benachbarte Zellen oder Thrombozyten ungebunden zu erreichen, zumal sich Faktor IXa

immun gegenüber der Inaktivierung durch TFPI zeigt und erheblich langsamer durch AT III gehemmt wird (17,18).

1.5.2 Amplifikation

Die zuvor erwähnte kleine, aber relevante Menge an aktiviertem Faktor IIa ist in der Lage, sich von TF-tragenden Zellen zu lösen, um in weiterer Folge lokale Thrombozyten zu aktivieren. Einhergehend mit der Bindung von Faktor IIa an Thrombozyten ist eine Konformationsänderung, die vor allem die Oberflächenbeschaffenheit der nun aktivierten Thrombozyten betrifft. Dies zeigt sich in einer veränderten Zusammensetzung der Membran-Phospholipide an der Thrombozytenoberfläche, die gemeinsam mit der strukturellen Oberflächenveränderung und konsekutiver Vergrößerung eine zunehmende prokoagulatorische Umgebung schaffen. Zusätzlich kommt es zur Degranulation von Thrombozyteninhalten. Neben der Aktivierung von Thrombozyten führt Thrombin an der Thrombozytenoberfläche zur Aktivierung von Faktor V und löst Faktor VIII aus seiner Bindung mit vWF und auch diesen anschließend zu aktivieren. Mit der Aktivierung und Bindung der Faktoren Va und VIIIa an der Thrombozytenoberfläche wird die Bildung von großen Mengen Thrombin initiiert (8,17,18).

1.5.3 Propagation

Die freigesetzten Inhalte der Thrombozyten-Granulae sorgen nun dafür, dass weitere Thrombozyten rekrutiert und aktiviert werden können und so die Phase der Propagation eingeleitet wird. Faktor IXa, welcher durch die Aktivität des TF-VIIa-Komplexes gebildet wurde, bindet mit dem zuvor in der Amplifikation aktivierten Faktor VIIIa zum membranständigen VIIIa-IXa-Komplex, was zur Bildung von großen Mengen Faktor Xa an der Oberfläche der aktivierten Thrombozyten führt. Faktor Xa bildet mit Faktor Va nun den Prothrombinase-Komplex der Prothrombin in Thrombin überführt. Bei nun ausreichender Menge und Geschwindigkeit der Katalyse von Fibrinogen zu Fibrin, polymerisieren die zuvor löslichen Fibrinmoleküle zu einem unlöslichen Fibrinnetzwerk unter der Aktivität von Faktor XIIIa (17,19).

1.6 Fibrinolyse

Eingangs sei erwähnt, dass bereits die plasmatische Gerinnung selbst über eine Bandbreite an Inhibitoren verfügt, um überschießende Gerinnungsvorgänge zu limitieren. Antagonistisch zu Serinproteasen existieren Serinproteaseinhibitoren, auch Serpine genannt, wie beispielsweise Antithrombin und der Protein-C-Inhibitor (PAI-3). Weiters tragen TFPI (durch Inaktivierung des TF-VIIa-Komplexes und Hemmung des Faktor Xa) und die in der Leber synthetisierten Proteine C, S und Z zur Gegenregulation bei. Zusätzlich kann der endothelständige Rezeptor Thrombomodulin Thrombin mit hoher Affinität binden, wodurch Thrombin seinen prokoagulatorischen Charakter verliert. Durch den daraus resultierenden Komplex wird Protein C in aktiviertes Protein C (APC) überführt, welches wiederum die Faktoren VIIIa und Va hemmt (4,9).

Auch bereits gebildete Gerinnsel und Fibrinnetzwerke können durch das Fibrinolyse-System wieder aufgelöst werden. Hierfür primär verantwortlich zeigt sich Plasmin – ebenfalls eine Serinprotease – welches aus seiner inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen, durch den Gewebsplasminogen-Aktivator (tPA) aktiviert wird. Bedingt durch eine hohe Aktivität an Fibrin steigt analog die Aktivität von Plasmin, welches daraufhin die Fibrinnetze in Abbauprodukte des Fibrins, zu den D-Dimeren, aufspaltet. Um auch hier wiederum eine überschießende bzw. frühzeitig einsetzende Fibrinolyse zu verhindern agieren Inhibitoren wie „thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor“ (TAFI) oder Plasminogen-Aktivator Inhibitor (PAI-1) (4,9).

1.7 Globale Gerinnungstests

Globale Gerinnungstests zielen als „Suchtests“ primär darauf ab, schwere Gerinnungspathologien zu detektieren, ohne sich dabei auf individuelle Proteine oder Gerinnungswege zu fokussieren. Sie können weiters als „Funktionstests des hämostatischen Systems“ bezeichnet werden. Sie wurden entwickelt um Untersuchungsmodalitäten *in vitro* zu schaffen, in denen die Interaktion der einzelnen, an der Gerinnung beteiligten Komponenten möglichst ähnlich zu jenen *in vivo* abläuft (21).

1.7.1 Historisches zu Gerinnungstests

Die ersten Gerinnungstests, die sich gegen Ende des 19. Jahrhunderts bzw. zu Beginn des 20. Jahrhunderts etablierten, basierten auf der simplen Methode die Zeit zu messen, in der ein definiertes natives Blutvolumen in einem Glasröhrchen ein stabiles Gerinnsel bildete – sog. „whole blood clotting“ (22). Die „partial thromboplastin time“ (PTT) wurde erstmals von Langdell im Jahr 1953 publiziert, der thrombozytenarmem Plasma negativ geladene PL beifügte, um so die Gerinnung zu initiieren (23). Trotz der großen Erfolge der PTT zeigten sich gewisse Nachteile. Der verlängerte Kontakt von Plasma zur Glasoberfläche der Teströhrchen ging mit einem großen Verlust an Faktor I und II einher. Dies führte zu einer Verschlechterung der Gerinnungsfähigkeit des Plasmas und begünstigte so präanalytische Fehler (24,25). Diese Oberflächeninteraktion konnte von Proctor und Rapaport 1961 durch die Zugabe von Kaolin zu zentrifugiertem und rekalkifiziertem Plasma reduziert werden und verbesserte so die aPTT hinsichtlich Reproduzierbarkeit und Verkleinerung der Referenzintervalle (25).

1.7.2 PZ und aPTT

PZ und aPTT sind die mit Abstand am häufigsten verwendeten Tests, um die Gerinnung abzubilden. Sie werden als die Zeit in Sekunden (s) definiert, die benötigt wird, um thrombozytenarmes Plasma unter dem Einsatz von Gerinnungstriggern zu koagulieren. Für die PZ bedient man sich vorrangig des TFs in der Kombination als TF-VIIa-Komplex in Assoziation mit PL und Calcium-Chlorid. Für die aPTT werden als Gerinnungstrigger negativ geladene PL-Aktivatoren und Calcium-Chlorid verwendet. Beide Tests sind sensitiv für Störungen, welche die Faktoren X, V, II und Fibrinogen betreffen. Die PZ zeigt sich zusätzlich für Veränderungen der Faktor VII-Aktivität, die aPTT für Faktoren XII, XI, IX und VIII sensitiv – die Funktion des Faktor XIII bilden die Tests nicht ab (23,26).

Limitationen der aPTT sind hämolytische Zustände bzw. Hyperbilirubinämie (beides bei ECMO-Therapie häufig). Des weiteren relevant für die klinische Praxis ist die korrekte Interpretation der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher aPTT-Referenzwerte, die vom verwendeten Reagenz abhängig sind (27,28).

1.7.3 Quick-Wert und INR

Um im klinischen Alltag Aussagen zur Beurteilung der extrinsischen Gerinnung treffen zu können, werden heutzutage flächendeckend der Quick-Wert (= PZ) sowie das „international normalized ratio“ (INR) bestimmt. Insbesondere im Rahmen des Monitorings von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) wird den beiden Tests ein großer Stellenwert zugeschrieben.

1.7.3.1 INR und Standardisierung

Laut der „World Health Organization“ sollten bei der Anwendung von unterschiedlichen PZ-Testmethoden (Quick und Owren) bei Verwendung des selben Patient*innen-Blutes ähnliche Ergebnisse resultieren. Um dies gewährleisten zu können, müssen unterschiedliche Tests standardisiert werden. Das Standardisierungsverfahren beinhaltet den Bezug der PZ auf einen internationalen Kalibrierungsfaktor, den sogenannten ISI („international sensitivity index“). Die INR gibt also an, wie die PZ wäre, wenn das Plasma mit dem internationalen Standard und nicht mit dem lokal verwendeten Thromboplastin getestet worden wäre (23,26,29).

Sie wird wie folgt berechnet (1):

$$(1) INR = \left(\frac{PZ}{MNPT}\right)^{ISI}$$

Wobei „PZ“ die gemessene Prothrombin-Zeit, MNPT („mean normal prothrombin time“) das geometrische Mittel an PZs der gesunden Erwachsenenpopulation und ISI der „international sensitivity index“ ist.

1.7.4 anti-Xa-Aktivität

Mit der Bestimmung der anti-Xa-Aktivität ist es möglich, die inhibierenden Eigenschaften des Heparins auf Faktor Xa indirekt zu messen. Dadurch können die Effekte von verabreichtem UFH zuverlässig bestimmt werden. Analog zu den Limitationen der aPTT, kommt bei hohen Konzentrationen von Bilirubin und freiem Hb im Blut zu falsch niedrigen Anti-Xa-Messungen. Zudem spiegelt die Bestimmung der anti-Xa-Aktivität weder das zelluläre noch das plasmatische, hämostatische Potenzial von Patient*innen wider (27).

1.8 Viskoelastische Tests

Viskoelastizität beschreibt die Dualität von Materialien sich sowohl permanent (viskos) als auch temporär (elastisch) zu verformen. Setzt man Blut einer Schubspannung aus, verhält es sich vor Einsetzen der Gerinnung viskos. Lässt man Blut gerinnen, so verliert es zunehmend seine viskosen Eigenschaften zugunsten der elastischen (30).

Viskoelastische Tests dienen dem Zweck, Gerinnungseigenschaften von Vollblut unter möglichst physiologischen Bedingungen dynamisch zu analysieren und zwar am Übergang von viskos zu elastisch. Die Thrombelastographie TEG® und die Rotations-Thrombelastometrie (ROTEM®) bilden die beiden Haupttestverfahren. Im Gegensatz zu globalen Gerinnungstests, wie PZ/INR/Quick-Wert oder aPTT, die in erster Linie die plasmatische Gerinnung von zentrifugiertem, zellfreiem Plasma abbilden, bieten viskoelastische Tests die Möglichkeit, plasmatische, zelluläre und fibrinolytische Bestandteile der Hämostase in Echtzeit durch Messungen von Vollblut wiederzugeben. Weiters sind viskoelastische Testverfahren als „point of care“ (POC) erhältlich. Somit können Parameter bezüglich Effektivität der Gerinnung und

anschließender Stabilität des Clots unmittelbar in individualisierte Behandlungsentscheidungen einfließen (31) .

1.8.1 Geschichte der viskoelastischen Tests

Das erste Mal wurde ein viskoelastischer Test 1948 von Dr. Hellmut Hartert publiziert. Um dynamische Gerinnungsvorgänge darstellen zu können, entwickelte Dr. Hartert einen Mechanismus, der aus einem rotierenden Edelstahlgefäß und einem in Paraffinöl gelagerten, konzentrischen Stempel bestand (32).

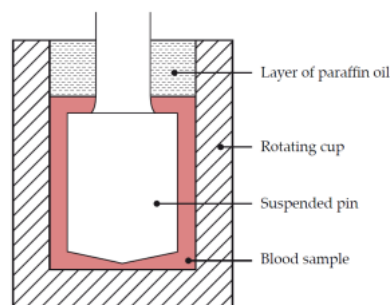


Abbildung 2: Modell eines viskoelastischen Test nach Dr. Hartert aus: Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic hemostatic assays: moving from the laboratory to the site of care - a review of established and emerging technologies. Diagnostics (Basel), 2020

Um einen Test durchzuführen, wurde eine Blutprobe in ein entsprechendes Gefäß überführt, der Stempel positioniert und das Gefäß in Rotation versetzt. Während sich die Becherkammer mit einer viskosen Substanz, im konkreten Fall Vollblut, drehte, blieb der paraffinöl gelagerte Stempel zunächst unbewegt. Die während der Rotation entstandenen Scherkräfte zwischen Becher und Stempel resultierten in einer permanenten Verformung des Blutes. Bildete sich nun ein Gerinnsel, gewann das Blut an Festigkeit und nahm zunehmend elastische Eigenschaften an. Durch die zunehmende Unverformbarkeit des Blutes wurde Kraft auf den initial stationären Stempel übertragen, welcher sich daraufhin analog zum Edelstahlgefäß in Rotation versetzte. Diese Bewegungen von Gefäß und Stempel wurden schlussendlich auf einen Film übertragen und graphisch dargestellt (30).

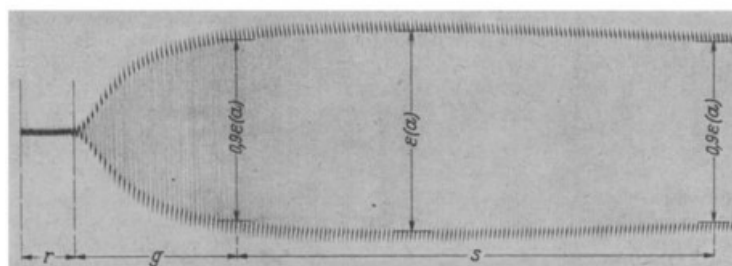


Abbildung 3: Historische Kurvendarstellung des Tests aus: Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic hemostatic assays: moving from the laboratory to the site of care - a review of established and emerging technologies. Diagnostics (Basel), 2020

Aufbauend auf den Erkenntnissen von Dr. Hartert finden auch heutzutage verwendete viskoelastische Testverfahren in ähnlicher Art und Weise statt. Für TEG® 5000, welches ursprünglich von Haemoscope entwickelt wurde, wurden 0,36 ml einer Blutprobe in einen beheizten Becher überführt, welcher sich anschließend in einer definierten Geschwindigkeit drehte. Ein Stempel, welcher wiederum an einem Spannungsdraht befestigt war, detektierte via elektromechanischer Sensoren in Echtzeit die sich verändernde Viskoelastizität der Blutprobe (30,31).

Der Unterschied zu ROTEM®, welches kurz nach dem TEG® 5000 entwickelt wurde, liegt darin, dass diesmal der beheizte Becher, in den die Blutprobe überführt wird, stationär bleibt und der Stempel in Rotation versetzt wird. Bildet sich nun ein Gerinnsel, übt dieses Gerinnsel auf den sich rotierenden Stempel einen Widerstand aus, der den sich rotierenden Stempel in seiner axialen Bewegung beeinflusst (30).

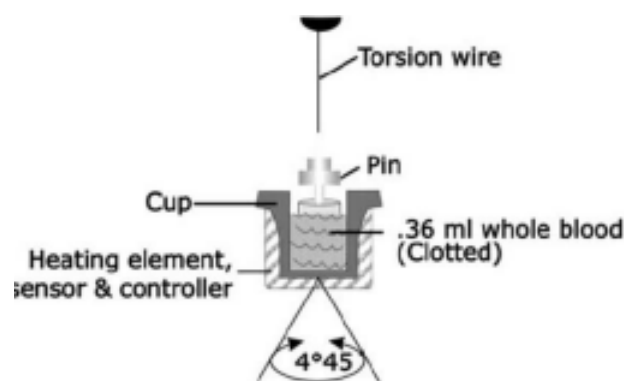


Abbildung 4: Funktionsweise TEG® 5000, aus: Hartmann J, Murphy M, Dias JD. *Viscoelastic hemostatic assays: moving from the laboratory to the site of care - a review of established and emerging technologies*. *Diagnostics (Basel)*, 2020

Beide Verfahren, TEG® und ROTEM®, visualisieren die sich ändernde Viskoelastizität des Blutes über die Zeit via mechanische (TEG®) oder optische (ROTEM®) Messungen, stellen sie in Form von Kurven dar und liefern somit Informationen über die Blutgerinnung in Echtzeit – beginnend bei der Gerinnselbildung über die Stabilisierung bis hin zur Auflösung des Gerinnsels (31).

1.8.2 TEG® heute – TEG® 6s-Analyzer

Die heutzutage verwendeten Geräte funktionieren weitestgehend automatisch. Die Zufuhr der entsprechenden Blutmenge wird durch das Gerät kontrolliert. Des Weiteren ist es möglich, unterschiedliche Tests simultan durch unterschiedliche Arbeitskanäle mit unterschiedlichen Reagenzien des TEG® durchzuführen und so differenzierte Informationen zu erhalten (30,31):

TEG® Test	Aktivierung/Reagenz	Beurteilung
Kaolin-TEG®	Kaolin	ähnlich der aPTT
Rapid-TEG®	TF und Kaolin	ähnlich der ACT
HTEG®	Heparinase, Aktivierung durch Kaolin	Verglichen zu Kaolin-TEG®, um UFH-Heparin-Effekte darzustellen
Funktionelles Fibrinogen	TF und Abciximab ²	Verglichen zu Kaolin-TEG®, Gerinnelstärke durch Fibrinogen, unabhängig von Thrombozyten
Nativ	rekalzifiziert	klinisch nicht relevant

Tabelle 1: Unterschiedliche TEG® -Verfahren, modifiziert aus Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. Am J Hematol

Durch den Vergleich mit Kaolin-TEG® und HTEG® kann eine Abschätzung der Heparinwirkung erfolgen bzw. Hinweise auf Gerinnungsstörungen liefern, die durch eine notwendige Heparinisierung im Kaolin-TEG® verschleiert würden (33).

Durch diese unterschiedlichen Verfahren ergibt sich eine Vielzahl an klinischen Einsatzgebieten für TEG®, vor allem bei Patient*innen, die im Rahmen von Blutungen und damit einhergehendem Transfusionsbedarf von schnell verfügbaren Gerinnungsparametern profitieren und globale Gerinnungstests wie PZ und aPTT zu lange dauern würden, um eine frühzeitige, gezielte Therapie einzuleiten. Des Weiteren bilden PZ und aPTT im Wesentlichen nur den initialen Anteil der Blutgerinnung ab, welcher im TEG® durch die R-Zeit abgebildet wird (31).

² GP IIb/IIIa Rezeptor-Inhibitor

1.8.2.1 Beurteilung von TEG®-Parametern

Betrachtet man den ausgegebenen Graphen im Rahmen einer TEG®-Analyse können folgende Anteile/Parameter unterschieden werden (31,34):

TEG®-Parameter		ROTEM®-Parameter
R-Zeit	Zeit bis zur initialen Fibrinbildung	CT (clotting time)
K-Zeit	Zeit von initialer Fibrinbildung bis zur festen Gerinnsel-Bildung	CFT (clot formation time)
α-Winkel	Polymerisationsgeschwindigkeit	α-Winkel
MA	Maximale Amplitude bzw. Festigkeit des Gerinnsels	MCF (maximum clot firmness)
LY30	Lyseindex nach 30 bzw. 60 min	LI30/LI60
EPL	Max. prozentuale Lyse	ML (maximum lysis)

Tabelle 2: Vergleich ROTEM® und TEG®-Parameter modifiziert aus Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. Am J Hematol

R-Zeit (Reaktions-Zeit):

Die R-Zeit ist definiert als jener Zeitpunkt vom Beginn des TEG® bis zum ersten messbaren Fibrinaufbau und bietet die Möglichkeit, Aussagen zum enzymatisch ablaufenden Anteil der Gerinnung zu treffen. Der erste messbare Fibrinaufbau ist erreicht sobald im TEG® eine Amplitude von 2 mm erreicht wird, was unter normalen Bedingungen nach 180-480s eintritt. Demnach kann die R-Zeit als Korrelat zu den globalen Gerinnungstests PZ und aPTT gesehen werden.

Die R-Zeit zeigt sich vor allem bei Patient*innen mit hohen Blutverlusten, Gerinnungsfaktoren-Mangel oder Antikoagulation, vor allem bei Hemmung des intrinsischen Gerinnungsweges, verlängert (33,35).

Abgeleitet von der R-Zeit, können bei Auffälligkeiten – Verlängerung oder Verkürzung der R-Zeit im TEG® - unterschiedliche Behandlungspfade eingeschlagen werden. So gibt es beispielsweise die Empfehlung, bei einer Verlängerung der R-Zeit auf > 15min „fresh frozen plasma“ (FFP) zu verabreichen bzw. bei Verkürzung der R-Zeit auf <4min eine Antikoagulation zu starten (33).

K-Zeit (Kinetik-Zeit):

Ein weiterer Abschnitt auf der TEG®-Kurve ist die K-Zeit oder auch Kinetik-Zeit. Sie ist definiert als das Ende der R-Zeit mit einer Amplitude von 2mm bis zu einer

Amplitude von 20mm – unter physiologischen Bedingungen zwischen 60-180s. Als Korrelat zur Gerinnung kann diese Zeit als jene beschrieben werden, die Aussagen über die Geschwindigkeit der Fibrinvernetzung und somit die initiale Gerinnsel-Stabilität zulässt. Im Gegensatz zur R-Zeit, die den Start der plasmatischen Gerinnung markiert, repräsentiert die K-Zeit die initiale Phase der Gerinnsel-Stabilisierung, welche von verschiedenen Faktoren wie der Fibrinogen-Konzentration, der Fibrin-Polymerisation und der Thrombozyten abhängt (33,35,36).

Die K-Zeit zeigt sich also vor allem unter folgenden Umständen verlängert:

- Thrombozyten-Mangel
- Hypofibrinogenämie und/oder –Dysfunktion
- (Faktor XIII Mangel)

Allerdings unterliegt die K-Zeit und deren Interpretation im klinischen Kontext einer Limitation, wenn die finale Gerinnsel-Stärke die definitionsmäßig vorgegebene Amplitude von 20mm nicht erreicht (37).

α-Winkel:

Der α-Winkel oder auch „alpha-Angle“ bezieht sich auf die Steilheit des Kurvenverlaufs zwischen gedachter x-Achse resultierend aus der initialen Gerinnselbildung (R-Zeit) und jenem Punkt bei dem sich die TEG®-Kurve aufzuteilen beginnt, und sich der typische Kurvenverlauf ergibt – hinzufügend, dass es eine große Variabilität in der Definition des α-Winkels gibt (33,37).

Analog zur K-Zeit, allerdings in seinem Verhalten zur K-Zeit umgekehrt proportional, spiegelt der α-Winkel die Fibrinogen-Umwandlung und die anschließend folgende Polymerisation wieder. Daher kann bei einer Verschmälerung des α-Winkels ähnlich zur K-Zeit auf Thrombopenien oder Hypofibrinogenämien geschlossen werden. Kommt es zu genannter Verschmälerung des α-Winkels, dessen Referenzbereich zwischen 55-78° liegt, auf <45° wird die Gabe von Fibrinogenkonzentraten oder Kryopräzipitaten empfohlen (33,35,37).

MA (Maximale Amplitude):

Die MA erlaubt Aussagen zur maximalen Festigkeit („Clot-Firmness“) des gebildeten Gerinnsels. Die MA wird in mm gemessen und ist jener Bereich auf der TEG®-Kurve, der die größte Amplitudenauslenkung repräsentiert. Mithilfe der MA kann also indirekt auf die Anzahl der Thrombozyten, die Thrombozytenfunktion und, auf die Fibrinogenwirkung geschlossen werden (33).

Ist die MA in der TEG®-Kurve erniedrigt, kann das einerseits auf quantitative Thrombozytenstörungen andererseits auf niedrige Fibrinogen-Spiegel zurückzuführen sein. An dieser Stelle sei erwähnt, dass die MA bis zu unterschiedlichen Thrombozytenkonzentrationen latent normal sein kann, bis sie sich bei Vorliegen einer ausgeprägten Thrombopenie als pathologisch definiert (33).

Der Normwert der MA liegt bei 51-69s – wird dieser Normwert unterschritten empfiehlt sich bei pathologischen MA-Werten und entsprechender klinischer Indikation bspw. die Substitution von Thrombozyten-Konzentraten (33,37).

LY30 („lysis at 30 minutes“):

Der abschließenden Kurventeil spiegelt die fibrinolytische Aktivität des Blutes wieder. Die LY30 beschreibt den prozentualen Abfall der Kurvenamplitude – und zwar exakt 30 Minuten nach Erreichen der MA. Eine Erhöhung der LY30 bezogen auf den Normalwert von <3%, spricht demnach für hyperfibrinolytische Zustände, wie sie bei schwer traumatisierten Patient*innen oder bei iatrogenen Thrombolyse auftreten. Therapeutisch kann intravenöse Tranexamsäure (TXA) eingesetzt werden (31,33).

1.8.3 TEG® im klinischen Alltag

Der große Benefit von TEG® gegenüber globalen Tests ergibt sich aus der Geschwindigkeit, mit welcher die Untersuchungsergebnisse vorliegen. Vor allem bei massiv transfusionspflichtigen Patient*innen liegt der Vorteil des TEG® - auch in Kombination mit anderen POC-Tests – darin, einen individuellen zielgerichteten Transfusionsplan für die Patient*innen einzuleiten und so definierte und erkennbare Pathologien der Gerinnung zu therapieren (31,38).

Vor allem bei der traumainduzierten Koagulopathie (TIC) konnte mittels TEG® eine, sich auf die Mortalität nachteilig auswirkende, „low-grade“ Hyperfibrinolyse schneller und sensitiver detektiert werden als mit konventionellen Gerinnungstests. Auch der Transfusionsbedarf im Rahmen von empirischen Massentransfusionsprotokollen bei bestehender Hämorrhagie, definiert als ≥ 10 verabreichte Erythrozytenkonzentrate binnen 24h, konnte reduziert werden und so das Outcome von Patient*innen verbessert werden (31,38).

Weitere klinische Einsatzgebiete, in denen sich TEG® etablierte sind beispielsweise die Herzchirurgie, Lebertransplantationen und an Intensivstationen, bei denen durch den Einsatz von TEG® die Gabe von Blutprodukten, zugunsten von Prothrombin-Komplexen, Fibrinogen- und Thrombozytenkonzentraten, reduziert und damit die Mortalität gesenkt werden konnte (31,33).

1.9 ECMO

Vorübergehende mechanische Herz-Lungen-Unterstützung ist seit langem ein etablierter, innerklinischer Bestandteil, um beispielsweise Patient*innen bei herzchirurgischen Eingriffen behandeln zu können. In den letzten Jahrzehnten wurde diese Herangehensweise technisch weiterentwickelt und zunehmend intensivmedizinisch eingesetzt. So kommt die Unterstützung des Gasaustauschs der Lunge beim schweren „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) zu tragen, während die Unterstützung der Kreislauffunktionen beim kardiogenen Schock eingesetzt werden kann. Die ECMO ist ein Verfahren, dessen Technik auf einem extrakorporalen Kreislauf und Gasaustausch über eine Oxygenator-Membran beruht (39,40).

1.9.1 Technische Komponenten der ECMO

Ein ECMO-System besteht aus einer (Zentrifugal-)Pumpe, die Blut, welches aus dem venösen Kreislauf entnommen wird, durch die extrakorporale Zirkulation mittels kontinuierlichem Fluss transportiert. Die Verbindung zwischen Gefäßsystem der Patient*innen und dem Schlauchsystem der ECMO stellen die ECMO-Kanülen dar. Im Oxygenator wird das Blut mit Sauerstoff angereichert und anfallendes Kohlendioxid (CO₂) mittels „Sweep-Gas“ aus dem Blut entfernt. Nach erfolgter Oxygenierung und Decarboxylierung wird sauerstoffreiches Blut, je nach Konfiguration der ECMO, in den arteriellen (V-A) oder in den venösen (V-V) Kreislauf rückgeführt. Im gesamten extrakorporalen Kreislauf werden mittels Sensoren ständig Druck- und Flusswerte gemessen und an eine Steuereinheit übermittelt. Dabei liegt die Aufgabe der Pumpe darin, die am Steuergerät eingestellte Drehzahl [rpm] in einen Fluss [lpm] zu überführen, wodurch in der Drainagekanüle ein negativer Ansaugdruck und in der Reperfusionsskanüle ein positiver Rückführdruck resultiert. Mittels Wärmetauscher kann außerdem eine effektive Temperaturregulation erreicht werden (40–42).

1.9.2 Diffusion im Oxygenator

Der Gasaustausch im Oxygenator kann analog zum Gasaustausch in der Lunge gesehen werden. Aktuelle Oxygenatoren verwenden mikroporöse Hohlfasermembranen (hollow-fiber), die als dünne, semipermeable Membranen zwischen Gas und Blut fungieren. Um eine größtmögliche Oberfläche für den Gasaustausch zu erreichen, fließt Blut außen (shell side) um die Fasern, während Sweep-Gas durch das Faser-Innere (lumen side) strömt. Das durch die spezielle Konfiguration der Faser-

bündel auftretende Blutfluss-Strömungsprofil optimiert zusätzlich den Gasaustausch im Oxygenator. Zudem bestehen moderne Oxygenatoren aus Polymethylpentenen mit speziellen Beschichtungen, die das verhindern sollen, dass sich Oxygenatorthrombosen ausbilden (43).

1.9.3 Partialdruckdifferenz und Gasaustausch am Oxygenator

Damit ein Gasaustausch über die Oxygenatormembran stattfinden kann, bedarf es, entsprechend dem Diffusionsgesetz, eines Partialdruckgradienten. Der venöse Partialdruck (p_{vO_2}) der blutzugewandten Seite des Oxygenators ist bedeutend geringer als der Sauerstoff-Partialdruck an der blutabgewandten Seite. Sofern die Membran für ein entsprechendes Gas durchlässig und die Strecke kurz genug ist, bleibt Diffusion vom Ort der höheren Konzentration zum Ort der niedrigeren Konzentration so lange bestehen, bis sich ein Equilibrium eingestellt hat.

$$(2) V_{gas} = \frac{A * \dot{D} * (P1 - P2)}{T}$$

Durch das Fick'sche Diffusions-Gesetz (2) ist ersichtlich, dass das Gas-Volumen (V_{gas}), welches über eine Membran diffundiert von der Diffusionsfläche (A), der Diffusionskonstante des entsprechenden Gases (D), der Partialdruckdifferenz des Gases (P) und der Dicke der Membran (T) abhängig ist (39,40,43).

1.9.4 Oxygenierung und Sauerstoffangebot

Unter Ruhebedingungen ist eine gesunde Lunge in der Lage ca. 250ml Sauerstoff (O_2) pro Minute ins Blut zu überführen. Dabei ist der Weg von O_2 aus dem Alveolarraum zum Hämoglobin (Hb) über die alveolokapilläre Membran zunächst ein physikalischer Prozess, bevor es chemisch an Hb gebunden wird. Die Menge des resultierenden arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO_2) ergibt sich anhand folgender Formel (3), welche die Menge des chemisch gebundenen und physikalisch gelösten O_2 vereint (39,40,43):

$$(3) C_aO_2 = Hb * 1,34 * S_aO_2 + 0,0031 * p_aO_2$$

Daraus wird ersichtlich, dass Oxygenatoren einem diffizilen Aufbau folgen müssen, um die komplexen physiologischen Vorgänge des Lungenparenchyms technisch zu imitieren. Nachdem bei V-V-ECMOs der Oxygenator bezogen auf den Blutfluss in

Serie mit dem Lungengewebe geschaltet ist ergibt sich die Oxygenierung aus (4) (39,40,43):

(4) *Oxygenierung durch ECMO + Oxygenierung durch die Lunge*

Der CaO_2 zeigt den Sauerstoffgehalt des Blutes, allerdings ist vor allem entscheidend welche Menge an O_2 über den Kreislauf bzw. durch die ECMO in die Peripherie transportiert wird:

$$(5) DO_2 = HMV \text{ or } bloodflow * C_aO_2$$

Die „delivery of oxygen“ (DO_2) (5) ist vor allem von der Hb-Konzentration und der Sauerstoffsättigung abhängig. Zusätzlich hängt die DO_2 bei V-V-ECMO vom Verhältnis von ECMO-Fluss zu „cardiac output“ (CO) (Q_{ECMO}/Q_{CO}) bzw. bei V-A-ECMO vom eingestellten Blutfluss [lpm] ab. Nach Rückführung von oxygeniertem Blut durch eine V-V-ECMOs kommt es im rechten Vorhof zu einer Mischung mit nativ zirkulierendem und konsekutiver Reduktion der DO_2 . Zur Steigerung der DO_2 können unter anderem folgende Methoden angewandt werden (39,40):

- Erhöhung des ECMO-Blutflusses
- Erhöhung des O_2 -Anteils im Sweep-Gas (sofern nicht bereits reiner Sauerstoff verwendet wird)
- Erhöhung des Hämatokrit (Hkt)

Das Sauerstoffangebot (DO_2) ist im Verhältnis zur Sauerstoffextraktion (VO_2) zu sehen. Unter physiologischen Bedingungen liegt die VO_2 bei etwa 3-4ml/kgKG/min – woraus das Verhältnis $DO_2:VO_2$ von 5:1 resultiert. Eine Reduktion dieses Verhältnisses auf $\leq 3:1$ bei ECMO-Patient*innen kann zur anaerob-metabolischen Situation und konsekutivem Laktatanstieg führen, welches häufig „bed-side“ als Surrogat-Parameter zur Detektion herangezogen wird (39,40,43,44).

1.9.5 CO₂-Elimination

Die CO_2 -Elimination unter ECMO erfolgt einerseits über den Oxygenator, andererseits über die Lunge der Patient*innen. Hier besteht ein direkt proportionaler Zusammenhang zwischen Sweep-Gas-Fluss und CO_2 -Elimination. Aufgrund der mit

O₂ verglichen hohen Diffusionskonstante von CO₂ kann auch durch nur geringe Erhöhung des Sweep-Gas-Flusses eine höhere CO₂-Elimination erreicht werden (39,42).

1.9.6 Fluss und Prinzip korrespondierender Röhren

Nimmt man sich eine „einfache“ ECMO-Konfiguration (V-V, V-A), bei der sämtliche Bestandteile des ECMO-Systems in Reihe geschaltet sind, kann man sich anhand der Vorstellung von korrespondierenden Röhren die Zusammenhänge von Druck (p), Fluss (Q) und Widerstand (R) in einem geschlossenen Kreislaufsystem verbildlichen. Der Fluss ist im gesamten System konstant und kann demnach entweder im drainierenden venösen oder im reperfundierendem arteriellen Schenkel bestimmt werden. Liegt jedoch eine V-AV-ECMO-Konfiguration vor, bei der sich der Fluss im ECMO-System aufteilt, müssen nicht nur die Regeln der Parallelschaltung, sondern auch der Widerstand der einzelnen Kanülen berücksichtigt werden (41). Um hierbei eine valide Aussage zu Druck- und Flussverhältnissen zu liefern, bedient man sich des Ohm'schen Gesetzes (6):

$$(6) U = R * I$$

Jede Druckänderung (Δp) in einem ECMO-System ist somit direkt proportional zum entsprechenden Widerstand (R) der entsprechenden Komponente. Die Summe der Druckverluste addiert sich zu jenem Druck, welcher von der Pumpe generiert werden muss, um einen definierten Fluss (Q) zu erreichen (7) (41).

$$(7) \Delta p = R * Q$$

1.9.7 Wahl der „richtigen“ Kanüle

Um die Widerstände in einem ECMO-System klein zu halten und demnach ausreichende Flüsse erzielen zu können, gilt es in Bezug auf Durchmesser und Länge der Kanüle einige Überlegungen anzustellen (41).

Fließt Blut mit einem definierten Fluss durch das Schlauchsystem bzw. durch die Kanüle der ECMO, so ist der resultierende Druckgradient direkt proportional zur vierten Potenz des Innenradius (r^4). Weiters ist der Fluss indirekt proportional zur Länge der Kanüle (l). Dieser Sachverhalt kann anhand des Hagen-Poiseuill'schen Gesetzes veranschaulicht werden (8) (41):

$$(8) Q = \frac{\Delta p * \pi * r^4}{8 * \eta * l}$$

Als praktisches Beispiel anhand von gängigen Kanülen-Größen kann durch eine Kanüle mit der Größe 27F³ verglichen mit einer 23F Kanüle ein größeres Blutvolumen fließen. Bei Kanülen mit variabler Länge bei identem Innendurchmesser (ID), fließt durch eine längere Kanüle weniger Blutvolumen aufgrund der resultierenden höheren Widerstände (41).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass eine größere Kanüle weniger Flusswiderstände und damit höhere Blutflüsse ermöglicht, allerdings anatomische Einflüsse wie Körpergröße und Gefäßgröße berücksichtigt werden müssen.

1.9.8 Maastricht Klassifikation der ECMO

Vor bereits mehr als 50 Jahren wurden die ersten ECLS-Konzepte entwickelt. Mit fortschreitender Zeit und daraus resultierender Zunahme der Komplexität der Terminologie, neu entwickelten Möglichkeiten und ausgereifteren Kanülen erschwerte sich auch die Kommunikation im klinischen und wissenschaftlichen Bereich, weshalb die „Extracorporeal Life Support Organization“ (ELSO) einheitliche Terminologien einführte, um Missverständnissen vorzubeugen (40,45).

Nach der ELSO erfolgt die Nomenklatur von „extracorporeal life support“ (ECLS)- und ECMO-Systemen anhand von vier Kategorien (45,46):

1. Kanülen-Hierarchie
2. Insertionsstelle
3. Spitzen-Position
4. Kanülen-Größe

1.9.8.1 Kanülen-Hierarchie

Sämtliche Kanülen, die zu einer maßgeblichen Entnahme oder Rückführung des Blutes führen, werden in Großbuchstaben geschrieben. Kanülen, die beispielsweise der distalen Beinperfusion dienen werden mit Kleinbuchstaben (bsp. „d“) gekennzeichnet. Des Weiteren wird die Position des Oxygenators durch einen Bindestrich

³ F = 1 French = 0,33mm

gekennzeichnet, wobei sich die Entnahme-Kanüle links und die rückführende Kanüle rechts des Bindestriches befindet. Ein „V“ steht für venös ein „A“ für arteriell (45,46)(9).

$$(9) V \frac{\text{oxygenator}}{A}$$

Befindet sich im selben System ein weiterer, parallel geschalteter Oxygenator wird dieser mit dem „=“ dargestellt (10), befindet sich ein zweiter, aber in Serie geschalteter Oxygenator im System, so wird auf diesen mit dem „+“ verwiesen (45,46) (11).

$$(10) V = A \quad (11) V + A$$

Bei komplexeren Konfigurationen, bei denen beispielsweise eine zweite venöse Entnahme-Kanüle vorhanden ist, wird „V“ auf der linken Seite des Bindestriches ergänzt (12). Befindet sich neben der arteriellen Rückführ-Kanüle eine venöse Rückführ-Kanüle, um die systemische Oxygenierung zu verbessern, wird „V“ auf der rechten Seite des Bindestriches ergänzt (45,46).

$$(12) VV - A \quad \text{bzw.} \quad V - AV$$

1.9.8.2 Insertionsstelle

Die jeweilige Seite der Kanüle – und damit das punktierte Gefäß – wird mit einem Buchstaben im Index angegeben. Hierbei kann wiederum zwischen unterschiedlichen Konstellationen unterschieden werden. Befinden sich beispielsweise beide Kanülen einer V-V-ECMO in bilateral-femorale Position so wird dies wie folgt ausgedrückt (13) (45,46).

$$(13) V_f - V_f$$

Sollte in weiterer Folge zum Ausdruck gebracht werden, dass die Kanüle auf der linken Seite lokalisiert ist, so wird dies mit einem „l“ gekennzeichnet, wohingegen rechts mit einem „r“ im Index versehen wird (14) (45,46).

$$(14) V_{fl} - A_{fr}$$

1.9.8.3 Spitzenposition der Kanüle

Ähnlich wie die Seite der Kanüle, kann auch die Position der Kanülen-Spitze im Index vermerkt werden. Platziert man bei V-V-ECMO die Spitze der venösen Entnahme-Kanüle in der unteren Hohlvene und die Spitze der Rückführ-Kanüle im Bereich des rechten Vorhofes so wird wie folgt geschrieben, wobei „IVC“ für die untere Hohlvene (inferior vena cava) und „a“ für den Vorhof (atrium) stehen (15) (45,46).

$$(15) V_{IVC} - V_a$$

1.9.8.4 Kanülen-Größe

Um Größe der Kanüle zu dokumentieren, wird die Zahl in French der jeweiligen Kanüle dem Großbuchstaben nachgereiht (16).

$$(16) V21 - V17$$

Hierbei kann auch nachfolgend die Länge der entsprechenden Kanüle in Zentimeter dokumentiert werden (17).

$$(17) V21/25$$

Die Zahl auf der linken Seite des „/“ steht für den Durchmesser in French und die Zahl auf der rechten Seite des „/“ für die Länge der Kanüle in Zentimeter (45,46).

1.10 Typische ECMO-Konfigurationen

Im nachstehenden Kapitel sollen ECMO-Verfahren beschrieben werden, die in der gängigen intensivmedizinischen Praxis bei entsprechender Indikation zur Anwendung kommen.

1.10.1 V-V-ECMO

Das Ziel der V-V-ECMO ist es, venöses Blut zu oxygenieren und decarboxylieren. Wichtig zu beachten ist hierbei, dass eine V-V-ECMO keinerlei Kreislaufunterstützung bietet, weshalb für eine ausreichende DO_2 ein suffizientes patienteneigenes Herzzeitvolumen (HZV) gegeben sein muss. Selbst bei vollständigem Lungenversagen, bei dem die venöse Sättigung der arteriellen Sättigung entspricht, kann eine Überbrückung mittels V-V-ECMO hergestellt werden, sofern keine Einschränkung des HZV vorliegt. Nichtsdestotrotz gilt es zu berücksichtigen, dass nur ein Teil des vom HZV generierten Blutflusses auch von der ECMO angesaugt und oxygeniert wird. So entsteht nach Rückführung immer ein Mischblut im rechten Atrium sodass die systemische Sauerstoffsättigung dennoch reduziert sein kann (47).

1.10.1.1 Indikationen der V-V-ECMO

Die Indikationen und der ideale Zeitpunkt, um eine V-V-ECMO zu initiieren, werden kontrovers diskutiert. Im Vergleich zur V-A-ECMO, die häufig für akute Notfälle und kurzer Behandlungsdauer eingesetzt wird, bietet die Initiierung einer V-V-ECMO in der Regel etwas mehr Zeit für Entscheidungsfindungen (47).

Als grobe Richtlinie für die Initiierung einer V-V-ECMO können hierbei unter anderem die Kriterien der EOLIA-Studie und CESAR-Studie herangezogen werden. Die CESAR-Studie schloss Patient*innen ein, die einen „Murray-Score“ – ein Score zur Quantifizierung des Schweregrades eines ARDS – von $\geq 3,0$ aufwiesen oder trotz optimaler Respiratoreinstellung eine nicht kompensierbare Hyperkapnie mit konsekutivem pH von $< 7,20$ zeigten (40,43,48).

Derzeit wird bei der Entscheidungsfindung bezüglich der Initiierung einer V-V-ECMO-Therapie bei Patient*innen mit schweren ARDS häufig auf die EOLIA-Kriterien zurückgegriffen (40,49,50):

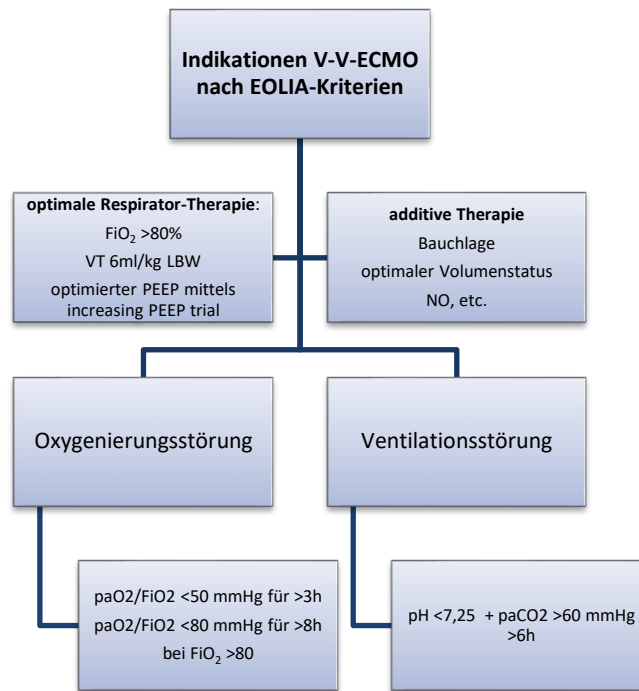


Abbildung 5: Indikationskriterien nach EOLIA für die Implantation einer V-V-ECMO abgeleitet aus Grotberg JC, Reynolds D, Kraft BD. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: A Narrative Review. J Clin Med
EOLIA: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome,
FiO₂: fraction of inspired oxygen, VT: Atemhubvolumen, PEEP: positiv endexpiratorischer Druck,
NO: Stickstoffmonoxid, paO₂: arterieller Sauerstoffpartialdruck, paCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Verglichen zwischen ECMO- und Kontroll-Gruppe zeigte sich in Anlehnung an die oben abgebildeten Einschlusskriterien eine geringere 60-Tage-Mortalität in der ECMO-Gruppe (35% vs. 46%) (50).

Neben den Indikationskriterien von EOLIA und CESAR, können auch weitere Indikationen für eine V-V-ECMO-Therapie sinnvoll sein (40,47):

- Rescueverfahren bei therapieresistenter bzw. therapierefraktärer Hyperkapnie (inkl. schwerem Bronchospasmus) bzw. Hypoxämie mit resultierender respiratorischer Azidose
- Unmöglichkeit des Einhaltens von lungenprotektiven Beatmungsparametern:
 - VT > 6ml/kg LBW, PIP > 30mbar, P_{plateau} > 14mbar, FiO₂ > 80%
- Überbrückung bis zur Lungentransplantation

1.10.1.2 Ausschluss einer V-V-ECMO nach EOLIA-Kriterien

Als einzige absolute Kontraindikation besteht die Aussichtslosigkeit („futility“) der Therapie, wie beispielsweise bei metastierten Tumorerkrankungen ohne Therapieoption mit infauster Prognose. Trotzdem sollte bei der Indikationsstellung der V-V-ECMO eine kritische Abwägung zwischen Nutzen und Risiken durchgeführt werden

(40,50). Parameter, die eine schlechte Prognose voraussagten, sind u.a. eine Beatmungsdauer von >7 Tagen, Alter von >65a, einen „body mass index“ (BMI) >45 kg/m², Multiorganversagen und vorbekannte chronische Lungenerkrankungen unter Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) oder Heim-nichtinvasiver Beatmung (NIV) sofern keine Aussicht auf eine Lungentransplantation besteht. Daher sollte in diesen Situationen die Sinnhaftigkeit einer ECMO-Therapie streng hinterfragt und das realistische Therapieziel evaluiert werden (50).

1.10.1.3 V-V-ECMO und COVID-19

Im Rahmen der COVID-19 Pandemie stellte sich die Anwendung der V-V-ECMO bei Patient*innen mit schwerem, COVID-assoziierten ARDS (CARDS) oftmals als letzte therapeutische Option heraus. Gemäß einer Analyse der Daten der ELSO lag die Krankenhaus-Sterblichkeit bei 1035 COVID-ECMO-Patient*innen in 213 Zentren aus 36 Ländern seit September 2020 bei ca. 38% (51). Eine durchgeführte Meta-Analyse aus demselben Jahr, zeigte mit einer Krankenhaus-Sterblichkeit von etwa 37% ein ähnliches Ergebnis (52). Auch in den USA zeigten retrospektive Kohortenanalysen an 17 Zentren bei 292 COVID-19 Patient*innen unter ECMO-Therapie eine kumulative 90-Tages-Krankenhaus-Sterblichkeit von 42% (95% CI, 36-47%) (53).

Daraus wurden mögliche Prognosefaktoren und Risikoprofile für COVID-19 Patient*innen mit ECMO-Therapie abgeleitet:

- Die Mortalität nahm signifikant mit steigendem Patient*innenalter, vor allem bei ≥65a, zu (53,54).
- Das Vorhandensein einer terminalen Nierenerkrankung und die Notwendigkeit einer Nierenersatz-Therapie erhöhten die Mortalität (53).
- Ein hoher notwendiger Beatmungsdruck vor ECMO-Kanülierung führte zu erhöhter Mortalität (54)

1.10.2 V-A-ECMO

Die veno-arterielle ECMO beschreibt ein extrakorporales Verfahren, welches nicht nur den Gasaustausch der Lunge, sondern auch die Makrozirkulation im arteriellen Körperkreislauf durch Rückführung von oxygeniertem Blut unter Druck in ein großes

arterielles Gefäß, unterstützt. Daraus lassen sich Indikationsstellungen wie der kardiogene Schock und die extrakorporale kardio-pulmonale Reanimation (eCPR) ableiten (42,44).

Bei der Initiierung wird zunächst eine arterielle Kanüle im Bereich der Femoral-Arterie ultraschallgezielt eingebracht, idealerweise 1-2 cm proximal der Bifurkation. Die venöse Kanüle wird bevorzugt auf der kontralateralen Seite ebenfalls inguinal eingeführt (42,44).

1.11 Ausgewählte Komplikationen unter ECMO-Therapie

1.11.1 Blutungskomplikationen

Eine der häufigsten und klinisch relevantesten Komplikationen unter ECMO-Therapie sind Blutungen, welche vor allem im Bereich der Kanülierungsstellen aber auch pulmonal oder gastrointestinal auftreten können (55).

Als Blutungsevent kann demnach jede ärztlich oder pflegerisch dokumentierte Blutung bezeichnet werden. Führt ein solches Blutungsevent zu einem Hb-Abfall von $>2\text{g/L}$, einem Blutverlust $\geq 20\text{ml/kg}$ oder zur Transfusionsnotwendigkeit, wird von einem „major-bleeding-event“ gesprochen – ebenso wenn die Lokalisation der Blutung das Zentrale Nervensystem (ZNS) oder den retroperitonealen Raum betrifft (55–57).

Eine multizentrische und retrospektive Analyse mit 149 ECMO-Patient*innen zeigte beispielsweise in ca. 60% der Fälle zumindest eine Blutungskomplikation. Demnach waren die häufigsten Blutungslokalisationen im Bereich der ECMO-Kanülen (37%), des Thorax bzw. Perikards (17%), des HNO-Traktes (16%) und im Bereich des ZNS (2,2%). Bei höheren aPTT-Werten (OR 3,0; 95% KI 1,64-5,47; $p<0,01$), APACHE III score (OR 1,01; 95% KI 1,01-1,02; $p=0,01$) und ECMO nach Operationen (OR 3,04; 95% KI 1,62-5,69; $p<0,01$) wurden als unabhängige Risikofaktoren für Blutungskomplikationen identifiziert (57). In einer weiteren Untersuchung mit 105 ECMO-Patient*innen betrug die Rate an „major-bleedings“ 31,4%. (56).

1.11.1.1 Blutungsmanagement unter ECMO

Blutungen unter ECMO-Therapie bedürfen besonderer Aufmerksamkeit, zumal sie Prognose verschlechtern können. Kommt es unter ECMO-Therapie zu lokalen Blutungen, sollte die Blutungsquelle entweder chirurgisch oder lokal hämostyptisch

kontrolliert werden (56). Zur Blutungskontrolle wird zunächst empfohlen UFH kurzzeitig zu pausieren bzw. auf eine beispielsweise aPTT-gesteuerte, prophylaktische Dosis zu reduzieren, um weder Blutungen zu aggravieren noch thrombotische Komplikationen zu riskieren. Des Weiteren ist es angezeigt, die Antikoagulation in der niedrigst möglichen Dosis zu verabreichen und erworbene Gerinnungsdefizite auszugleichen (55,58).

Bei schweren Blutungsevents und Hb-Werten typischerweise zwischen 7-9 g/dl werden Erythrozytenkonzentrate verabreicht, da Anämien die DO₂ reduzieren und weitere Blutungen verstärken können. Auch die Substitution von Thrombozytenkonzentraten zur Therapie von Thrombopenie oder Antifibrinolytika bei manifester Hyperfibrinolyse können angezeigt sein (55,58)

Ein weiterer Parameter, der allerdings erst zu späteren Zeitpunkten, meist durch sukzessiven Verbrauch oder durch transfusionsbedingte Verdünnung abfällt, ist der fibrinvernetzende Faktor XIII. Lassen sich Blutungen über mehrere Tage hinweg wenig oder unzureichend kontrollieren, sollte die Faktor XIII-Aktivität laborchemisch gemessen und bei erniedrigten Werten die Gabe von FXIII-Konzentrat erwogen werden (55,59).

Als letzter Ausweg kann bei unkontrollierbaren Blutungen, vor allem bei schwerer Thrombozytopenie, auch eine heparinfreie ECMO-Therapie versucht werden (60).

Interval	Parameter	Target	Intervention
Hourly	Hemoglobin	>10 g/dl	Red cell concentrate
Daily	Platelets (citrate) INR aPTT	>100 000/ μ l <1.35 <40 s	Platelet concentrate PPSB Fresh frozen plasma
Monday + Thursday and if clinical bleeding signs are present	Factor VIII-activity	>70 %	10 IU/kg Factor VIII concentrate i.v.
	Factor XIII-activity vWF:Ag vWF:A	>50% vWF:A/vWF:Ag ratio >0.73	1,250 IU Factor XIII concentrate i.v. 0.3 μ g/kg Desmopressin i.v. if target value not reached repetition of 0.2 μ g/kg desmopressin i.v. if target value still not reached administration of vWF-containing concentrate (10 IU/kg i.v.)

Abbildung 6: Bestimmung und Behandlung von erworbenen Blutungskomplikationen unter ECMO aus Kalbhenn J, Zieger B. *Bleeding During Venovenous ECMO: Prevention and Treatment. Front Med (Lausanne)*

1.11.2 Thrombosen

1.11.2.1 Oxygenator-Thrombosen

Die Oxygenator-Thrombose ist eine schwerwiegende Komplikation unter ECMO-Therapie, die den Gasaustausch am Oxygenator beeinträchtigt und zum Tausch des gesamten Systems führen kann (44,61). Die ersten Fälle von Oxygenator-Thrombosen unter Heparin-Therapie wurden im Jahr 1999 von Schaadt et al. beschrieben. Im Rahmen einer Oxygenator-Thrombose konnte ein akuter Anstieg des Inlet-Drucks (bis max. 900mmHg) in Assoziation mit einem kontinuierlichem Funktionsverlust des Gasaustausches beobachtet werden, was wiederum der Notwendigkeit des Oxygenator-Tausches bedurfte (62).

Um drohende oder manifeste Oxygenator-Thrombosen zu detektieren und so zu vermeiden, dass es zu relevanten Gasaustauschstörungen, Tausch des ECMO-Systems und erhöhter Morbidität kommt, gilt zunächst eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen. Während die Funktion des Oxygenators (suffiziente Oxygenierung und Decarboxylierung) als Hauptaugenmerk gilt, können folgende Veränderungen (frühe) Hinweise auf eine Oxygenator-Thrombose sein (63,64):

- Anstieg der Druckdifferenz zwischen prä- und post-Oxygenatordrücken
- Post-Oxygenator-paO₂ <120-150 mmHg als Zeichen des beeinträchtigten Gasaustausches (insuffiziente Oxygenierung)
- Insuffiziente CO₂-Elimination
- Deutlich steigende D-Dimer-Werte
- Sichtbare Thromben oder Fibrinablagerungen im Bereich des Oxygenators

Als Managements einer Oxygenator-Thrombose kann die Gabe von low-dose rekombinantem Gewebsplasminogenaktivator (rtPA) (5-10 mg) in Betracht gezogen werden. Im Rahmen einer retrospektiven Falluntersuchung, bei denen Patient*innen low-dose-rtPA bei Oxygenator-Thrombose erhielten, kam es binnen 15 Minuten zu einem vollständigen Wiederherstellen des ECMO-Flusses ohne relevante Blutungskomplikationen oder Oxygenator-Rethrombose (61). Dieses Vorgehen beschreibt allerdings einen off-label-use, weshalb bei geschlossenen Systemen meist ein kompletter Circuit-Tausch durchgeführt wird (64).

1.11.2.2 Pumpenkopf-Thrombose

Thrombosen im Bereich Pumpenkopfes stellen eine akute, schwerwiegende und für Patient*innen lebensbedrohliche Komplikation dar (65). Als Prädilektionsstelle für die Bildung von Thromben sind hier sämtliche Bestandteile in engem Bezug mit der Pumpe zu nennen (66,67).

Die Ursachen für Pumpenkopfthrombosen sind manifold. Die unten stehende Tabelle soll einen auszugsmäßigen Überblick über die Variabilität von Faktoren, die das Entstehen von Thromben in der Pumpe begünstigen können, geben (67):

Pumpen bezogen	Patient*innen bezogen	Management bezogen
Wärmegeneration durch Pumpe	Vorhofflimmern	unzureichender INR
Interaktion zwischen Blut und Oberfläche	Infektionen/Sepsis	unzureichende Infektionsbehandlung
Thrombenbildung im Bereich der Kannüle	geringer Fluss durch: <ul style="list-style-type: none"> • Kanülen-Limitationen • Hypovolämie • Rechtsherzversagen 	
Low-flow Bereiche	prokoagulatorische Zustände <ul style="list-style-type: none"> • angeborene/erworbene Gerinnungsstörungen • Malignome • Autoimmun-Erkrankungen 	

Tabelle 3: Faktoren, die zur Entstehung einer Pumpenkopfthrombose beitragen können modifiziert aus Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, u. a. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. The Journal of Heart and Lung Transplantation. Juli 2013;32(7):667–70

Indikatoren für eine Thrombose des Pumpenkopfes können, neben oben genannten prädisponierenden Faktoren, akut auftretende Hämolysen mit folglich erhöhten Laktat-Dehydrogenase (LDH)-Konzentrationen und/oder Erhöhungen des plasmafreien Hb (pfHb), aber auch auffällige Geräusche im Bereich des Pumpenkopfes sein. Im Falle einer manifesten Pumpenkopfthrombose ist häufig der unmittelbare Tausch des ECMO-Systems indiziert (65,67,68).

1.12 Antikoagulation unter ECMO

Unter ECMO-Therapie sehen sich behandelnde Ärzt*innen bezüglich des Antikoagulations-Managements mit zwei grundlegenden Herausforderungen konfrontiert. Einerseits muss das thrombotische Risiko bedingt durch den Kontakt von Blut mit künstlichen Oberflächen kontrolliert werden, andererseits gilt es das Risiko für Blutungskomplikationen so gering wie möglich zu halten. Vorrangig Fibrinogen und Albumin haften an die nicht biologischen Oberflächen des ECMO-Systems mit der nachfolgenden Aktivierung von Thrombozyten weiteren Gerinnungsaktivierung (42,43).

1.12.1 Wahl der Antikoagulationen

1.12.1.1 Unfraktioniertes Heparin

Als gängiger Standard zur Antikoagulation unter ECMO hat sich UFH etabliert. UFH inaktiviert durch Komplexierung mit AT III die Faktoren IIa und Xa. Synergistisch kommt es durch UFH zur Freisetzung von TFPI aus den Endothelzellen. UFH kann mittels serieller aPTT-, anti-Xa- oder ACT-Messungen gesteuert und kontinuierlich oder als Bolus intravenös verabreicht. Die ELSO empfiehlt zum Zeitpunkt der Kanülierung für sämtliche ECLS-Systeme eine Bolus-Gabe von 50-100 internationalen Einheiten (IE)/kg UFH mit nachfolgend kontinuierlicher intravenöser Verabreichung. Neben der Tatsache, dass eine Überantikoagulation mit UFH den häufigsten Grund für Blutungskomplikationen unter ECMO darstellt, kann es durch UFH auch zu nachteiligen, immunologisch medierten Nebenwirkungen wie der HIT-II kommen, die einen sofortigen Wechsel auf eine andere nicht-Heparin-Substanz notwendig macht (63,69–71).

1.12.1.2 Direkte Thrombininhibitoren

Bivalirudin oder Argatroban gehören zur Gruppe der direkten Thrombin-Inhibitoren (DTI) und kommen zum Einsatz, sofern bei Patient*innen unter UFH-Theapie eine HIT-II oder Heparinresistenz auftritt (63,69).

1.12.2 Heparin-induzierte Thrombozytopenie

Eine seltene aber schwerwiegende Komplikation unter UFH-Therapie ist die HIT-II, welche durch die Bildung von anti-Heparin/Plättchenfaktor 4 (PF4)-immunglobulin G (IgG) aktivierten Antikörpern charakterisiert ist. Eine hohe Wahrscheinlichkeit für

das Vorhandensein einer HIT-II besteht demnach bei einem Abfall der Thrombozyten >50%, dem engen zeitlichen Kontext (5-10 Tage) nach Start einer UFH-Therapie und bei vermehrt bzw. neu aufgetretenen arteriellen und/oder venösen Thrombosen. Zusätzlich wird im „4T-Test“ bewertet, ob andere fassbare Gründe für das Vorhandensein einer Thrombozytopenie vorliegen. Bei positivem 4T-Score empfiehlt sich die Durchführung des heparin-induzierten Thrombozytenaggregations-tests (HIPA). Wird die Verdachtsdiagnose bestätigt, muss UFH unmittelbar beendet und Gerinnungshemmung auf Bivalirudin oder Argatroban umgestellt werden (59,69).

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass die HIT-I mit einer milden Thrombozytopenie einhergeht, negative PF4-Antikörper aufweist und weitestgehend harmlos ist.

2 Material und Methoden

2.1 Forschungsdesign und Population

Diese Arbeit beruft sich auf eine retrospektive Datenauswertung (72). Dafür wurden erwachsene Patient*innen (Alter ≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die im Zeitraum von 2018-2022 auf der Allgemeinen ICU und der CCU der Universitätsklinik für Innere Medizin des LKH-Universitätsklinikum Graz eine ECMO-Therapie erhielten. Ausgeschlossen wurden jene Patient*innen, die weniger als 6 Stunden ECMO-Therapie erhielten, wenn als Antikoagulans nur Argatroban oder niedermolekulares Heparin verabreicht wurde und sämtliche Patient*innen, an denen keine multiplen Gerinnungstests durchgeführt wurden.

2.2 Definitionen

Die Erstaufnahme von Patient*innen auf der ICU stellte den Startzeitpunkt des Falles dar (icu-admdate und icu-admtime), die Verlegung auf eine (zumeist) Normalstation markierte das Ende der ICU-Aufenthaltsdauer (icu-discdatetime und icu-disc-time). Die ICU-Mortalität repräsentiert das Ableben auf der Intensivstation, wohingegen die 28-Tages Mortalität (28d-mortality) das Ableben innerhalb von 28 Tagen ab ICU-Aufnahme beschreibt.

2.2.1 ECMO-Konfiguration und Diagnosen

Um den Kontext zwischen entsprechender ECMO-Konfiguration und der individuellen Diagnose herstellen zu können, wurden ECMO-Konfigurationen nach Durchsicht diverser Befunde und Dekurse wie folgt kategorisiert:

- V-V-ECMO (veno-venöse ECMO)
- V-A-ECMO (veno-arterielle ECMO)
- V-AV-ECMO (veno-arterio-venöse ECMO)

Zur Spezifizierung entsprechender Blutungskomplikationen unter ECMO-Therapie wurden zudem die Insertionsstellen, die Durchmesser der verwendeten Kanülen und ggf. das Vorhandensein einer antegraden Reperfusionsskanüle bei V-A-ECMO erhoben.

Die als Freitext erhobene Diagnose, welche die ECMO-Therapie indizierte, gründet auf der von den behandelnden Ärzt*innen erhobenen Arbeitsdiagnose sowie der Zusammenschau sämtlicher vorliegender Befunde. Lagen mehrere Arbeitsdiagnosen vor, wurde nach Durchsicht der Befunde die klinisch wahrscheinlichste Hauptdiagnose herangezogen.

2.2.2 Blutungslokalisationen

Zur Auswertung von Patient*innen mit klinischen Blutungszeichen wurden folgende Blutungslokalisationen kategorisch definiert:

- OGI (obere gastrointestinale Blutung)
- UGI (untere gastrointestinale Blutung)
- GI (unspezifische gastrointestinale Blutung)
- ES (Blutungen im Bereich von Einstichstellen)
- PULM (pulmonale/bronchiale Blutungen)
- HNO (Blutungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich)
- DIC (disseminierte intravasale Koagulation)
- DERM (Petechien/Hämatome/Ekchymosen)
- IA (intraabdominelle Blutungen)
- ZNS (Blutungen des zentralen Nervensystems)
- Andere

Des Weiteren wurde zwischen singulären und multiplen Blutungslokalisationen unterschieden.

2.2.3 Schweregrad der Blutung

Zur Einteilung von Blutungskomplikationen wurde die Blutungsklassifikation des „Bleeding Academic Research Consortium“ (BARC) herangezogen (73):

- „Type 1“: Blutungen, die keiner Intervention bedürfen und für Patient*innen zu keiner medizinischen Abklärung und/oder Therapie führen
- „Type 2“: klinisch relevante Blutungen, die medizinischer Interventionen (stationäre Observanz etc.) bedürfen, allerdings nicht die Kriterien der „Type 3-5“ Blutungen erfüllen
- „Type 3a“: offensichtliche Blutungen, die mit einem Hb-Abfall von 3-5g/dl einhergehen und der Abfall auf die Blutung zurückzuführen ist oder transfusionsbedürftig sind
- „Type 3b“: offensichtliche Blutungen, die mit einem Hb-Abfall von $\geq 5\text{g/dl}$ einhergehen und chirurgisches Einschreiten erforderlich machen
- „Type 3c“: intrakranielle oder spinale Blutungen oder intraokulare Blutungen mit einhergehendem Visusverlust
- „Type 4“: „coronary artery bypass graft“ (CABG)-assoziierte Blutungen oder transfusionsbedürftige Blutungen mit >5 Erythrozytenkonzentraten in 48h
- „Type 5a“: wahrscheinlich tödliche Blutungen (klinisch, ohne Sicherung durch Bildgebung oder Autopsie)
- „Type 5b“: gesichert tödliche Blutung (klinisch, Bildgebung, Autopsie)

2.3 Zielgrößen

2.3.1 Haupt- und Nebenzielgrößen

Die Hauptzielgrößen waren Konkordanz und Korrelation der aus dem TEG® gewonnen R-Zeit mit aPTT und anti-Xa-Aktivität. Zusätzlich wurde die entsprechende Zeit im Zielbereich [%], wobei diese wie folgt definiert wurde:

- aPTT: 54-72s (1,5-2x „upper limit of normal“ ULN)
- anti-Xa-Aktivität: 0,2-0,5 U/ml
- R-Zeit ohne Heparinase: 675-900s (1,5-2x ULN)

Des Weiteren wurden die Assoziation von R-Zeit, aPTT und der anti-Xa-Aktivität mit Blutungen, Thrombosen und Mortalität, sowie die ICU-Mortalität und die Länge des ICU- und Krankenhausaufenthaltes ausgewertet.

2.4 Erhebung der Daten

Zunächst wurden Fallnummern, damit zusammenhängende Aufnahme- und Entlassungs- und Geburtsdaten, Laborparameter (inkl. Gerinnungsparametern [siehe unten] und Blutgasanalysen (BGA)) aller eingeschlossenen Patient*innen pseudonymisiert über das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation aus den Datenbanken extrahiert. Im nächsten Schritt wurde die ICU- und 28-Tages-Mortalität ergänzt. Anschließend wurde die Dokumentation der jeweiligen Intensivaufenthalte digital oder in Papierform („Fieberkurven“) sowie Dekursdokumente aus openMEDOCS (Krankenhausinformationssystem der Steiermärkischen Krankenhaushausgesellschaft) manuell auf demographische Daten, Diagnosen, Komorbiditäten nach dem SAPS III Score, Größe, Gewicht, der daraus resultierende BMI, Intensivtherapie gegliedert in Vasopressorbedarf, Beatmung, Nierenersatztherapie, ECMO-Therapie (Kanülenpositionen, Kanülen-Größen, ECMO-Start-Daten und -Zeiten sowie ECMO-End-Daten und -Zeiten), ECMO-Komplikationen inkl. Blutungszeichen, EK-/TK-/Faktor XIII-Substitution, UFH-Dosierungen und -Laufzeiten gescreent.

Die nachfolgend zur Analyse herangezogenen Gerinnungsparameter wurden zuvor als anti-Xa-Aktivität, aPTT und R-Zeit aus TEG®-Messungen ohne Heparinase festgelegt. Sämtliche Informationen wurden in Form einer pseudonymisierten Liste in Excel 16.0 (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) zusammengefasst.

2.5 Statistische Auswertung

Sämtliche statistische Auswertungen wurden mit SPSS 28 (SPS, IBM, Armonk, NY) und Stata 15.0 (Stata Corp., Houston, TX, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden als Median [25ste – 75ste Perzentile] zusammengefasst, kategoriale Variablen als absolute Häufigkeiten (%). Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Variablen wurden, je nach Erfüllung der entsprechenden Voraussetzungen, mit Kreuztabellen, Mann-Whitney-U-Test, χ^2 -Test, Kruskal-Wallis-Test und exaktem Test nach Fisher berechnet. Die Assoziation der Gerinnungsparameter mit Mortalität, Blutungen und thrombotischen Komplikationen wurden mit univariablen logistischen Regressions-Analysen durchgeführt. Als Signifikanzlevel wurde 0,05 definiert.

2.5.1 Zeitliche Gruppierung von Laborparametern

Um die Ergebnisse der unterschiedlichen Gerinnungstests (R-Zeit, aPTT, anti-Xa-Aktivität) vergleichbar zu machen, wurden diese als „Cluster“ gruppiert. Dabei wurden nur jene Messungen herangezogen, bei denen die Bestimmung von zumindest zwei von drei Parametern in einem vordefinierten, zeitlichen Abstand zueinander erfolgten. Nachdem in der Institution vorrangig der Probeneingang im Labor und nicht der exakte Zeitpunkt der Blutabnahme dokumentiert wird, wurde ein Zeitintervall von +/- 1,5h definiert.

2.6 Ethikvotum

Das Ethikvotum für die vorliegende Arbeit wurde vom Institutional Review Board (IRB), der Ethikkommission Graz der Medizinischen Universität Graz (Nr. 35-217 ex 22/23) ausgestellt. Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung mit Pseudonymisierung zur Sicherstellung des Datenschutzes und dem Fehlen einer studienbezogenen Intervention war kein Informed Consent notwendig.

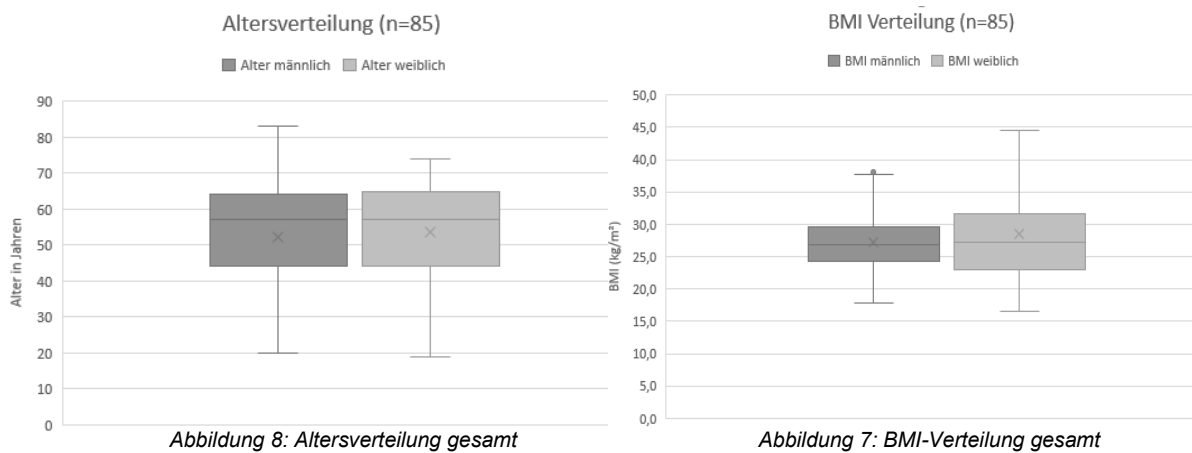
3 Ergebnisse

In den untersuchten Jahren erfüllten 85 ECMO-Fälle die zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien und bildeten somit 611 ECMO-Tage ab.

3.1 Gesamt-Patient*innenkollektiv

3.1.1 Demographische Parameter

Von 85 erhobenen Fällen waren 32% weiblich (n=27) und 68% männlich (n=58). Das mediane Alter der beiden Populationen lag bei 57 [45-65] Jahren und war nicht signifikant unterschiedlich (p=0,996). Der mediane BMI der Gesamtpopulation lag bei 28 [24-31] kg/m².



3.1.2 Komorbiditäten

87% der Patient*innen (n=74) hatten erfasste Komorbiditäten, wobei Bluthochdruck mit 53% (n=45) und chronische Herzinsuffizienz mit 26% (n=22) die häufigsten Begleiterkrankungen waren.

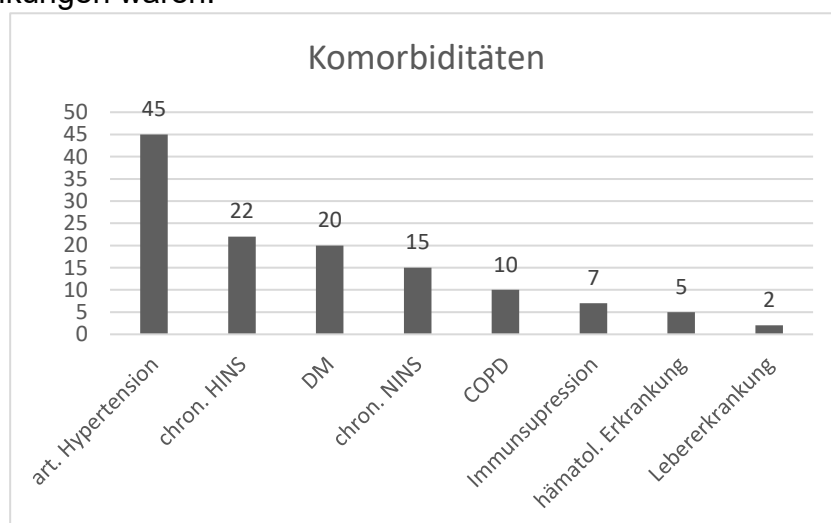


Abbildung 9: Häufigkeit der Komorbiditäten

3.1.3 ECMO

V-A-, V-V-, und V-AV-ECMO-Verfahren wurden in 50% (n=42), 48% (n=41) und 2% (n=2) der Fälle durchgeführt. Ein unterstützendes Impella-Device konnte in 11% (n=10) der Fälle erhoben werden. Die mediane Dauer der ECMO-Therapie in Stunden betrug 119 [54-283].

3.1.4 Diagnosen

Die Hauptdiagnosen, die zur Initiierung einer ECMO-Therapie führten, waren akute respiratorische Insuffizienz (n=41), kardiogener Schock (n=33), eCPR (n=6) und andere Gründe (n=5).

3.1.5 Heparin-Dosis

Die mediane Heparindosis pro ECMO-Tag in internationalen Einheiten (IE) betrug 9360 [4670-13510], die kumulative UFH-Dosis (IE) betrug 49300 [16700-92900]. Dies entspricht einer UFH-Dosis von 5,07 [2,40-7,40] IE/kg/h während ECMO-Therapie, wobei sich zwischen V-V-ECMO und V-A-ECMO mit 3,85 und 5,53 IE/kg/h kein signifikanter Unterschied zeigte (p=0.259).

3.1.6 Komplikationen unter ECMO-Therapie

Mit Augenmerk auf mechanische Komplikationen unter ECMO-Therapie konnten in jeweils drei Fällen technische Probleme und Dislokation oder Diskonnektion der Kanülen erhoben werden. In jeweils einem Fall kam es zu einer Oxygenator-Thrombose, Pumpenkopf-Thrombose und anderer mechanischer Komplikation.

3.1.7 ICU-Aufenthaltsdauer und ICU-Mortalität

Der mediane ICU-Aufenthalt betrug 13 [4-22] Tage. Patient*innen unter V-A-ECMO-Therapie zeigten eine ICU-Mortalität von 71% (n=30) verglichen zu Patient*innen unter V-V-ECMO-Therapie mit einer ICU-Mortalität von 49% (n=20).

3.2 Korrelation der Gerinnungsparameter

Zur Analyse der Hauptzielgröße wurden aPTT, anti-Xa-Aktivität und R-Zeit aus TEG® in 671 „Clustern“ von zwei oder drei Messungen mit zeitlich nahem Zusammenhang gruppiert. Aus dem dieser Diplomarbeit zugrundeliegenden Datensatzes wurden im Jahr 2025 in Reisinger et al. im *Journal of Intensive Care Medicine* eine Arbeit publiziert. In Form eines Vier-Panel-Plots wird darin die Korrelation zwischen den unterschiedlichen Laborparametern dargestellt, wobei (72):

- Panel A: Die Korrelation von R-Zeit und anti-Xa-Aktivität zeigt
- Panel B: Die Korrelation von R-Zeit und aPTT abbildet
- Panel C: Die Korrelation von anti-Xa-Aktivität und aPTT darstellt
- Panel D jenen Anteil an Messpunkten veranschaulicht, bei denen in gleichzeitig erhobenen, unterschiedlichen Gerinnungstest keine Konkordanz vorlag

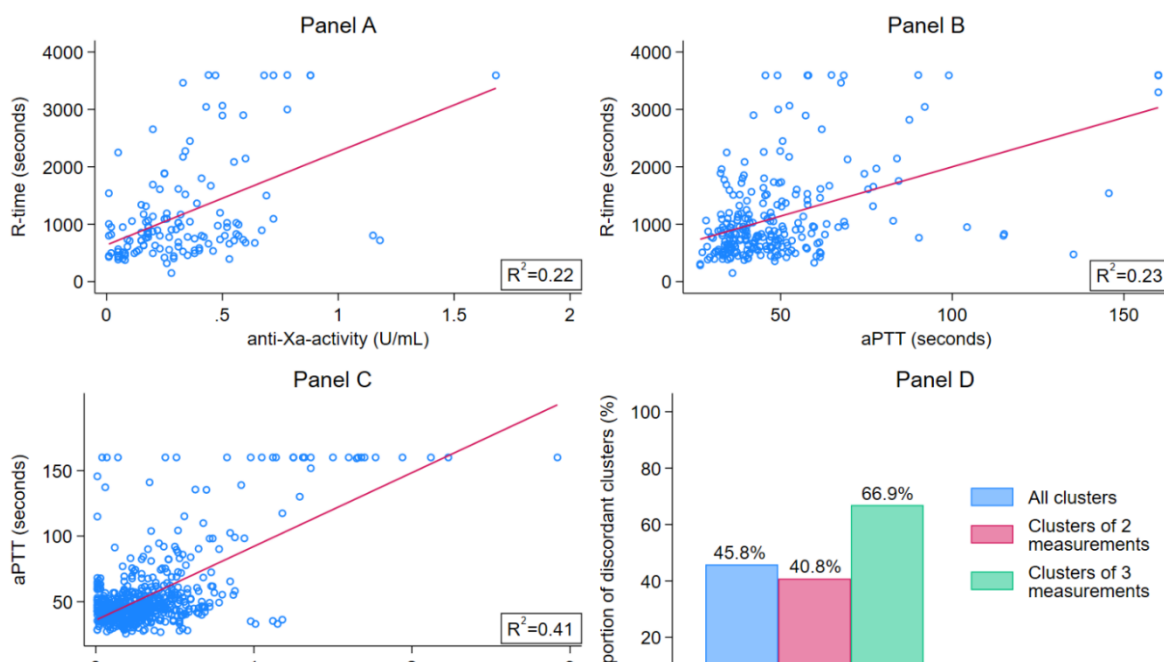


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen klassischen Laborparametern (anti-Xa-Aktivität und aPTT) im Vergleich zu viskoelastischen Parameter (R-Zeit) aus Reisinger AC, Schneider N, Koellinger M, Hatzl S, Hackl G, Raggam R, u. a. Anticoagulation Monitoring Strategies During Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Therapy – Differences Between Simultaneously Obtained Coagulation Tests: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *J Intensive Care Med*

Die durchgeführte Ermittlung des Bestimmtheitsmaßes (R^2) zeigte, dass anti-Xa-Aktivität und viskoelastisch erhobene Parameter in Form der R-Zeit nur schwach ($R^2=0,22$), aPTT und R-Zeit ebenfalls nur schwach ($R^2=0.23$) und aPTT und anti-Xa-Aktivität nur moderat zusammenhängen ($R^2=0,41$).

3.3 Verteilung von Blutungen und Thrombosen

3.3.1 Blutungskomplikationen

Bei 85 Patientinnen traten in 33% der Fälle (n=28) keine, in 29% der Fälle (n=25) singuläre und in 38% der Fälle (n=32) multiple Blutungskomplikationen auf. Gemäß der Blutungs-Klassifikation nach der BARC-Einteilung konnten drei lebensbedrohliche Blutungsereignisse (BARC 3b/3c und 4) und vier fatale Blutungsereignisse (BARC 5a/5b) detektiert werden.

BARC	2	3a	3b	3c	4	5a	5b
Gesamt (n=57)	22 (26%)	28 (33%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	3 (4%)

Tabelle 4: Schweregrad der Blutung nach BARC

Die häufigsten Blutungslokalisationen waren die Einstichstellen der transdermalen Kanülen mit 39% (n=33), gefolgt von pulmonalen/bronchialen Blutungen mit 15% (n=13) und HNO-Blutungen mit 5% (n=4).

Lokalisation	ES	PULM	HNO	GI	ZNS	DERM	Andere
Gesamt (n=57)	33 (39%)	13 (15%)	4 (5%)	3 (4%)	2 (2%)	1 (1%)	1 (1%)

Tabelle 5: Verteilung von Blutungsereignissen; ES=Einstichstellen, PULM=pulmonale Blutung, HNO= Blutungen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, GI= Blutungen des Gastrointestinal-Trakts, ZNS= Blutungen des zentralen Nervensystems, DERM= dermale Blutungen, Andere (Hämatoperikard)

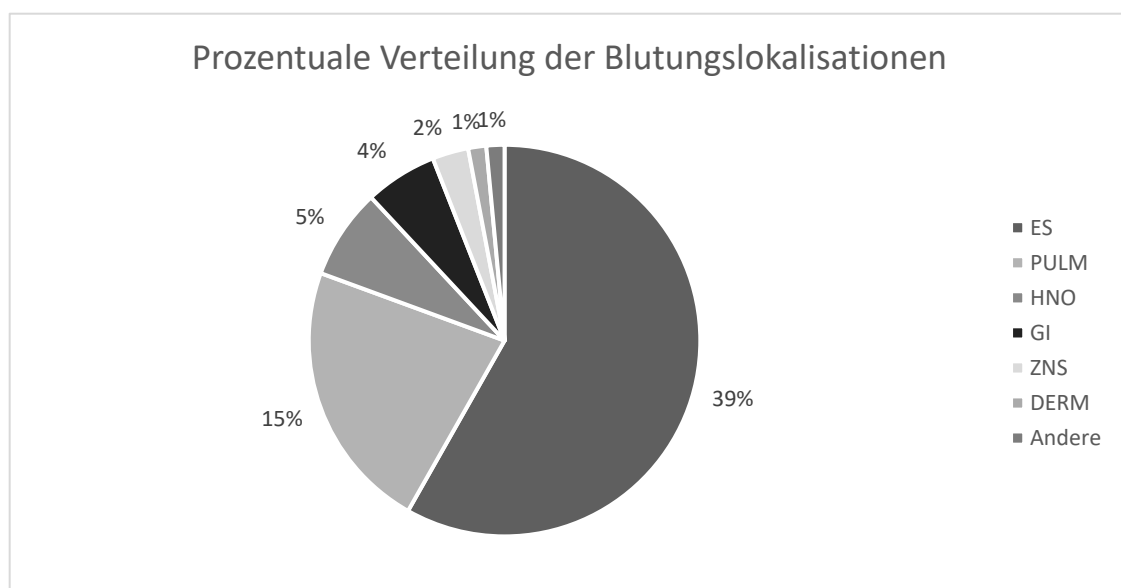


Abbildung 11: Verteilung der Hauptblutungslokalisationen

3.3.2 Assoziation von Blutungen mit Gerinnungstests

In univariabler binärer logistischer Regression zeigten sich im Gesamtkollektiv bei über dem Zielbereich gemessenen Werten von aPTT (OR 0,99 [0,98-1,01]; $p=0,529$), anti-Xa-Aktivität (OR 1,01 [0,99-1,02]; $p=0,280$) und R-Zeit aus dem TEG® (OR 0,99 [0,98-1,01]; $p=0,496$) keine Assoziation mit dem Auftreten von Blutungsereignissen.

In der Gruppe der V-V-ECMO-Patient*innen waren die aPTT (OR 0,97 [0,94-0,99]; $p=0,023$), aber nicht die R-Zeit (OR 1,00 [0,98-1,02]; $p=0,704$) oder die anti-Xa-Aktivität (OR 0,99 [0,97-1,01]; $p=0,271$) mit entsprechenden Blutungskomplikationen assoziiert.

Bei VA-ECMO-Patient*innen zeigte sich für die anti-Xa-Aktivität (OR 1,03 [1,01-1,06]; $p=0,005$) aber weder für die R-Zeit im TEG® (OR 0,99 [0,97-1,01]; $p=0,371$) noch die aPTT (OR 1,02 [1,00-1,03]; $p=0,078$) eine Assoziation mit Blutungskomplikationen. Lag die anti-Xa-Aktivität über dem definierten Referenzbereich zeigte sich eine deutlich positive Korrelation zu Blutungsereignissen (Spearman rho 0,49; $p=0,002$), lag die anti-Xa-Aktivität im Zielbereich zeigte sich eine negative Korrelation zu Blutungskomplikationen (Spearman rho 0,35; $p=0,026$).

3.3.3 Thrombotische Komplikationen

Thrombotische Komplikationen wurden bei sechs Patient*innen beobachtet. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und unzureichend standardisierter Dokumentation war eine weitere Datenauswertung nicht sinnvoll.

3.4 Assoziation mit Mortalität

Parameter, die im Rahmen einer univariablen logistischen Regressions-Analyse, mit einer gesteigerten ICU-Mortalität in Verbindung gebracht werden konnten, waren vorbestehende Komorbiditäten, das Alter, der BMI und die Laktat-Konzentrationen vor ECMO-Initiierung.

Die ICU-Mortalität von Patient*innen unter V-V-ECMO-Therapie zeigte keine Assoziation zu Patientenalter (OR 1,05 [0,99-1,10]; $p=0,060$) oder zur Vasopressor-Therapie (OR 4,5 [0,81-25,12]; $p=0,086$), wohingegen erhöhte Laktat-Konzentrationen (OR 1,74 [1,09-2,78]; $p=0,021$) mit erhöhten Mortalität assoziiert waren.

Im Gegensatz dazu zeigte sich bei Patient*innen unter V-A-ECMO-Therapie eine Assoziation der vorbestehenden Komorbiditäten (OR 1,92 [1,11-3,35]; p=0,021) und des BMI (OR 1,26 [1,02-1,55]; p=0,036) zur ICU-Mortalität, während Laktat-Werte (OR 1,13 [0,96-1,33]; p=0,135) nicht mit der Mortalität assoziiert waren.

Der prozentuelle Anteil der Zeit innerhalb des Zielbereichs von R-Zeit aus dem TEG®, anti-Xa-Aktivität und aPTT war nicht mit der ICU-Mortalität assoziiert. Bei Werten unterhalb der Referenzbereiche zeigte sich in Bezug auf die R-Zeit aus dem TEG® (OR 0,98 [0,97-1,00], p=0,074) ein Trend zur Reduktion der Mortalität, ein nicht signifikantes Ergebnis für die anti-Xa-Aktivität (OR 1,00 [0,99-1,02], p=0,723) und ein signifikantes Ergebnis für die aPTT (OR 0,98 [0,97-0,99], p=0,024).

4 Diskussion

In dieser Arbeit wurden retrospektiv ECMO-Patient*innen über einen Zeitraum von fünf Jahren, die an der Allgemeinen Intensivstation und kardiologischen Intensivstation des LKH Universitätsklinikums Graz zu entsprechender Behandlung aufgenommen wurden, untersucht. Die folgende Diskussion soll zur Interpretation die Ergebnisse in den Kontext des derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Literatur stellen.

4.1 Vergleich des Patient*innen-Kollektivs

Das in dieser Arbeit untersuchte Patient*innen-Kollektiv zeigte ein medianes Alter von 57 Jahren und einen medianen BMI von 28kg/m². Große ECMO-Kohorten aus europäischen Zentren zeigten vergleichbare Populationen mit einem medianen Alter von 51 [39-61] Jahren und BMI-Werten von 26 [23-31] kg/m² (74). Auch in weiteren Studien zeigten sich vergleichbare Ergebnisse für Alter und BMI, was dafür spricht, in dieser Arbeit das „typische“ adulte ECMO-Patient*innen-Profil abgebildet zu haben (50,75).

Die häufigsten Komorbiditäten in unserer Arbeit waren Bluthochdruck und chronische Herzinsuffizienz, welche auch in anderen Arbeiten als führende Komorbiditäten identifiziert wurden. Exemplarisch angeführt, zeigten sich in der Arbeit von Descamps et. al. Kardiomyopathien (ischämisch n=30 (25%) bzw. dilatativ n=16 (13%)) und Bluthochdruck (n=30 (25%)) als häufigste Komorbiditäten bei ECMO-Patient*innen (74).

Die führende ECMO-Konfiguration im Erwachsenenalter - Zeitraum 2009-2022 – war, ausgehend von einem Gesamt-Kollektiv von 108.265 Patient*innen, V-A-ECMO (61% in 2019). Bedingt durch die COVID-19-Pandemie ergab sich ein zunehmender Bedarf an respiratorischer Unterstützung (entsprechend einer V-V-ECMO-Konfiguration) in den Jahren 2020 mit 51% und 2021 mit 57% aller ECMO-Patient*innen (76).

4.2 Mortalität unter ECMO im Vergleich

Der Vergleich der Mortalität unter V-V-ECMO und V-A-ECMO mit internationalen Daten gestaltet sich als schwierig. Diverse Studien belegen eine höhere Mortalität bei V-A-ECMO-Patient*innen im Vergleich zu V-V-ECMO-Patient*innen, wobei zu

betonen ist, dass sich beide Gruppen durch die Heterogenität ihrer Grunderkrankung unterscheiden. So sind bei V-A-ECMO-Patient*innen kardiogener Schock bzw. eCPR führende Indikationen während bei V-V-ECMO-Patient*innen die Indikation bei respiratorischer Insuffizienz beispielsweise im Rahmen eines ARDS gegeben sein kann. Im Rahmen des ELSO-Register-Berichts von 2022 konnte gezeigt werden, dass die innerklinische Mortalität bei V-A-ECMO-Patient*innen im Mittel bei 63% und bei V-V-ECMO*Patientinnen bei 42,6%. Die Mortalität der V-V-ECMO ist damit vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Arbeit (76).

4.3 Korrelation von aPTT, anti-Xa und R-Zeit

Mit der Analyse der retrospektiv erhobenen Daten waren wir in der Lage eine hohe Rate an Diskordanz und eine schwache Korrelation zwischen den Gerinnungstests aPTT, anti-Xa-Aktivität, und der R-Zeit des TEG® bei ECMO-Patient*innen unter UFH-Therapie nachzuweisen. Es zeigte sich, dass die anti-Xa-Aktivität und viskoelastisch erhobene Parameter in Form der R-Zeit nur schwach ($R^2=0,22$) und aPTT und anti-Xa-Aktivität nur moderat zusammenhängen ($R^2=0,41$). Insgesamt lässt sich darauf ableiten, dass kein Gerinnungstest alleine ausreichend zur Steuerung der UFH-Therapie ist, da jeder der verwendeten Tests technisch-analytische und präanalytische Limitationen aufweist. Insbesondere erscheint die aPTT allein ein unzuverlässiger Parameter für das Heparinmonitoring zu sein und dass die R-Zeit aus dem TEG® allenfalls als Ergänzung zur Steuerung des Heparins herangezogen werden kann.

Diese Ergebnisse fanden sich auch in mehreren internationalen Arbeiten. Beispielsweise zeigte sich in einer Meta-Analyse von Rajsic et al. aus dem Jahr 2023 die aPTT als unzuverlässiger Marker für thrombotische Ereignisse oder Mortalität bei V-A-ECMO-Patient*innen (75).

Andere Arbeiten zeigten, dass anti-Xa-Aktivität und aPTT schlecht korrelierten. Die Autor*innen folgerten, dass die anti-Xa-Aktivität als ergänzender Prädiktor für die antikoagulierenden Eigenschaften des UFH herangezogen werden sollte (28).

Eine andere Studie zeigte zwar eine gewisse Korrelation zwischen aPTT und anti-Xa-Aktivität, jedoch eine deutliche Diskordanz der Messergebnisse, was gegen die isolierte Verwendung der aPTT zur Steuerung der Heparineffekte spricht. Daraus

ergibt sich, dass sich die anti-Xa-Aktivität zur isolierten Bestimmung der Heparineffekte gut eignet, allerdings nicht das hämostatische Potential von Patient*innen wiedergibt (27).

In einer Untersuchung der Korrelation einer TEG®-gesteuerten Antikoagulations-Strategie anhand von TEG®-Protokollen mit einem aPTT-basierten UFH-Management zeigte sich Folgendes: Patient*innen neigten unter aPTT-gesteuertem UFH-Management vermehrt zu Blutungskomplikationen unter ECMO. Zudem war die verabreichte UFH-Menge unter TEG®-Kontrolle geringer – ohne nennenswerte thrombotische Ereignisse. Dies legt nahe, dass TEG®-Protokolle eine sichere Methode zur Steuerung des UFH-Bedarfs darstellen, zumal entsprechende Protokolle bereits eingesetzt werden (27).

4.4 Blutungskomplikationen

Lokale Blutungen aus den Einstichstellen waren die häufigsten Blutungskomplikationen unter ECMO-Therapie in unserem Kollektiv. Lebensbedrohliche oder fatale Blutungskomplikationen traten selten auf. Parameter der globalen Gerinnungstests über dem Referenzbereich standen in keiner Assoziation zu Blutungskomplikationen – allerdings fand sich bei V-A-ECMO-Konfiguration ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhter anti-Xa-Aktivität und Blutungskomplikationen. Auch im internationalen Vergleich wurden relevante Blutungsereignisse unter anderem auf höhere anti-Xa-Aktivität zurückgeführt (74,77). In Zusammenschau der Ergebnisse sollte daher eine erhöhte anti-Xa-Aktivität sofort zur weiteren kritischen Abwägung führen, ob die verwendete Heparindosisierung adäquat ist und reduziert werden könnte.

Blutungs- oder thrombotische Komplikationen waren in unserer Arbeit nicht mit erhöhter Mortalität assoziiert, zumal lebensbedrohliche Blutungen selten auftraten und andere Blutungskomplikationen weniger gravierend respektive suffizient therapierbar waren.

Werte unterhalb des Referenzbereichs waren für die R-Zeit mit einem Trend und für die aPTT signifikant mit niedriger Mortalität assoziiert. Diese Ergebnisse könnten darauf hinweisen, dass niedrigere Gerinnungsziele bei ECMO-Patient*innen sicher

sind und die Mortalität senken können. Thrombotische Events waren insgesamt selten, was wiederum darauf hinweist, dass höhere Antikoagulationsziele wahrscheinlich nicht zwingend notwendig sind.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Kombination von mehreren Tests unter Einbeziehung viskoelastischer Tests hilfreich sein kann, um die Antikoagulation unter ECMO-Therapie zielgerecht zu steuern und so Komplikationen zu verhindern. Dies steht im Einklang mit anderen, wenigen, bisher publizierten Ergebnissen (27,28,77).

4.5 Limitationen

Die größten Limitationen dieser Arbeit sind die relativ kleine Fallzahl und das retrospektive, monozentrische Design.

1. Aufgrund der retrospektiven Datenauswertung war eine Standardisierung der Zeitpunkte der Laboranalysen nicht möglich. Eine prospektive Analyse mit vordefinierten Zeitpunkten könnte hier aufschlussreiche Informationen liefern, wobei die standardmäßige Bestimmung dieser Parameter wohl eine hohe monetäre Investition (insbesondere für TEG®-Messungen) bedeuteten würde.
2. Ebenso war die Art der jeweiligen Koagulationstests nicht spezifiziert und wurde vorab im Rahmen der Behandlung durch das Behandlungsteam im Einzelfall entschieden. Allerdings steht als viskoelastischer Test die TEG®-Analyse an unserem Zentrum routinemäßig jederzeit zur Verfügung und wurde damit regelmäßig durchgeführt.
3. Über die ACT als Gerinnungstest kann im Rahmen dieser Arbeit keine Aussage getroffen werden, da ACT auf den untersuchten Intensivstationen nicht zur Verfügung steht.
4. Alternative Antikoagulationsmedikamente (z.B. Agatroban) wurden in dieser Arbeit nicht untersucht da UFH an diesem Zentrum, im Einklang mit aktuellen Empfehlungen, die Standard-Antikoagulantien-Therapie bei ECMO-Patient*innen darstellte.

5 Conclusio

In der Analyse von 85 Patient*innen zweier Intensivstationen mit 611 ECMO-Behandlungstagen zeigte sich eine hohe Diskordanz und eine schwache Korrelation zwischen den Gerinnungstests aPTT und anti-Xa-Aktivität und der aus dem TEG® gewonnenen R-Zeit ohne Heparinase bei V-V- und V-A-ECMO-Patient*innen unter UFH-Therapie. Bei V-A-ECMO waren erhöhte Werte der anti-Xa-Aktivität mit Blutungskomplikationen assoziiert. Dies sollte im klinischen Alltag zu sofortiger Reevaluation der UFH-Dosierung führen, um diese gegebenenfalls zu reduzieren. Diese Assoziation muss jedoch in prospektiven Studien noch bestätigt werden. Unter Berücksichtigung aller drei Tests gelingt es am Besten einen Überblick über die jeweilige individuelle, diffizile Gerinnungssituation unter ECMO-Therapie zu bekommen. Weiters unterstreicht die vorliegende Arbeit die Stärken und Schwächen der unterschiedlichen Gerinnungstests und die Wichtigkeit über deren Kenntnis im klinischen Alltag.

6 Ausblick

Künftig scheint es ein wesentlicher Aspekt zu sein, die Antikoagulation unter ECMO-Therapie zu präzisieren, zu individualisieren und die optimale (geringste vertretbare) Dosis zu finden. Dies sollte im Rahmen prospektiver multizentrischer Studien mit standardisierten Antikoagulations-Protokollen und Gerinnungskontrollen weiter untersucht werden. Dabei könnte aus der Kombination von globalen und viskoelastischen Tests evaluiert werden, welche Kombinationen von Parameter mit den zugehörigen Zielbereichen die günstigste Prognose zur Verhinderung für Thrombose- und Blutungskomplikationen bzw. für die Mortalität besitzt.

Neben diversen Studien könnte auch der digital-technologische Fortschritt zunehmend an Bedeutung gewinnen. Der gezielte Einsatz von künstlicher Intelligenz gepaart mit Lernprozessen könnte dazu beitragen Muster in sequenziell erhobenen Parametern zu detektieren um frühzeitig auf drohende Komplikationen bereits vor ihrer klinischen Manifestation hinweisen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Vo T, Bello A, Ragan M, Flanagan J, Johnson D. Anti-factor Xa vs aPTT for heparin monitoring in extracorporeal membrane oxygenation. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 24. Mai 2023;80(Supplement_2):S77–83. doi:10.1093/ajhp/zxac351
2. Arnouk S, Altshuler D, Lewis TC, Merchan C, Smith DE, Toy B, u. a. Evaluation of Anti-Xa and Activated Partial Thromboplastin Time Monitoring of Heparin in Adult Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. *ASAIO Journal*. März 2020;66(3):300–6. doi:10.1097/MAT.0000000000001004
3. Ranucci M, Cotza M, Isgrò G, Carboni G, Ballotta A, Baryshnikova E. Anti-Factor Xa–Based Anticoagulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation: Potential Problems and Possible Solutions. *Semin Thromb Hemost*. 28. Juni 2020;46(04):419–27. doi:10.1055/s-0039-1697950
4. Kull M. Grundlagen der Hämostase. *wissen kompakt*. 17. November 2019;13(4):173–83. doi:10.1007/s11838-019-00095-9
5. Schneppenheim R, Bergmann F. Thrombozyten und Gerinnung. In: *Pädiatrie [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. S. 1464–98. Verfügbar unter: https://link.springer.com/10.1007/978-3-642-41866-2_180 doi:10.1007/978-3-642-41866-2_180
6. Periyah MH, Halim AS, Mat Saad AZ. Mechanism Action of Platelets and Crucial Blood Coagulation Pathways in Hemostasis. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*. 1. Oktober 2017;11(4):319–27. PubMed PMID: 29340130.
7. Farndale RW, Sixma JJ, Barnes MJ, De Groot PG. The role of collagen in thrombosis and hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. April 2004;2(4):561–73. doi:10.1111/j.1538-7836.2004.00665.x

8. Wise RJ, Dorner AJ, Krane M, Pittman DD, Kaufman RJ. The role of von Willebrand factor multimers and propeptide cleavage in binding and stabilization of factor VIII. *Journal of Biological Chemistry*. November 1991;266(32):21948–55. doi:10.1016/S0021-9258(18)54729-3
9. Gale AJ. Continuing education course #2: current understanding of hemostasis. *Toxicol Pathol*. Jänner 2011;39(1):273–80. doi:10.1177/0192623310389474 PubMed PMID: 21119054.
10. Mackman N. Role of Tissue Factor in Hemostasis, Thrombosis, and Vascular Development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Juni 2004;24(6):1015–22. doi:10.1161/01.ATV.0000130465.23430.74
11. Nemerson Y. Tissue factor and hemostasis [published erratum appears in *Blood* 1988 Apr;71(4):1178]. *Blood*. 1. Jänner 1988;71(1):1–8. doi:10.1182/blood.V71.1.1.1
12. Butenas S, Orfeo T, Mann KG. Tissue Factor in Coagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Dezember 2009;29(12):1989–96. doi:10.1161/ATVBAHA.108.177402
13. Maas C, Renné T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 26. April 2018;131(17):1903–9. doi:10.1182/blood-2017-04-569111
14. Müller F, Mutch NJ, Schenk WA, Smith SA, Esterl L, Spronk HM, u. a. Platelet Polyphosphates Are Proinflammatory and Procoagulant Mediators In Vivo. *Cell*. Dezember 2009;139(6):1143–56. doi:10.1016/j.cell.2009.11.001
15. Gailani D, Renné T. Intrinsic Pathway of Coagulation and Arterial Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Dezember 2007;27(12):2507–13. doi:10.1161/ATVBAHA.107.155952
16. Coughlin SR. Thrombin signalling and protease-activated receptors. *Nature*. September 2000;407(6801):258–64. doi:10.1038/35025229
17. Hoffman M, Monroe D. A Cell-based Model of Hemostasis. *Thromb Haemost*. 12. Dezember 2001;85(06):958–65. doi:10.1055/s-0037-1615947

18. HOFFMAN M, MENG ZH, ROBERTS HR, MONROE DM. Rethinking the Coagulation Cascade. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2005;16(1):70–81. doi:10.2491/jjsth.16.70
19. Lentz BR. Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res*. September 2003;42(5):423–38. doi:10.1016/S0163-7827(03)00025-0
20. Piccin A, Murphy WG, Smith OP. Circulating microparticles: pathophysiology and clinical implications. *Blood Rev*. Mai 2007;21(3):157–71. doi:10.1016/j.blre.2006.09.001
21. Reda S, Morimont L, Douxfils J, Rühl H. Can We Measure the Individual Prothrombotic or Prohemorrhagic Tendency by Global Coagulation Tests? *Hamostaseologie*. 29. August 2020;40(03):364–78. doi:10.1055/a-1153-5824
22. Tripodi A. The History of Phenotypic Testing in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 15. Oktober 2008;34(07):585–92. doi:10.1055/s-0028-1104537
23. Tripodi A, Lippi G, Plebani M. How to report results of prothrombin and activated partial thromboplastin times. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1. Jänner 2016;54(2). doi:10.1515/cclm-2015-0657
24. Margolis J. The kaolin clotting time. A rapid one-stage method for diagnosis of coagulation defects. *J Clin Pathol*. 1958;406–9.
25. Proctor RR, Rapaport SI. The Partial Thromboplastin Time with Kaolin: A Simple Screening Test for First Stage Plasma Clotting Factor Deficiencies. *Am J Clin Pathol*. 1. September 1961;36(3):212–9. doi:10.1093/ajcp/36.3.212
26. Horsti JE. A sensitivity comparison of the Quick and Owren prothrombin time methods in oral anticoagulant therapy. *Hematol Rep*. 25. September 2009;1(2):15. doi:10.4081/hr.2009.e15

27. Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care*. 20. Dezember 2020;24(1):19. doi:10.1186/s13054-020-2726-9
28. Helms J, Frere C, Thiele T, Tanaka KA, Neal MD, Steiner ME, u. a. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. Februar 2023;21(2):373–96. doi:10.1016/j.jtha.2022.11.014
29. World Health Organization. Guidelines for thromboplastins and plasma used to control oral anticoagulant therapy with vitamin K antagonists. 2022. Report.
30. Hartmann J, Murphy M, Dias JD. Viscoelastic Hemostatic Assays: Moving from the Laboratory to the Site of Care—A Review of Established and Emerging Technologies. *Diagnostics*. 21. Februar 2020;10(2):118. doi:10.3390/diagnostics10020118
31. Whiting D, DiNardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol*. 14. Februar 2014;89(2):228–32. doi:10.1002/ajh.23599
32. Hartert H. Coagulation analysis with thromboelastography, a new method. *Klin Wochenschr*. 1948;577–658.
33. Whitton T, Healy W. Review of Thromboelastography (TEG): Medical and Surgical Applications. *Therapeutic Advances in Pulmonary and Critical Care Medicine*. 14. Juli 2023;18. doi:10.1177/29768675231208426
34. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, Saner F, Maegele M, Calatayud ÁAP, u. a. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol*. 1. August 2019;72(4):297–322. doi:10.4097/kja.19169

35. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfus Med Rev.* Jänner 2012;26(1):1–13. doi:10.1016/j.tmr.2011.07.005
36. Crochemore T, Piza FM de T, Rodrigues R dos R, Guerra JC de C, Ferraz LJR, Corrêa TD. A new era of thromboelastometry. *Einstein (São Paulo).* 12. Juni 2017;15(3):380–5. doi:10.1590/s1679-45082017md3130
37. Solomon C, Schöch H, Ranucci M, Schlimp CJ. Can the Viscoelastic Parameter α -Angle Distinguish Fibrinogen from Platelet Deficiency and Guide Fibrinogen Supplementation? *Anesth Analg.* August 2015;121(2):289–301. doi:10.1213/ANE.0000000000000738
38. Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, Juffermans NP, Curry N, Maegele M, u. a. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial. *Intensive Care Med.* 13. Jänner 2021;47(1):49–59. doi:10.1007/s00134-020-06266-1
39. Al Jaja AMA. ECMO physiology. *Qatar Med J.* 14. Februar 2017;2017(1). doi:10.5339/qmj.2017.swacelso.15
40. Grotberg JC, Reynolds D, Kraft BD. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: A Narrative Review. *J Clin Med.* 28. Juni 2024;13(13):3795. doi:10.3390/jcm13133795
41. Räßle D. Allgemeine Grundlagen. In: *ECMO.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2025. S. 2–15. doi:10.1007/978-3-662-71137-8_1
42. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, Bozkurt B, El Banayosy A, Estep JD, u. a. Venous arterial ECMO for Adults. *J Am Coll Cardiol.* Februar 2019;73(6):698–716. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.038
43. Ng GW, Yuen HJ, Sin K, Leung AK, Au Yeung K, Lai K. Clinical use of venous extracorporeal membrane oxygenation. *Hong Kong Medical Journal.* 17. März 2017. doi:10.12809/hkmj166070

44. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, Schmidt M, Pellegrino V, Meyns B, u. a. ELSO Interim Guidelines for Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients. *ASAIO Journal*. 7. August 2021;67(8):827–44. doi:10.1097/MAT.0000000000001510
45. Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, u. a. The ELSO Maastricht Treaty for ECLS Nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support - a position paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Crit Care*. 8. Dezember 2019;23(1):36. doi:10.1186/s13054-019-2334-8
46. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner M V., Pappalardo F, u. a. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am J Respir Crit Care Med*. 15. August 2018;198(4):447–51. doi:10.1164/rccm.201710-2130CP
47. Rappler D. V-V ECMO. In: *ECMO*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2025. S. 142–67. doi:10.1007/978-3-662-71137-8_9
48. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, u. a. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. Oktober 2009;374(9698):1351–63. doi:10.1016/S0140-6736(09)61069-2
49. Abrams D, Combes A, Brodie D. Extracorporeal Membrane Oxygenation in Cardiopulmonary Disease in Adults. *J Am Coll Cardiol*. Juli 2014;63(25):2769–78. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.046
50. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, u. a. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 24. Mai 2018;378(21):1965–75. doi:10.1056/NEJMoa1800385

51. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, Iwashyna TJ, Slutsky AS, Fan E, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *The Lancet*. 10. Oktober 2020;396(10257):1071–8. doi:10.1016/S0140-6736(20)32008-0
52. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS, u. a. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 14. Juni 2021;25(1):211. doi:10.1186/s13054-021-03634-1
53. Saeed O, Tatoes AJ, Farooq M, Schwartz G, Pham DT, Mustafa AK, u. a. Characteristics and outcomes of patients with COVID-19 supported by extracorporeal membrane oxygenation: A retrospective multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. Juni 2022;163(6):2107-2116.e6. doi:10.1016/j.jtcvs.2021.04.089
54. Riera J, Alcántara S, Bonilla C, Fortuna P, Blandino Ortiz A, Vaz A, u. a. Risk factors for mortality in patients with COVID-19 needing extracorporeal respiratory support. *European Respiratory Journal*. Februar 2022;59(2):2102463. doi:10.1183/13993003.02463-2021
55. Kalbhenn J, Zieger B. Bleeding During Veno-Venous ECMO: Prevention and Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 23. Mai 2022;9. doi:10.3389/fmed.2022.879579
56. Nguyen TP, Phan XT, Nguyen TH, Huynh DQ, Tran LT, Pham HM, u. a. Major Bleeding in Adults Undergoing Peripheral Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): Prognosis and Predictors. Tran QK, Herausgeber. *Crit Care Res Pract*. 15. Jänner 2022;2022:1–10. doi:10.1155/2022/5348835
57. Aubron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, u. a. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*. 6. Dezember 2016;6(1):97. doi:10.1186/s13613-016-0196-7

58. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases [Internet]. Michigan; August 2017 [zitiert 3. Februar 2026]. Report: 1.4. Verfügbar unter: https://www.else.org/portals/0/else%20guidelines%20general%20all%20ecls%20version%201_4.pdf
59. Görlinger K, Bergmann L, Dirkmann D. Coagulation management in patients undergoing mechanical circulatory support. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Juni 2012;26(2):179–98. doi:10.1016/j.bpa.2012.04.003
60. Hermann A, Schellongowski P, Bojic A, Robak O, Buchtele N, Staudinger T. ECMO without anticoagulation in patients with disease-related severe thrombocytopenia: Feasible but futile? *Artif Organs.* 15. November 2019;43(11):1077–84. doi:10.1111/aor.13514
61. Taccone FS, Nobile L, Annoni F. Thrombolysis for ECMO oxygenator thrombosis. *Crit Care.* 14. April 2023;27(1):142. doi:10.1186/s13054-023-04433-6
62. Schaadt J. Oxygenator thrombosis: an international phenomenon. *Perfusion.* 1. Dezember 1999;14(6):425–35. doi:10.1177/026765919901400605
63. Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost.* 12. Februar 2018;44(01):020–9. doi:10.1055/s-0037-1606179
64. Räßle D. Troubleshooting. In: *ECMO.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2025. S. 168–75. doi:10.1007/978-3-662-71137-8_10
65. Diehl A, Gantner D. Pump head thrombosis in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Intensive Care Med.* 6. März 2018;44(3):376–7. doi:10.1007/s00134-017-4976-9
66. Hastings SM, Deshpande SR, Wagoner S, Maher K, Ku DN. Thrombosis in Centrifugal Pumps: Location and Composition in Clinical and in Vitro Circuits. *Int J Artif Organs.* 6. April 2016;39(4):200–4. doi:10.5301/ijao.5000498

67. Goldstein DJ, John R, Salerno C, Silvestry S, Moazami N, Horstmanshof D, u. a. Algorithm for the diagnosis and management of suspected pump thrombus. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. Juli 2013;32(7):667–70. doi:10.1016/j.healun.2013.05.002
68. Materne LA, Hunsicker O, Menk M, Graw JA. Hemolysis in patients with Extracorporeal Membrane Oxygenation therapy for severe Acute Respiratory Distress Syndrome - a systematic review of the literature. *Int J Med Sci*. 2021;18(8):1730–8. doi:10.7150/ijms.50217
69. Zeibi Shirejini S, Carberry J, McQuilten ZK, Burrell AJC, Gregory SD, Hagemeyer CE. Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients. *Thromb J*. 26. Jänner 2023;21(1):11. doi:10.1186/s12959-023-00452-z
70. Giovannico L, Fischetti G, Parigino D, Savino L, Di Bari N, Milano AD, u. a. Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation (VA-ECMO) Support in New Era of Heart Transplant. *Transplant International*. 18. Dezember 2024;37. doi:10.3389/ti.2024.12981
71. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases. 1.4. August 2017;1.4:13–5.
72. Reisinger AC, Schneider N, Koellinger M, Hatzl S, Hackl G, Raggam R, u. a. Anticoagulation Monitoring Strategies During Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) Therapy – Differences Between Simultaneously Obtained Coagulation Tests: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *J Intensive Care Med*. 6. Juni 2025;40(6):651–9. doi:10.1177/08850666241313357
73. George A. Wells, Jesse Elliot, Shannon Kelly, Zemin Bai, Michel Boucher, Becky Skidmore, u. a. Dual Antiplatelet Therapy Following Percutaneous Coronary Intervention: Clinical and Economic Impact of Standard Versus Extended Duration. *CADTH Optimal Use Report*. März 2019;9(2b):173.

74. Descamps R, Moussa MD, Besnier E, Fischer MO, Preau S, Tamion F, u. a. Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2. Dezember 2021;25(1):127. doi:10.1186/s13054-021-03554-0
75. Rajsic S, Breitkopf R, Tremel B, Jadzic D, Oberleitner C, Oezpeker UC, u. a. Association of aPTT-Guided Anticoagulation Monitoring with Thromboembolic Events in Patients Receiving V-A ECMO Support: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 30. April 2023;12(9):3224. doi:10.3390/jcm12093224
76. Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, Paden M, Brodie D, Anders M, u. a. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors. *ASAIO Journal*. 5. Februar 2024;70(2):131–43. doi:10.1097/MAT.0000000000002128
77. Frantzeskaki F, Konstantonis D, Rizos M, Kitsinelis V, Skyllas G, Renieris I, u. a. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)-Associated Coagulopathy in Adults. *Diagnostics*. 21. November 2023;13(23):3496. doi:10.3390/diagnostics13233496

Zur sprachlichen, grammatikalischen und orthographischen Optimierung des Textes wurde folgendes Tool verwendet: ChatGPT, GPT-5.2, OpenAI, San Francisco, USA, 09.02.2026, 20.02.2026, 24.02.2026, <https://chatgpt.com>