

Diplomarbeit

**Indikation und Ergebnisse bei PatientInnen nach
Implantation einer extrakorporalen
Membranoxygenierung (ECMO)**

eingereicht von

Johannes Rohrbeck

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Graz

unter der Anleitung von

Univ. Ass. OA Dr. Ingeborg Marianne Keeling

Graz, am 23.06.2016

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.

Graz, am 23.06.2016

Johannes Rohrbeck eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich allererst bei meiner lieben Mutter, Frau Angelika Rohrbeck für die jahrelange und großzügige finanzielle Unterstützung danken, mit welcher mein Medizinstudium überhaupt ermöglicht wurde. Sie hat mich während meiner gesamten Studienzeit stets unterstützt und mich dabei ermutigt meine Interessen zu verfolgen.

Außerdem möchte ich mich auch ganz herzlich bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin, Frau OA Dr. Ingeborg Keeling für die freundliche und geduldige Unterstützung bedanken.

Zusammenfassung

Einleitung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein notfallmedizinisches Verfahren, welches bei kritischen PatientInnen die Atmung und/oder den Kreislauf aufrechterhalten kann. Es dient dabei nicht als Therapie der Grunderkrankung, sondern unterstützt die Vitalfunktionen um ein Zeitfenster für die weitere Therapie schaffen zu können. Zunehmende Erfahrung sowie optimiertes Equipment haben die ECMO in den letzten 20 Jahren zu einer verlässlicheren Technik weiterentwickelt. Zusätzlich haben auch die mögliche Therapiedauer und die Anzahl der Indikationen zugenommen. Trotz all der fortlaufenden Optimierungen handelt es sich dennoch um ein komplikationsreiches Verfahren, das eine gezielte Indikationsstellung, Erfahrung, Expertise und die richtige Wahl der Applikationsmethode voraussetzt.

Material und Methoden

Diese monozentrische retrospektive Datenanalyse zielt darauf ab relevante Parameter von PatientInnen, welche mit einer ECMO therapiert wurden, zu evaluieren. Dadurch solle das Risikoprofil von PatientInnen, welche eine ECMO-Therapie benötigen dargestellt werden um ein besseres Verständnis über diese PatientInnengruppe zu erlangen. Die Studie wurde mit den Daten des Landeskrankenhauses in Graz aus dem Zeitraum 2013 bis 2015 durchgeführt.

Ergebnisse

Im Zeitraum 2013 bis 2015 wurden am Landeskrankenhaus Graz insgesamt 58 PatientInnen mit einer ECMO therapiert. Das Durchschnittsalter der PatientInnen beträgt 53 Jahre, wobei 72 % der PatientInnen männlich und 28 % weiblich sind. Im Verlauf der Therapie sind 83 % der PatientInnen verstorben. Die häufigste Todesursache war mit 27% ein Myokardinfarkt. In 29 % wurde eine veno-venöse ECMO und in 71 % eine veno-arterielle ECMO eingesetzt. PatientInnen, die noch während der ECMO-Therapie verstorben sind, wiesen im Schnitt vor Therapiebeginn schlechtere Laborwerte, wie Erythrozytenzahl, Hämoglobin, Bilirubin, Kreatinin, Laktat und Thrombozytenzahl, auf.

Diskussion

Trotz der technischen Fortschritte und der Verbesserungen in der Anwendung ist die ECMO weiterhin mit einer hohen Komplikationsrate und Mortalität verbunden. Für eine bessere Evaluierung der Einflussfaktoren auf das Outcome werden noch groß angelegte prospektive Studien benötigt.

Schlüsselwörter: extrakorporale Membranoxygenierung – intensivmedizinische Behandlung – kardiale Insuffizienz - Lungenversagen

Abstract

Introduction

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an emergency medical procedure which can uphold respiration and/or circulation in critical patients. It does not serve as therapy for the underlying disease but rather supports the vital functions to gain a time frame for further treatment. Growing experience and improved equipment have turned the ECMO into a reliable technique in the last 20 years. In addition, the possible therapy duration and the number of indications have also been increased. Despite all the improvements, it still remains a procedure with a high rate of complications which requires a strict indication, experience, expertise and the right method of application.

Material and Methods

This monocentric retrospective data analysis aims to evaluate relevant parameters from patients who underwent ECMO treatment. As a result, the risk profile of patients in need of an ECMO therapy shall be depicted to achieve a better understanding of this patient group. The study was conducted with the data from the state hospital of Graz covering the time period from 2013 to 2015.

Results

In the time between 2013 and 2015 58 patients have been treated with ECMO at the state hospital of Graz. The average age of the patients is 53 years, whereas 72 % are male and 28 % are female. Overall 83 % of the patients died during therapy. The leading cause of death was myocardial infarction with 27 %. Venovenous ECMO was used in 29 % and venoarterial ECMO was used in 71 %. Patients who died during therapy exhibit on average poorer lab results such as erythrocyte count, haemoglobin, bilirubin, creatinine, lactate and thrombocyte count before undergoing ECMO treatment.

Discussion

Despite the technological progress and the improved application, ECMO remains associated with a high rate of complications and a high mortality risk. Prospective full scale studies are needed for a better evaluation of the influencing factors on the patient outcomes.

Keywords: extracorporeal membrane oxygenation – intensive care – heart failure – pulmonary failure

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Geschichte der ECMO	1
1.1.1 Die CESAR-Publikation	2
1.2 Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO)	3
1.3 Funktionsprinzip der ECMO	4
1.3.1 Physiologie des Gasaustausches über den Oxygenator	5
1.3.2 Applikationsvarianten einer ECMO	6
1.4 Indikationen	9
1.4.1 Indikationen für eine kardiale Unterstützung	10
1.4.2 Indikationen für eine Atmungsunterstützung	11
1.5 Kontraindikationen	14
1.6 Komplikationen	15
1.6.1 Spezifische VA ECMO Komplikationen	17
1.7 Organmanagement bei ECMO-PatientInnen	18
2 Material und Methoden	20
2.1 Datenauswertung	20
2.1.1 Horovitz-Index	21

2.1.2	Indikation zur Operation, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Komplikationen.....	22
2.1.3	Laborwerte.....	22
3	Ergebnisse – Resultate	24
3.1	Größe, Gewicht, BMI.....	26
3.2	Operationen und Outcome	26
3.3	Horovitz-Index.....	29
3.4	Indikation zur Operation	31
3.5	Relevante Risikofaktoren	31
3.6	Relevante Vorerkrankungen und Voroperationen	33
3.7	Komplikationen.....	34
3.8	Laborwerte	35
3.8.1	PatientInnen ohne ECMO weaning.....	36
3.8.2	PatientInnen mit ECMO weaning.....	42
4	Diskussion.....	47
5	Literaturverzeichnis	50

Glossar und Abkürzungen

ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BMI	Body-Mass-Index
CPR	Cardiopulmonary resuscitation
CRP	C-reaktives Protein
DO ₂	Sauerstoffzufuhr
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organisation
FiO ₂	Sauerstoffkonzentration
Hb	Hämoglobin
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
ICU	Intensive care unit
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positive endexpiratory pressure
Q	Flussrate
SvO ₂	Gemischt-venöse Sättigung
VAD	Ventricular assist device
VA ECMO	Veno-arterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV ECMO	Veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Schematische Darstellung der ECMO	4
Abbildung 2 – VV ECMO Zugang mit einer Kanüle in der Vena cava	7
Abbildung 3 – VV ECMO Zugang mit zwei Kanülen	7
Abbildung 4 – VA ECMO Ableitung aus V. femoralis communis	8
Abbildung 5 – Boxplot der Altersverteilung	24
Abbildung 6 – Altersverteilung nach Altersdekaden	25
Abbildung 7 – Geschlechterverteilung	25
Abbildung 8 – Verteilung VA ECMO und VV ECMO	27
Abbildung 9 – Verhältnis Lebend/Verstorben	27
Abbildung 10 – Todesursachen	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Indikationen für eine kardiale Unterstützung	10
Tabelle 2 - Indikationen für eine Atmungsunterstützung	12
Tabelle 3 - Typische Kontraindikationen für die ECMO	15
Tabelle 4 – Interpretation des Horovitz-Index.....	22
Tabelle 5 – verwendete Parameter	23
Tabelle 6 – Größe, Gewicht und BMI	26
Tabelle 7 – Gibt die Überlebenszeit in Tagen an.....	28
Tabelle 8 – Anzahl der durchgeführten Operationen pro PatientIn.....	29
Tabelle 9 - Horovitz-Index	30
Tabelle 10 - Indikation zur Operation	31
Tabelle 11 - Relevante Risikofaktoren.....	32
Tabelle 12 - Relevante Vorerkrankungen und Voroperationen.....	33
Tabelle 13 - Komplikationen	35
Tabelle 14 - Erythrozytenzahl.....	36
Tabelle 15 - Bilirubin.....	37
Tabelle 16 - CRP	37
Tabelle 17 – Hämoglobin.....	38
Tabelle 18 - Hämatokrit	38
Tabelle 19 – Kalium.....	39
Tabelle 20 - Natrium	39
Tabelle 21 – Kreatinin	40
Tabelle 22 – Laktat.....	41
Tabelle 23 – Leukozytenzahl.....	41

Tabelle 24 - Thrombozytenzahl	42
Tabelle 25 – Erythrozytenzahl	42
Tabelle 26 – Bilirubin	43
Tabelle 27 – CRP	43
Tabelle 28 – Hämoglobin.....	44
Tabelle 29 – Hämatokrit	44
Tabelle 30 - Kalium	44
Tabelle 31 – Natrium	45
Tabelle 32 – Kreatinin	45
Tabelle 33 – Laktat.....	46
Tabelle 34 – Leukozytenzahl.....	46
Tabelle 35 - Thrombozytenzahl	46

1 Einleitung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine in den letzten Jahren an Bedeutung zunehmende intensivmedizinische Therapieoption für PatientInnen mit massiver kardialer und pulmonaler Dysfunktion, welche refraktär zu konventionellen therapeutischen Möglichkeiten ist. Zunehmende Erfahrung sowie optimiertes Equipment haben die ECMO in den letzten 20 Jahren zu einer verlässlicheren Technik weiterentwickelt. Zusätzlich haben auch die Möglichkeit der Therapiedauer und die Anzahl der Indikationen zugenommen. Diese sind bereits zahlreich und umfassen unter anderem die Überbrückung für eine Herz- oder Lungentransplantation, Unterstützung bei Resektionen im Bereich der Lunge bei instabilen PatientInnen sowie den Einsatz in der Neonatologie bei Säuglingen mit erheblich eingeschränkter Lungen- oder Herzfunktion unterschiedlichster Genese. Die ECMO ist allerdings nicht als eine krankheitsverändernde, sondern als unterstützende Therapie zu verstehen. Der Patientenpool umfasst Hochrisikopatienten mit massiv eingeschränkten, lebensbedrohlichen kardiopulmonalen Erkrankungen. Sie erfordert aufgrund der hohen Komplikationsrate eine gezielte Indikationsstellung, Erfahrung, Expertise und die richtige Wahl der Applikationsmethode (1,2).

1.1 Geschichte der ECMO

Die Geschichte der ECMO reicht zurück bis 1944 als Kolff und Berk entdeckt haben, dass sich Blut, welches durch künstliche Nieren transportiert wurde, mit Sauerstoff angereichert hat, nachdem es die Cellophankammern passiert hatte (3). Dieses Prinzip wurde 1953 von Gibbon bei der ersten erfolgreichen offenen Herzoperation angewandt, bei welcher das Blut künstlich mit Sauerstoff angereichert werden konnte (4). Dorson et al. berichteten im Jahre 1969 erstmals von der Verwendung einer Membranoxygenierung als kardiopulmonaler Bypass bei Kindern (5). Im darauffolgenden Jahr berichten Baffes et al. die erfolgreiche unterstützende Verwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung im Rahmen einer Herzoperation bei einem Kind mit einem kongenitalen Herzfehler (6). Die erste erfolgreiche Langzeitanwendung einer ECMO fand 1972 statt bei einem erwachsenen Patienten mit posttraumatischer respiratorischer Insuffizienz (7). 1975 erfolgte erstmals die Anwendung einer ECMO bei Neugeborenen mit ausgeprägter Atemnot. Während der Geburt aspirierte das neugeborene Kind

große Mengen an Mekonium, was zu einer chemisch induzierten Lungenentzündung führte. Trotz kontinuierlicher Beatmung konnte keine ausreichende Sauerstoffversorgung bewerkstelligt werden. Nachdem der Sauerstoffpartialdruck auf 12 mmHg fiel und die Situation schon aussichtslos erschien, entschied sich der Thoraxchirurg Robert H. Bartlett eine ECMO anzuwenden. Die Therapie war erfolgreich und das Neugeborene erholte sich vollständig (8). Zu Beginn der 90er Jahre nahm die optimistische Einstellung gegenüber der ECMO ab, als Morris et al. in einer randomisierten Studie keine Vorteile gegenüber einer konventionellen mechanischen Beatmung bei Erwachsenen mit akutem progressivem Lungenversagen (ARDS) nachweisen konnten (9). Trotz dieser Publikation und dem daraus resultierenden Beweisnotstand beschlossen einige Zentren bei ausgesuchten Patienten als letzte mögliche Option weiterhin die ECMO anzuwenden mit vielversprechenden Resultaten. Die Anwendung der ECMO wuchs schließlich nach der CESAR-Publikation rasant an, welche, verglichen mit der Anwendung konventioneller Beatmungsmethoden, eine deutliche Reduktion der Todesrate sowie der Anzahl an folgenden schweren Behinderungen nach Anwendung einer ECMO bei PatientInnen mit massivem Lungenversagen nachweisen konnte. Seither steigt das Interesse an der Methode und die Anwendungsgebiete breiten sich stetig aus (1,10).

1.1.1 Die CESAR-Publikation

Die im Jahre 2009 von Peek et al. im Lancet publizierte Studie „Conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure“ (CESAR) brachte entscheidende Ergebnisse für die ECMO und führte weltweit zu einer vermehrten Anwendung (1). Verglichen wurde die ECMO-Therapie mit den konventionellen Methoden zur Therapie eines schweren ARDS in Bezug auf das Outcome. Die bei der konventionellen Therapie angewendete Überdruckbeatmung zur Aufrechterhaltung von adäquaten Blutgaswerten führt oft zu einem Barotrauma, einem Volutrauma und einer Sauerstofftoxikose. Dies kann dazu führen, dass die Lunge sich nicht in ausreichendem Maße erholen kann. Mit der ECMO kann man hingegen den Gasaustausch über die Lunge umgehen, um bessere Bedingungen für die Genesung der Lunge zu schaffen. Zum Zeitpunkt der Studienplanung hatte sich die ECMO bereits als Methode der Wahl zur Behandlung des ARDS bei Neugeborenen etabliert. Aufgrund technischer

Fortschritte hat sich der Studienautor dazu entschlossen, eine Neuevaluierung bei erwachsenen Patienten mit ARDS durchzuführen. Insgesamt wurden im Rahmen der im Vereinigten Königreich durchgeführten multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie 180 PatientInnen herangezogen. Die Einschlusskriterien umfassten ein Alter zwischen 18 und 65 Jahre und ein schweres aber potentiell reversibles Lungenversagen mit einem Murray score von mindestens 3,0 oder eine nicht kompensierte Hyperkapnie mit einem pH-Wert unter 7,20 trotz optimaler konventioneller Therapie. In der Studie wurde der Schwerpunkt auf eventuelle Folgekrankheiten oder Beeinträchtigungen der Lebensqualität in einem Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nach erfolgter Therapie gelegt. Es konnte in der Studie klar gezeigt werden, dass PatientInnen, welche eine ECMO-Therapie erhalten hatten, ein signifikant erhöhtes Überleben ohne schwere Behinderungen im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nachweisen konnten. Der Autor vermutet, dass das durch die ECMO geschaffene Zeitfenster der Diagnostik, der Therapieplanung und Gesundung der Lunge zugutekommt. Zusätzlich wird die Lunge nicht iatrogen geschädigt durch die sonst verwendete Überdruckbeatmung. Betrachtet man rein die Mortalität konnte die Studie jedoch keinen signifikanten Vorteil zeigen (10).

1.2 Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO)

Aufgrund der Tatsache, dass die ECMO eine relativ junge Therapieform und noch relativ komplikationsreich ist, ist es sinnvoll durch Erfahrungsaustausch bezüglich der Anwendung die Technik weiter zu verbessern. Die ELSO ist eine 1989 gegründete gemeinnützige Organisation mit dem Ziel, die Anwendung der ECMO in der Praxis sowie in der Forschung zu unterstützen. Sie stellt eine führende Organisation für die Bereitstellung von Ausbildung, Training, Forschung und Datenmanagement zur ständigen Verbesserung der Methode dar. Die regelmäßig erscheinenden Guidelines bieten einen Anhaltspunkt für die optimale Betreuung von PatientInnen mit einer ECMO. Darin angeführt werden Indikationen, Kontraindikationen, die Handhabung der Bestandteile für den extrakorporalen Kreislauf, die Wahl des Gefäßzugangs, die Handhabung während der Anwendung der ECMO und die Gründe für eine Beendigung der Therapie. Die ELSO bietet auch Weiterbildungsprogramme für aktive Zentren sowie für die breitere medizinische Gesellschaft an (11).

1.3 Funktionsprinzip der ECMO

Die ECMO ist eine Technik für die Langzeitbehandlung von PatientInnen mit einer modifizierten Herz-Lungen-Maschine. Sauerstoffarmes Blut wird dabei dem Patienten oder der Patientin entzogen, über einen künstlichen Oxygenator mit Sauerstoff angereichert und im Anschluss wieder zurückgepumpt (**Abbildung 1**). Dadurch können die Vitalfunktionen von PatientInnen über längere Zeit aufrechterhalten werden, um entweder die Grunderkrankung therapieren oder um Zeit für eine geplante Therapie gewinnen zu können. Die zugrundeliegende Erkrankung muss demnach reversibel sein, es sei denn die Intention liegt in der zeitlichen Überbrückung für eine zukünftig geplante Organtransplantation. Während der Therapie wird das Blut vom Körper in eine Pumpe abgeleitet, welche den Blutfluss durch einen künstlichen Oxygenator, einen Wärmeübertrager und

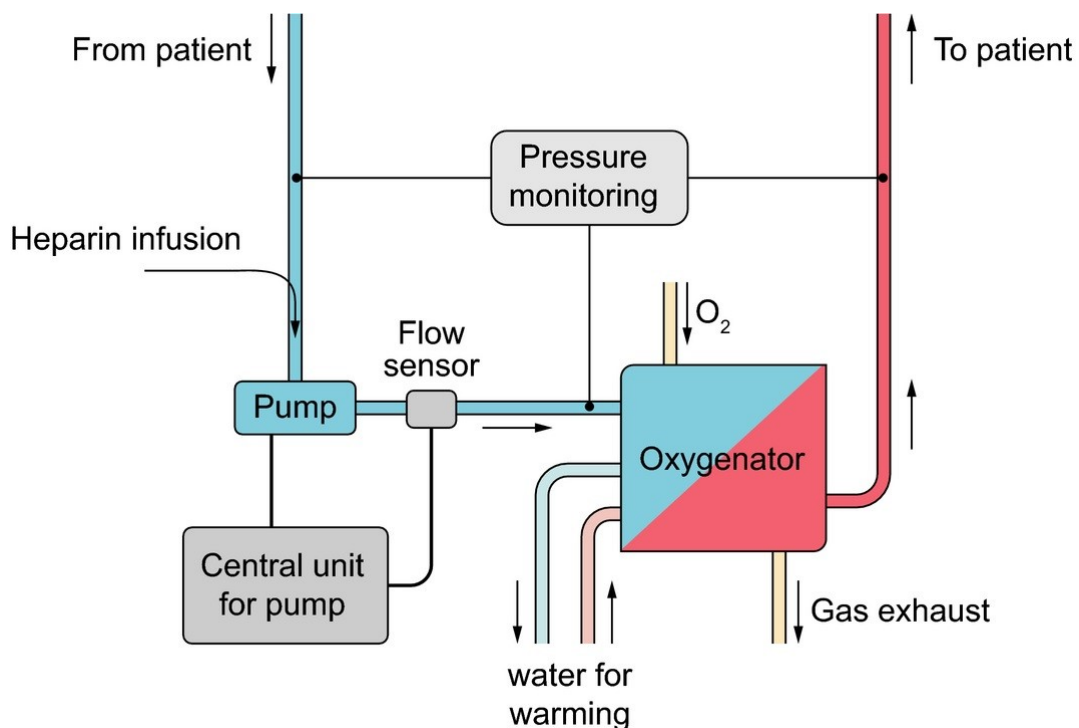


Abbildung 1 - Schematische Darstellung der ECMO, Bild aus (12)

wieder zurück in den Körper leitet. Prinzipiell werden in der klinischen Praxis zwei unterschiedliche Pumpen verwendet. Die Schlauchpumpe befördert das Blut, indem der flexible Schlauch von außen, meist durch Rollen, mechanisch verformt wird und dieses somit hindurchgedrückt wird. Bei der Zentrifugalpumpe wird die Fliehkraft zur Beförderung des Blutes verwendet. Das Blut tritt über ein Saugrohr in die Pumpe ein, verläuft entlang der Rotationsachse eines rotierenden Pumpenrads und wird dabei innerhalb der Pumpe spiralförmig an den äußeren

Abschnitt gedrängt. Über den dadurch entstehenden Druck gelangt das Blut über das Druckrohr aus der Pumpe. Ein Durchflusssensor im Anschluss an die Pumpe ermöglicht eine genaue Kontrolle des beförderten Blutvolumens. Als nächstes gelangt das Blut in einen Membranoxygenator, in dem der Gasaustausch stattfindet. Im Laufe der Zeit wurden viele verschiedene Materialien als Membran verwendet, wobei heute am häufigsten Oxygenierungsfasern aus Polymethylpenten eingesetzt werden. Fast alle verfügbaren Membranoxygenatoren sind mit einem Wärmeübertrager ausgestattet, welcher das zufließende Blut aufwärmt bevor es zurück in den Körper transportiert wird (12). Die Sauerstoffzufuhr (DO_2) der ECMO kann mittels folgender Formel berechnet werden (13):

$$DO_2 = Q \times Hb \times (1 - SvO_2) \times 1.36$$

Q steht für die Flussrate, Hb für die Hämoglobinkonzentration und SvO_2 für die gemischt-venöse Sättigung. Anhand dieser Formel lässt sich ableiten, dass die Sauerstoffzufuhr direkt proportional zur Flussrate der ECMO ist. Die Flussrate ist limitiert durch die Menge an Blut, welche den PatientInnen entzogen werden kann. Für ein adäquates Leistungsvermögen ist deshalb auch die Größe der abführenden Kanüle aus dem Körper von entscheidender Bedeutung (12).

1.3.1 Physiologie des Gasaustausches über den Oxygenator

Die grundlegenden physiologischen Ziele einer ECMO sind:

- Entfernung von CO_2 und die Oxygenierung des Bluts
- Verbesserung des Sauerstofftransports zum Gewebe
- Ermöglichen eines normalen physiologischen Milieus im Bereich des Gewebes entsprechend den metabolischen Bedürfnissen
- Erholung der Lunge und/oder Entlastung des Herzens

Die Sauerstoffzufuhr einer ECMO ist determiniert durch eine Kombination aus der Oxygenierung über die Membran der künstlichen Lunge, dem Fluss durch den extrakorporalen Kreislauf, der Sauerstoffaufnahme über die Lunge und dem Herzminutenvolumen. Um eine adäquate Sauerstoffversorgung des Gewebes erreichen zu können, muss dort ein ausreichender zytoplasmatischer Sauerstoffpartialdruck für die metabolischen Erfordernisse zu Verfügung stehen. Der Sauerstoffaustausch im Oxygenator erfolgt über eine semipermeable

Membran. Entlang dieser Membran ist der Sauerstoffgradient relativ hoch, sodass die Diffusion äußerst schnell vonstattengeht. Je länger das Blut in Kontakt mit der Membran tritt, desto besser ist die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins. Eine Membran mit einer größeren Fläche bietet ein größeres Areal für den Sauerstoffaustausch. Da die Fläche der Membran fixiert ist, spielt der regulierbare Blutfluss die entscheidende Rolle um situationsspezifisch optimale Sauerstoffwerte erreichen zu können. Bei schwerkranken PatientInnen, vor allem aus dem pädiatrischen PatientInnenkollektiv, kann der durchschnittliche Sauerstoffverbrauch von 6-8 ml/kg/min auf in etwa 10-12 ml/kg/min oder sogar noch höher während epileptischer Anfälle, einer Sepsis sowie bei einer Infusion mit Katecholaminen ansteigen. Diese Situationen verlangen eine höhere Flussrate, um den Bedürfnissen an Sauerstoff gerecht werden zu können (14,15,16).

Der CO₂-Transport über die Lunge ist 20-mal effizienter als der Sauerstoffaustausch. Dieses Prinzip gilt auch für die künstliche Lunge. Der wichtigste Faktor, der sich limitierend auf den CO₂-Transport auswirkt, ist die relative CO₂-Konzentration auf beiden Seiten der Membran. Der Druckgradient des CO₂-Partialdrucks sowie die Membrandicke limitieren den CO₂-Transfer auf etwa 200 ml/min/m². Bei niedrigeren Blutflussraten gelingt es über die Lunge noch eher CO₂ zu entfernen als Sauerstoff aufzunehmen. Deshalb kann die Elimination von CO₂ bei schwerer respiratorischer Dysfunktion im Gegensatz zur Sauerstoffaufnahme meist aufrechterhalten werden. Wird nun die ECMO für den vollständigen Gasaustausch eingesetzt, resultiert dies oft in einer Hypokapnie. Eine dadurch folgende respiratorische Alkalose kann bei der Ventilation eine zusätzliche Verabreichung von 2-5 % CO₂ verlangen. Bezogen auf das CO₂ ist der Gasaustausch vor allem von der Fläche der Membran abhängig und relativ unabhängig vom Blutfluss. Jegliche Fehlfunktion, die die Fläche der Membran reduziert, betrifft zuerst die Elimination von CO₂ bevor es die Oxygenierung betrifft. Steigt der CO₂-Wert, welcher nach der Passage durch den Oxygenator gemessen wird, an, ist dies ein guter Indikator für einen Verlust an funktionsfähiger Membranfläche (15,16,17,18,19).

1.3.2 Applikationsvarianten einer ECMO

Es ist möglich, eine ECMO über einen veno-venösen als auch einen veno-arteriellen Zugang anzuwenden. Wie die Bezeichnung schon vermuten lässt, wird

in beiden Fällen Blut aus dem venösen Schenkel abgezweigt und in den extrakorporalen Kreislauf geleitet. Im Gegensatz zur veno-venösen Anwendungsmethode fließt das oxygenierte Blut bei der veno-arteriellen ECMO in den arteriellen Schenkel des Körperkreislaufs und ist somit parallel zu Herz und

Veno-venous ECMO: double stage single cannular approach

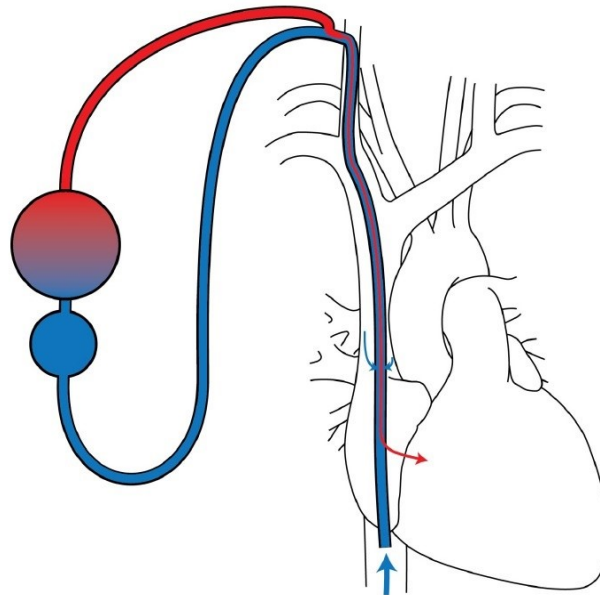


Abbildung 2 - VV ECMO Zugang mit einer Kanüle in der Vena cava, Bild aus (1)

Veno-venous ECMO: two cannulation approach

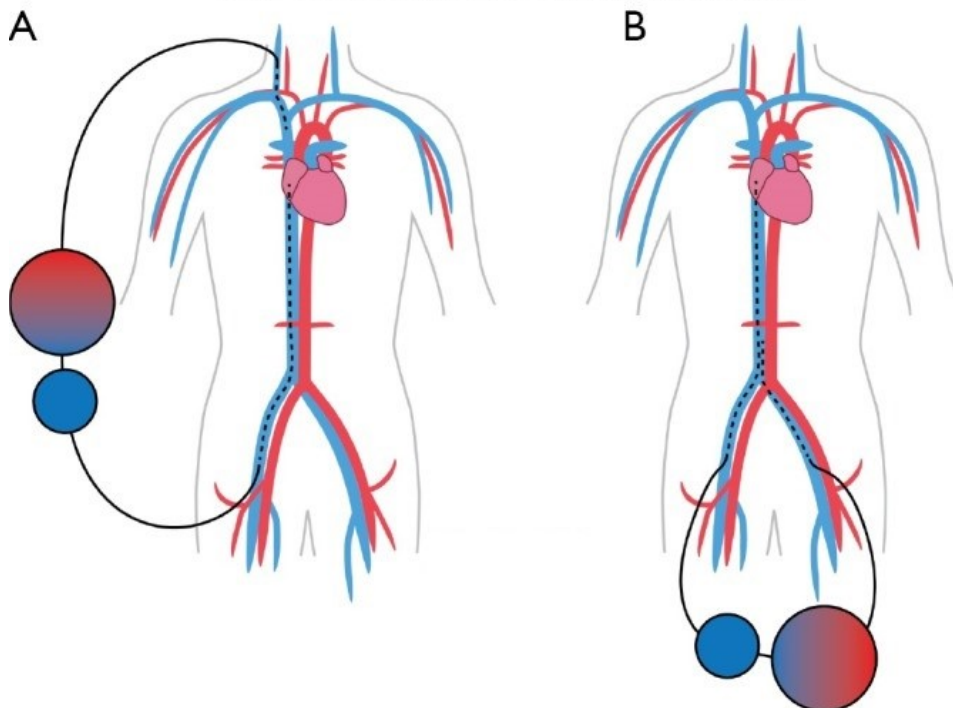


Abbildung 3 - VV ECMO Zugang mit zwei Kanülen. A: Ableitung aus Vena femoralis communis und Rückführung in die Vena jugularis interna. B: Ableitung aus der rechten Vena femoralis communis und Rückführung in die linke Vena femoralis communis, Bild aus (1)

Lunge geschaltet. Da bei der veno-venösen ECMO (VV ECMO) das Herz in der Pumpfunktion nicht entlastet wird, benötigt der Patient/die Patientin stabile hämodynamische Zustände. Verwendet man für diese Methode nur eine Kanüle, wird diese so platziert, dass das Blut von der Vena cava oder vom rechten Atrium extrahiert und nach erfolgter extrakorporaler Zirkulation wieder in das rechte Atrium zurückgeleitet wird (**Abbildung 2**). Um diese Kanüle zu platzieren wird meist eine perkutane Punktion nach der Seldinger-Technik über die Vena jugularis interna dextra vorgenommen. Bei der Verwendung von zwei venösen Kanülen wählt man meist die Vena femoralis communis für die Ableitung und die rechte Vena jugularis interna oder Vena femoralis interna für die Rückführung des Blutes (**Abbildung 3**) (1).

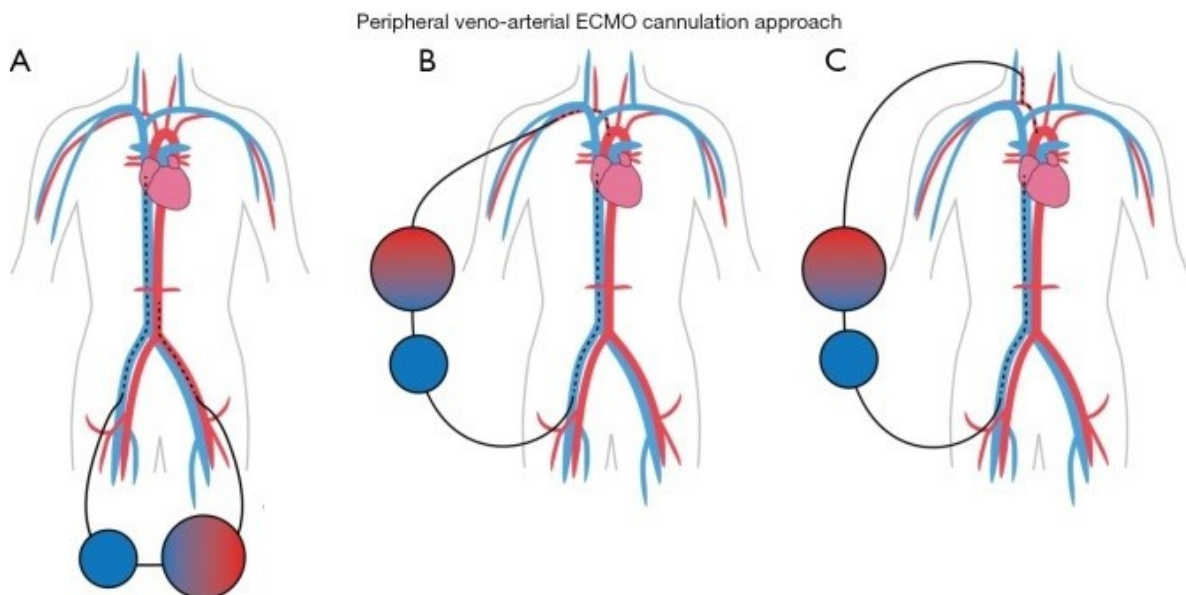


Abbildung 4 - VA ECMO Ableitung aus der Vena femoralis communis.
Rückfluss über A: Arteria femoralis communis, B: Arteria axillaris, C: Arteria carotis communis, Bild aus (1)

Der veno-arterielle Zugang bietet neben der Blutoxygenierung auch noch eine hämodynamische Unterstützung. Dabei verläuft das Blut über den extrakorporalen Kreislauf parallel zu Herz und Lunge, um anschließend in das arterielle System des Körperkreislaufs zurückgeleitet zu werden (**Abbildung 4**). Das Blut wird dazu vom rechten Atrium oder von der rechten Vena cava abgeleitet und entweder über eine periphere Kanülierung in die Arteria femoralis, Arteria axillaris oder Arteria carotis oder über eine zentrale Kanülierung in die A. ascendens rückgeleitet. Die zentrale Kanülierung wird vor allem nach einer Kardiotomie angewandt, bei

welcher die für den kardiopulmonalen Bypass verwendeten Kanülen übernommen werden können, um sie anstelle der Herz-Lungenmaschine an das ECMO-System anschließen zu können. Der femorale Zugang wird im Rahmen einer VA ECMO in Notfallsituationen oder im Falle eines kardiogenen Schocks vorgezogen, da die Einführung der Kanüle weniger invasiv und schneller durchführbar ist (1).

Die zur Verfügung stehende Menge an Sauerstoff, welche über das ECMO-System dem Blut zugeführt wird, ist direkt proportional zum Blutfluss. Um eine akzeptable arterielle Oxygenierung generieren zu können, ist beim veno-venösen Zugang ein Blutfluss zwischen 3 und 6 l/min notwendig. Hierbei spielt der kardiale Auswurf eine essentielle Rolle, da das System hierbei mit dem Herz in Serie geschaltet ist. Der veno-arterielle Zugang, bei welchem das oxygenierte Blut direkt in den arteriellen Schenkel geleitet wird, bietet eine deutlich effektivere systemische Oxygenierung, da das mit Sauerstoff angereicherte Blut mit dem arteriellen Blut vermischt wird und direkt distal gelegene Organe perfundiert werden können (1).

1.4 Indikationen

Bei der ECMO wird Blut aus dem Gefäßsystem abgeleitet und mit Hilfe einer mechanischen Pumpe durch einen extrakorporalen Kreislauf geleitet und anschließend in die Zirkulation des Körpers zurückinfundiert. Während sich das Blut außerhalb des Körpers befindet, wird das Hämoglobin vollständig mit Sauerstoff gesättigt und CO₂ entfernt. Das Ausmaß der Oxygenierung wird bestimmt durch die Flussrate sowie die Elimination von CO₂, welche durch den Gasfluss über den Oxygenator adjustierbar ist. Die Methode der ECMO ist also eine Form von cardiopulmonaler Lebensunterstützung. Wichtigste Voraussetzung zur Indikation einer Therapie mit einem ECMO-System ist das Vorliegen einer reversiblen zugrundeliegenden Herz- und/oder Lungenerkrankung (20).

Je nachdem welches Organ Unterstützung benötigt, kann die Indikation in 3 große Teilbereiche unterteilt werden. Sie findet Anwendung bei PatientInnen, bei welchen eine Unterstützung der kardialen Funktion, der pulmonalen Funktion oder eine Kombination aus den beiden benötigt wird. Allgemein ist für die Indikation noch einmal hervorzuheben, dass es sich bei einer ECMO um eine intensivmedizinische Notfallmaßnahme handelt, die nur bei Ausschöpfung aller anderen verfügbaren Therapieoptionen zum Einsatz kommt. Sie dient nicht dazu eine Krankheit zu heilen, sondern dazu eine Überbrückung zu schaffen bis

entweder ein akuter lebensbedrohlicher Zustand abgewendet worden ist oder eine andere Therapie zu Verfügung steht (1). Grundsätzlich empfiehlt die ELSO die Anwendung der Technik bei akutem schwerem Herz- oder Lungenversagen mit einem hohen Mortalitätsrisiko trotz optimaler konventioneller Therapie. Bei einem Mortalitätsrisiko von in etwa 50 % soll eine ECMO in Erwägung gezogen werden und bei einem Mortalitätsrisiko von in etwa 80 % ist eine ECMO in den meisten Fällen indiziert. Eine Herausforderung dabei ist das Abschätzen des Mortalitätsrisikos, welches so genau wie möglich und abhängig von Alter und dem zugrundeliegenden Organversagen berechnet werden soll (11).

1.4.1 Indikationen für eine kardiale Unterstützung

Typische Indikationen für eine kardiale Unterstützung sind ein therapierefraktärer kardialer Output mit einem kardialen Index unter 2 l/min/m² und ein systolischer Blutdruck unter 90mmHg trotz ausreichendem Blutvolumen, hoch dosierter medikamentöser Therapie und Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (21).

<ul style="list-style-type: none"> - Kardiogener Schock oder schweres Herzversagen aufgrund unterschiedlicher Ursachen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Akutes Koronarsyndrom ○ Persistierende kardiale Arrhythmien trotz adäquater Therapie ○ Sepsis mit ausgeprägter Kreislaufdepression ○ Myokarditis ○ Pulmonalarterienembolie ○ Isoliertes kardiales Trauma ○ Akute Anaphylaxie
<ul style="list-style-type: none"> - Nach einer Kardiotomie, falls das Absetzen eines kardiopulmonalen Bypasses nicht möglich ist
<ul style="list-style-type: none"> - Nach einer Transplantation, falls eine primäre Dysfunktion des Herz- oder Lungentransplantats vorliegt
<ul style="list-style-type: none"> - Chronische Kardiomyopathie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Als Überbrückung für eine Unterstützung mittels VAD ○ Als Überbrückung bis eine weitere Entscheidung getroffen wird
<ul style="list-style-type: none"> - Unterstützung für perkutane kardiale Interventionen mit hohem Risiko
<ul style="list-style-type: none"> - Überbrückung zur Transplantation

Tabelle 1 - Indikationen für eine kardiale Unterstützung nach (1)

Die kardiale Unterstützung kann nur über eine veno-arterielle Anwendung der ECMO erfolgen, da sonst eine Entlastung des Herzens nicht gegeben ist. Anwendungsgebiete sind der kardiogene Schock sowie gravierendes Herzversagen unterschiedlichster Ursache, wie das akute Koronarsyndrom, ausgeprägte kardiale Arrhythmien, welche nicht auf sonstige therapeutische Mittel ansprechen, Sepsis oder Medikamentenüberdosis mit drohendem Herzversagen, Myokarditis, pulmonale Embolie, isoliertes kardiales Trauma und der akute anaphylaktische Schock. In Folge einer Kardiotomie kann die ECMO zu Hilfe genommen werden, wenn das Absetzen eines kardiopulmonalen Bypasses komplikationsbehaftet ist. Nach einer Herztransplantation oder einer Herz- und Lungentransplantation kann eine solche unterstützende Therapie effektiv eingesetzt werden, wenn eine primäre Dysfunktion des Transplants vorliegt. Weitere kardiale Anwendungsgebiete sind die chronische Kardiomyopathie als Überbrückungstherapie, bis ein langfristiges Herzunterstützungssystem installiert wird oder bis eine Entscheidung über den weiteren Verlauf getroffen werden kann, die periprozedurale Unterstützung bei perkutanen kardialen Interventionen, welche mit einem hohen Risiko behaftet sind, sowie als Überbrückung für eine geplante Herztransplantation (1). In **Tabelle 1** werden die Indikation für eine kardiale Unterstützung zusammengefasst.

1.4.2 Indikationen für eine Atmungsunterstützung

Im Gegensatz zu den kardialen Anwendungsgebieten ist bei der Anwendung der ECMO zur Unterstützung der Atmung neben der veno-arteriellen auch eine veno-venöse Applikationsart möglich, da hierbei das Problem nicht eine fehlerhafte Pumpfunktion, sondern ein insuffizienter Gasaustausch ist. Durch beide Vorgehensweisen kann bei einer akuten Ateminsuffizienz Zeit gewonnen und das Herzkreislaufsystem aufrechterhalten werden, bis eine Besserung des Zustandes eingetreten ist. Dabei übernimmt die ECMO die Funktion der Oxygenierung des Blutes und der Entfernung von Kohlendioxid, bis sich die Lunge wieder erholt, oder um die Zeit für eine Lungentransplantation zu überbrücken, falls es sich um eine Lungenerkrankung im Endstadium handelt. Die Atmungsunterstützung kann angewendet werden beim akuten progressiven Lungenversagen (ARDS) aufgrund einer ausgeprägten viralen oder bakteriellen Pneumonie, eines Mendelson-Syndroms oder einer Alveolarproteinose. Bei Atemwegsobstruktion, Lungenkontusion oder Rauchinhalation kann die extrakorporale Unterstützung zur

Schonung der Lunge angewandt werden. Anwendung findet die ECMO auch bei Lungentransplantationen bei primären Transplantdysfunktionen nach einer Transplantation, als Überbrückungsmaßnahme für eine geplante Lungentransplantation oder als intraoperative Unterstützung. Weitere Indikationen sind die Hyperinflation der Lunge im Rahmen eines Status asthmaticus, pulmonale Hämorrhagien oder ausgeprägte Hämoptysis sowie bei congenitalen Hernien im Bereich des Diaphragmas oder bei einer Mekoniumaspiration (1).

Konventionelle Modalitäten zur Therapie von akutem Lungenversagen haben zum Nachteil, dass mit zunehmendem Lungenschaden die Effektivität der Therapie nachlässt. Voraussetzung hierfür ist die Aufrechterhaltung eines adäquaten Gasaustauschs über die Lunge, welche sich bei Krankheitsprogression fortlaufend schwerer gestaltet. Zusätzlich wird die Lunge durch die mechanische Überdruckbeatmung iatrogen geschädigt. Die ECMO kann hier im Gegenzug eine Entlastung der Lunge gewährleisten (21). In **Tabelle 2** werden die Indikationen für die Atmungsunterstützung zusammengefasst.

<ul style="list-style-type: none"> - ARDS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausgeprägte bakterielle oder virale Pneumonie ○ Mekoniumaspiration ○ Alveoläre Proteinose ○ Hämorrhagischer Schock
<ul style="list-style-type: none"> - Extrakorporale Unterstützung zur Entlastung der Lunge: <ul style="list-style-type: none"> ○ Atemwegsobstruktion ○ Lungenkontusion ○ Inhalation von Rauch
<ul style="list-style-type: none"> - Lungentransplantation <ul style="list-style-type: none"> ○ primäre Transplantdysfunktionen nach einer Transplantation ○ Überbrückung zur Lungentransplantation ○ Intraoperative ECMO
<ul style="list-style-type: none"> - Lungenüberblähung <ul style="list-style-type: none"> ○ Status asthmaticus
<ul style="list-style-type: none"> - Pulmonale Hämorrhagie oder massive Hämoptyse
<ul style="list-style-type: none"> - Kongenitale Diaphragmahernie, Mekoniumaspiration

Tabelle 2 - Indikationen für eine Atmungsunterstützung nach (1)

1.4.2.1 ARDS

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), auch akutes progressives Lungenversagen genannt, stellt die Hauptindikation für eine Lungenersatztherapie dar. Gekennzeichnet ist die Erkrankung durch eine ausgeprägte Störung des Gasaustausches (22). Das akute Lungenversagen ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, bei der es aufgrund unterschiedlicher pulmonaler oder systemischer Faktoren zu einer massiven Hypoxie durch pulmonale Entzündungsmechanismen kommt (23). In vielen Fällen sind jüngere PatientInnen ohne bedeutsame Vorerkrankungen aufgrund eines schweren Traumas, einer Lungenentzündung, einer Aspiration von Mageninhalt oder eines hämorrhagischen Schocks betroffen. Ist der Krankheitsverlauf schwer, kann dies dazu führen, dass der dadurch entstehende Sauerstoffmangel mit konservativen Therapiemethoden nicht mehr zu bewältigen ist. Außerdem kommt es durch die invasive Beatmung, welche notwendig ist um adäquate Sauerstoffwerte aufrecht zu erhalten, zu weiteren Schädigungen des Lungengewebes (22). Nach der aktuellen Berlin-Klassifikation ist das ARDS definiert durch ein akutes Auftreten innerhalb einer Woche sowie einer im Thoraxröntgen oder in der Computertomographie ersichtlichen beidseitigen Verdichtung der Lunge ohne sonstiger erklärbarer Ursache. Zusätzlich müssen Herzversagen und Hypervolämie als Ursache des Lungenversagens ausgeschlossen sein. Die Berlin-Klassifikation unterscheidet 3 Schweregrade der ARDS, welche aufgrund des Horovitz-Index bei gegebenem positivem endexpiratorischem Druck (PEEP) von über 5 cm H₂O unterteilt werden. Ein mildes ARDS ist bei einem Horovitz-Index von 201 bis 300 mmHg, ein moderates ARDS bei einem Horovitz-Index von 101 bis 200 mmHg und ein schweres ARDS bei einem Horovitz-Index von unter 100 mmHg gegeben. Die Unterteilung in 3 Schweregrade steht in Korrelation mit dem Mortalitätsrisiko. Wichtigste Ursache für das Auftreten eines ARDS sind Pneumonien (24).

1.4.2.2 Überbrückung zur Lungentransplantation

Ein weiteres Gebiet, in dem die ECMO zunehmend an Bedeutung gewinnt, ist die Verwendung als Überbrückungstherapie zur Lungentransplantation (25). Die Lungentransplantation ist eine etablierte Therapieoption für PatientInnen mit chronischem Lungenversagen im Endstadium (26). Insgesamt gibt es weltweit weitaus mehr KandidatInnen für eine Lungentransplantation als zur Verfügung

stehende Organe, was dazu führt, dass die Wartezeit auf ein Organ relativ lang und das perioperative Risiko bezüglich Morbidität und Mortalität äußerst hoch ist. Bei PatientInnen, welche mittels mechanischer Ventilation vor der Lungentransplantation behandelt worden sind, konnte eine signifikant höhere Mortalität nach erfolgter Transplantation im Vergleich zu nicht ventilierten PatientInnen gezeigt werden. Die mechanische Ventilation verbessert zwar den Gasaustausch, jedoch kommt es öfters zu Lungenentzündungen, Sepsis und einer Atrophie der Atemmuskulatur, wodurch das Absetzen der künstlichen Beatmung nach einer erfolgten Lungentransplantation erschwert wird (27). Aufgrund der lungenentlastenden Wirkung bietet sich die ECMO als Alternative zur mechanischen Ventilation an. Vor allem bei wachen, spontan selbstatmenden PatientInnen hat man mit der ECMO die Möglichkeit, den Muskeltonus aufrecht zu erhalten. Dadurch können die PatientInnen früher mobilisiert werden und sie können sich aktiv an der Physiotherapie beteiligen, um ihren Zustand vor einer geplanten Transplantation verbessern zu können (28,29,30). Trotz der zunehmenden Anwendung der ECMO mit oft vielversprechenden Ergebnissen auf dem Gebiet der Lungentransplantation gibt es noch keinen eindeutigen Konsens zu deren Anwendung. Derzeit werden vor allem die Qualität und die Heterogenität der bisher durchgeführten Studien bemängelt, um eindeutige Schlüsse über dieses komplexe Thema ziehen zu können (25).

1.5 Kontraindikationen

Die meisten Kontraindikationen sind relativ und beziehen sich auf eine Gegenüberstellung von Risiko und den potentiellen Vorteilen (11). Wirkliche absolute Kontraindikation gibt es eigentlich nicht, da es sich bei der ECMO um ein intensivmedizinisches Verfahren handelt, das sich als letzte Möglichkeit anbietet die Vitalparameter der PatientInnen aufrecht zu erhalten. In manchen Situationen ist allerdings mit einer hoher Mortalität bei einer ECMO-Therapie zu rechnen, weshalb es einige relative Komplikationen gibt, die es abzuwägen gilt (**Tabelle 3**). Eines der wichtigsten Indikationskriterien für die Anwendung einer ECMO ist das Vorhandensein einer Exit-Strategie, also die Verwendung als überbrückende Maßnahme, um Zeit für eine folgende Therapie, die im Akutzustand nicht möglich ist, gewinnen zu können. Wenn eine solche Therapie nicht in Aussicht steht, ist der Einsatz in Frage zu stellen. Weitere Einschränkungen entstehen, falls

Kontraindikationen für eine Antikoagulation, welche für die Durchführung absolut notwendig ist, fortgeschrittenes Alter oder starkes Übergewicht vorliegen (1).

Irreversible Herzerkrankung und nicht geeignete KandidatIn für eine Transplantation oder für eine permanente Unterstützung mit einem Herzunterstützungssystem.
- Eine bereits metastasierte maligne Erkrankung
- Bekannte schwere Gehirnläsion
- Unbeobachteter Herzstillstand
- Länger andauernde Herz-Lungen-Wiederbelebung ohne adäquate Gewebedurchblutung
- Nicht behandelte Aortendissektion
- Schwere Aortenregurgitation
- Schwere, chronische Dysfunktion von Organen (Emphysem, Leberzirrhose, Nierenversagen)
- VV ECMO ist kontraindiziert bei Herzversagen und bei schwerer chronischer pulmonaler Hypertonie

Tabelle 3 - Typische Kontraindikationen für die ECMO nach (1)

1.6 Komplikationen

Die ECMO ist ein komplikationsreiches Verfahren, welches mit einer äußerst hohen Mortalität vergesellschaftet ist (12). Ursächlich gibt es dafür unterschiedliche Gründe. Zum einen sind PatientInnen, welche eine ECMO benötigen, in einem kritischen Zustand, wodurch die zugrundeliegende Pathologie ein großes Komplikationspotential bietet. Des Weiteren sind natürlich alle notwendigen invasiven Schritte für die Anwendung einer ECMO komplikationsbehaftet. Auch die Antikoagulation ist mit der erhöhten Blutungswahrscheinlichkeit eine ernstzunehmende Gefahrenquelle. Zu erwähnen ist allerdings, dass die mit der Zeit immer weiterentwickelten ECMO-Systeme in der Handhabung einfacher und sicherer geworden sind, sodass die Komplikationsrate diesbezüglich deutlich gesenkt werden konnte. Größere Blutungen konnten deutlich vermindert werden. Es ist heute möglich, PatientInnen über Wochen oder sogar Monate hinweg mit dieser lebenserhaltenden Technik zu unterstützen (2). Üblicherweise sind Anwendungen der ECMO für die

respiratorische Unterstützung weniger komplikationsreich als die Anwendung für die kardiale Entlastung. Die VA ECMO hat eine höhere Komplikationsrate als die VV ECMO und, mit Ausnahme der neurologischen Komplikationen, sind Anwendungen bei Erwachsenen komplikationsreicher als die Anwendung bei Kindern. Die häufigste Komplikation bei der Anwendung einer ECMO ist die Hämorrhagie, welche in 10-30 % der Fälle auftreten kann, wobei Blutungen bei der VA ECMO häufiger zu einer notwendigen chirurgischen Intervention als bei der VV ECMO führen (31). Das Risiko für das Auftreten von Blutungen ist wegen der systemischen medikamentösen Blutverdünnung erhöht und kann durch verminderte Heparin-Gabe, Gabe von Thrombozytenkonzentraten und Gerinnungsfaktoren gesenkt werden (32). Bezüglich der Gabe von aktiviertem Faktor VII gibt es nur gemischte Resultate, weshalb eine Verabreichung erst in lebensbedrohlichen Situationen, wenn alle anderen Maßnahmen erfolglos gewesen sind, in Erwägung gezogen werden sollte (33). Hämorrhagien im Bereich der Lunge kommen ebenfalls häufig bei der Verwendung einer ECMO vor. Wichtig ist daher die regelmäßige Kontrolle, ob es Hinweise auf eine Blutung gibt, die Verwendung von Steroiden und die regelmäßige Bronchoskopie, um die Luftwege freizuhalten (1). Die Gefahr einer intrazerebralen Blutung oder einer Infarzierung liegt bei PatientInnen mit ARDS in etwa bei 10-15 %. Bei in etwa 43 % aller während einer ECMO-Therapie verstorbenen PatientInnen ist der Tod aufgrund einer intrazerebralen Blutung eingetreten (34). Während der Therapie kann es auch zu systemischen Thromboembolismen aufgrund einer Bildung von Thromben im extrakorporalen Kreislauf kommen. Die Auswirkungen sind hierbei bei der VA ECMO schwerwiegender, da die Thromben in diesem Falle direkt in den arteriellen Kreislauf geführt werden. Mittels Heparininfusion zur korrekten Einstellung der aktivierten Koagulationszeit und einer permanenten Kontrolle der Gerinnungsparameter kann man dem Eintreten dieser Komplikation entgegenwirken (1). Durch eine Heparininfusion kann es allerdings auch zu einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT) kommen. Falls der Zustand einer HIT eingetreten ist, sollte die Heparin-Gabe durch ein anderes Antikoagulantium ersetzt werden. Als verwendbare Beispiele seien hier Bivalirudin oder Argatroban erwähnt (35). Neurologische Komplikationen sind ebenfalls keine Seltenheit und reichen von epileptischen Anfällen über intrakranielle Hämorrhagien bis hin zu Infarzierungen. Besonders betroffen sind hierbei die neonatologischen

PatientInnen. Bei der PatientInnengruppe mit neurologischen Komplikationen besteht die geringste Überlebensrate (36).

Besondere Vorsicht ist bei bereits bestehendem oder neu aufgetretenem arteriellen Hypertonus geboten, da sich dadurch das Risiko einer Hämorrhagie oder eines Infarkts deutlich erhöht. Zu kardialen Arrhythmien kann es aufgrund einer Hypoxie, einer Imbalance der Elektrolyte oder einer zugrundeliegenden kardialen Pathologie kommen. Als renale Komplikation ist die Oligurie zu erwähnen, welche häufig zu Beginn einer ECMO-Therapie auftreten kann. Bei manchen PatientInnen wurde auch eine akute tubuläre Nekrose beobachtet, die eine Hämodialyse notwendig gemacht hat (1). Im Bereich des Gastrointestinaltrakts können stressbedingte, ischämiebedingte oder durch Blutungsneigungen bedingte Hämorrhagien auftreten (36). Zu Gallensteinen oder zu einer Hyperbilirubinämie kann es aufgrund länger andauernder ausschließlich parenteraler Ernährung, Hämolyse oder aufgrund von Diuretikagabe kommen (1). Da die Anwendung einer extrakorporalen Unterstützung der Organfunktionen immer ein Infektrisiko mit sich bringt, können auch septische Komplikationen auftreten. Ständige Manipulationen sowie die längerfristige Inbetriebnahme können ein solches Risiko erhöhen. Metabolische Komplikationen beinhalten Imbalancen des Elektrolythaushalts, Hyper- oder Hypoglykämien. Bei der Anwendung einer ECMO muss stets beachtet werden, dass der extrakorporale Kreislauf die Volumsverteilung des Blutes in ein anderes Verhältnis bringt. So kommt es, dass die Konzentration von applizierten Medikamenten alteriert werden kann, was eventuell ein Anpassen der Dosierung notwendig macht (37).

1.6.1 Spezifische VA ECMO Komplikationen

Die VA ECMO ist üblicherweise im Vergleich zur VV ECMO das komplikationsreichere Verfahren. Diese Komplikationen können auf unterschiedlichen Ebenen auftreten. Eine große Vielfalt an Komplikationen können die Kanülierung betreffen. Beispielsweise kann es durch falsch platzierte Kanülen zu einer Gefäßperforation mit Hämorrhagien, Dissektion der Arterien, Ischämie distal der erfolgten Kanülierung oder zu einer Bildung von Pseudoaneurysmen im Bereich der Implantationsstelle kommen. Insgesamt ist diese Art von Komplikationen vor allem bei erfahrenen Chirurgen eher selten. Ebenfalls muss bei der VA ECMO an die Gefahr einer kardialen Thrombose gedacht werden, welche bei peripherer Kanülierung über die Vena und Arteria femoralis durch den

retrograden Blutfluss in die Aorta ascendens auftreten kann. Wenn ein gewisser Auswurf des linken Ventrikels nicht aufrechterhalten werden kann, führt dies zu einer Stase des Blutflusses und somit zu der Gefahr einer kardialen Thrombusbildung. Ein weiteres Problem, das bei der peripheren Platzierung der Kanülen in die Arteria femoralis auftreten kann, ist, dass das rückinfundierte oxygenierte Blut primär die untere Extremität und die abdominalen Organe erreicht, was zu einer Minderperfusion der Koronarien oder zu einer zerebralen Hypoxie führen kann. Falls die Überwachung der Blutoxygenierung an der unteren Extremität erfolgt, kann eine solche Hypoxie auch unbemerkt sein. Deshalb empfiehlt es sich, die Sauerstoffsättigung an den oberen sowie an den unteren Extremitäten zu überwachen. Beim Auftreten einer Hypoxie kann oxygeniertes Blut zusätzlich über den rechten Vorhof infundiert werden (1).

1.7 Organmanagement bei ECMO-PatientInnen

Überlebensrate, zukünftige Lebensqualität und Gesundheit der PatientInnen mit einer ECMO-Therapie hängen stark von einem gut durchgeführten Organmanagement ab. Wichtig dabei ist es, bei PatientInnen, die primär an einem Herz- oder Lungenversagen oder einer Kombination aus beidem leiden, ein Multiorganversagen zu vermeiden, bevor die ECMO-Therapie initiiert wird. Des Weiteren sollte man sich der neu herbeigeführten hämodynamischen Zustände bewusst sein sowie das physiologische Ansprechen auf die ECMO berücksichtigen. Das Management rund um das kardiovaskuläre System beinhaltet ein vollständiges Aufrechterhalten der systemischen Perfusion und des intravaskulären Volumens. Für die Kontrolle des intravaskulären Drucks bieten sich mehrere Parameter zur Überwachung, wie zum Beispiel das Miktionsvolumen, der Zentralvenendruck, das Körpergewicht oder allgemeine physische Zeichen der Perfusion, an. Ein ausreichender kardialer Auswurf sollte mittels inotroper Substanzen erzielt werden. Die Echokardiographie bietet sich an, um den kardialen Zustand sowie die Bildung von Thrombosen zu erfassen. Sie sollte auch zur Evaluierung des Verlaufs und bei jeglichen Auffälligkeiten bezüglich der Hämodynamik eingesetzt werden. Beim Lungenmanagement gilt es als Präventivmaßnahme, einen hohen positiven endexpiratorischen Druck zu erzielen, um einer potentiellen Atelektase vorzubeugen. Zu hohe Drücke können allerdings zu einem Lungenemphysem führen. Damit sich die Lunge während der ECMO-Therapie effektiv erholen kann sind hygienisches Arbeiten, regelmäßiges

Absaugen des endotrachealen Sekrets, tägliche thorakale Röntgenkontrollen und bei Bedarf eine flexible Bronchoskopie elementare Faktoren. Während der ersten 24 bis 48 Stunden nach erfolgter Implantation kommt es häufig zu einer oligurischen Phase, da der Kreislauf der ECMO eine akute inflammatorische Reaktion auslöst. Die inflammatorische Reaktion führt zu einem Kapillarlecksyndrom und einer daraus resultierenden Abnahme des intravaskulären Volumens, was wiederum Grund für eine auftretende Oligurie und eine akute tubuläre Nekrose sein kann. Nach 48 Stunden folgt als erstes Zeichen der Remission eine diuretische Phase. Für den Fall, dass die Oligurie länger als 48 bis 72 Stunden persistiert, wird die Gabe von Diuretika empfohlen, um die dabei auftretenden Ödeme zu minimieren. Bessert sich die Situation nicht, muss eventuell zusätzlich eine kontinuierliche Nierenersatztherapie angewandt werden. Der simultane Einsatz einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie und einer ECMO ist allerdings mit vielen Komplikationen und einer hohen Mortalität verbunden, vor allem wenn dies über einen längeren Zeitraum geschieht. Große Bedeutung hat das Management des zentralen Nervensystems aufgrund der hohen Komplikationsrate. Dauert die Therapie länger als 12 Stunden, kommt es in bis zu 48% der Fälle zu einer Komplikation im Bereich des zentralen Nervensystems. Die Komplikationen sind zu einem gewissen Grad Folge einer Hypoxie und einer Azidose, die primär nicht durch die ECMO-Therapie selbst, sondern durch die zugrundeliegenden Erkrankungen, welche die Anwendung einer ECMO erfordert haben, verursacht worden sind. Zurückhaltend sollte man deshalb mit der Gabe von Medikamenten, die die neuromuskuläre Übertragung blockieren, sein. Regelmäßiges Pausieren der Narkose und neurologische Untersuchungen sind ebenfalls wichtige Bestandteile des Managements des zentralen Nervensystems. Um eine mögliche Infektion zu vermeiden, sollten alle notwendigen Maßnahmen getroffen werden, um ein steriles und aseptisches Arbeiten möglich zu machen. Blutkulturen werden mindestens einmal die Woche oder bei Verdacht einer Infektion angeraten. Die Hämoglobinkonzentration ist essentiell, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung gewährleisten zu können, und es sollten deshalb Werte über 8 g/dl aufrechterhalten werden. Ein weiterer hämatologischer Eckpfeiler ist eine ausreichend hohe Anzahl an Thrombozyten. Da bei der Anwendung einer ECMO Thrombozyten verbraucht werden, ist es ratsam, mittels Gabe von Thrombozytenkonzentraten den Wert über $100 \times 10^3/\mu\text{l}$

Blut zu halten. Die aktivierte Koagulationszeit sollte bei 180-240 Sekunden liegen, um die Wahrscheinlichkeit einer Hämorrhagie zu verringern (1,11).

2 Material und Methoden

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine monozentrische retrospektive Datenanalyse mit dem Ziel, unterschiedliche Parameter von PatientInnen, welche mit einer ECMO therapiert wurden, aufzuschlüsseln. Dadurch sollen die Eigenschaften und Charakteristika von PatientInnen, welche eine ECMO-Therapie benötigen, dargestellt werden, um ein besseres Verständnis über diese PatientInnengruppe zu erlangen. Die Studie wurde anhand der Daten des Landeskrankenhauses in Graz aus dem Zeitraum 2013 bis 2015 durchgeführt. In dieser Studie wurde auf patientInnenbezogene Daten zurückgegriffen, weshalb zuerst ein Votum bei der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz eingeholt wurde. Als Einschlusskriterien wurden gewählt:

- PatientInnen nach Implantation eines ECMO-Systems im Zeitraum von 2013 bis 2015
- keine Altersgrenze
- keine Geschlechtspräferenz
- keine Begleiterkrankungen als Ausschlusskriterium gewählt

Aus Datenschutzgründen wurden alle Patienten mit einer fortlaufenden Nummer codiert und dadurch pseudonymisiert. Die auszuwertenden Daten wurden nur mit diesem Code versehen in einer Excel-Tabelle auf einem Computer mit Zugriffsbeschränkung an der Abteilung für Herzchirurgie, Universitätsklinikum Graz, gespeichert und anschließend ausgewertet. Nur autorisierte Personen haben Zugriff auf die Originaldaten. Zusätzlich wurde um einen digitalen Zugang zum medizinisch-pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk openMedocs des Landeskrankenhauses in Graz angesucht.

2.1 Datenauswertung

Nachdem die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz am 19.11.2015 in einem positiven Votum festgestellt hat, dass es keinen Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form gibt, und der Zugang zum medizinisch-pflegerischen Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk openMedocs des Landeskrankenhauses in Graz gewährt wurde, wurden die PatientInnen herausgefiltert, welche in dem Zeitraum zwischen 2013 und 2015

eine ECMO-Therapie erhalten hatten. Hierfür wurde eine Tabelle in Microsoft Excel erstellt. Mittels Geburtsdatum und Operationsdatum, an dem erstmals die ECMO implantiert wurde, konnte das Alter der PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstimplantation errechnet werden. Aus den erhaltenen Werten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum errechnet. Anschließend wurden die Werte nach Altersdekade aufgeteilt. Außerdem wurde das Geschlecht der PatientInnen erhoben um einen Überblick über die Geschlechterverteilung zu erlangen. Um den Body-Mass-Index (BMI) der PatientInnen über 18 Jahre bestimmen zu können wurden die Größe und das Gewicht ermittelt. Der BMI errechnet sich, indem man die Körpermasse in Kilogramm durch das Quadrat der Körpergröße in Meter dividiert. Dieser grobe Richtwert soll der Charakterisierung der Beschaffenheit der PatientInnen dienen. Aus den Operationsberichten konnte entnommen werden, ob eine veno-venöse oder eine veno-arterielle ECMO angewandt wurde. Des Weiteren wurde ermittelt, ob die PatientInnen im Laufe des Krankenhausaufenthaltes verstarben oder ob sie lebend entlassen werden konnten. Ebenfalls wurde bei den verstorbenen PatientInnen festgehalten, wie lange sie nach Implantation der ECMO überlebt haben. Aus diesen Daten wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum errechnet. Von den überlebenden PatientInnen waren im openmedocs keine weiteren follow-up Daten vorhanden, sodass ihr derzeitiger Zustand nicht festgestellt werden konnte. In den Obduktionsberichten der Pathologie des Landeskrankenhauses Graz wurde die jeweilige Todesursache der verstorbenen PatientInnen erörtert. Von den verstorbenen PatientInnen wurde ein Teil allerdings auf der Gerichtsmedizin obduziert. Da über openMedocs nicht auf die Daten der Gerichtsmedizin zugegriffen werden kann, war die Todesursache im Rahmen dieser Studie für diese Fälle nicht feststellbar. Von den übrigen Verstorbenen wurde eine Grafik angefertigt, welche die unterschiedlichen Todesursachen darstellt.

2.1.1 Horovitz-Index

Um den Horovitz-Index bestimmen zu können wurden sowohl der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) als auch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) aus den Daten herausgefiltert. Dieser intensivmedizinische Parameter gibt Aufschluss über das Ausmaß einer Lungenschädigung und dient zur Klassifizierung eines ARDS (**Tabelle 4**). Der Horovitz-Index lässt sich berechnen indem man den arteriellen Sauerstoffpartialdruck durch die inspiratorische

Sauerstoffkonzentration dividiert. Bei gesunden PatientInnen liegt der Wert in etwa zwischen 350 und 400 mmHg. Ein Wert zwischen 300 und 201 mmHg wird als leichter und ein Wert zwischen 200 und 101 als moderater Lungenschaden bezeichnet. Findet sich ein Horvitz-Index kleiner gleich 100 mmHg so liegt laut Definition ein schwerer Lungenschaden vor (18).

	Horovitz-Index (mmHg)
gesunde Lunge	350 – 400
leichter Lungenschaden	300 - 201
moderater Lungenschaden	200 - 101
schwerer Lungenschaden	≤100

Tabelle 4 – Interpretation des Horovitz-Index nach (18)

Aus den erhaltenen Werten für die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (PaO_2), die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) und den daraus errechneten Horovitz-Index wurden jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet.

2.1.2 Indikation zur Operation, Risikofaktoren, Vorerkrankungen und Komplikationen

Über die Anzahl der Operationsberichte wurde festgestellt wie viele Operationen die jeweilige Person insgesamt durchgemacht hat. Hiervon wurden wieder Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet. Anschließend wurden bei den PatientInnen die jeweilige Indikation für die ECMO-Therapie ermittelt. Des Weiteren wurde individuell festgehalten, ob relevante Risikofaktoren oder relevante Vorerkrankungen vor dem Beginn der ECMO-Therapie vorlagen. Ebenfalls wurden die Komplikationen, die im Zuge der ECMO-Therapie aufgetreten sind, bestimmt und ausgewertet.

2.1.3 Laborwerte

Zuletzt wurden noch zahlreiche Blutlaborwerte für die Studie beigezogen. Für alle PatientInnen wurden hierfür Erythrozytenzahl, Bilirubin, C-reaktives Protein (CRP), Hämoglobinspiegel, Hämatokrit, Kalium, Natrium, Kreatinin, Laktat, Leukozytenzahl, und Thrombozytenzahl bestimmt. Zu allen PatientInnen liegen alle Parameter in großer Anzahl vor, weshalb die Parameter zu spezifisch gewählten Zeitpunkten herausgefiltert wurden. Bei allen PatientInnen wurde zuerst der letzte Wert vor Implantation der ECMO genommen. Falls bei den PatientInnen

die ECMO erfolgreich abgesetzt werden konnte, wurde zusätzlich der letzte Wert mit ECMO, also vor der ECMO-Explantation herangezogen sowie der

Ausgewählte Parameter	
Geschlecht	Relevante Vorerkrankungen und Voroperationen
Alter	Komplikationen
Lebend/Verstorben	Erythrozytenzahl
Größe	Bilirubin
Gewicht	CRP
BMI	Hämoglobin
Überlebensdauer	Hämatokrit
PaO ₂	Kalium
FiO ₂	Natrium
Horovitz-Index	Kreatinin
Anzahl der Operationen	Laktat
Indikation zur Operation	Leukozytenzahl
Relevante Risikofaktoren	Thrombozytenzahl

Tabelle 5 – verwendete Parameter

letzte Follow-up-Wert. Von den PatientInnen, die während der ECMO-Therapie verstorben sind, wurde zusätzlich zum ersten Wert noch der letzte erhobene Wert herangezogen. Folglich liegen bei PatientInnen, bei denen die Therapie erfolgreich beendet werden konnte 3 Werte und bei dem verstorbenen PatientInnenkollektiv 2 Werte vor. Für die Laborparameter wurden separat für beide Gruppen jeweils Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum berechnet. Geplant war zuerst zusätzlich das gleiche Vorgehen bei den Laborwerten der PatientInnen unter 18 Jahren. Da allerdings im Zeitraum zwischen 2013 und 2015 nur insgesamt 6 Kinder mit einer ECMO therapiert wurden, davon 4 während der Therapie verstorben sind und einige der Laborwerte nicht aus den PatientInnendaten erhebbbar waren, erschien eine zusätzliche Auswertung von Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum aus den entstehenden Subgruppen nicht sinnvoll. Aus diesem Grund wurde in dieser Studie darauf verzichtet, die Laborparameter für die PatientInnen unter 18 miteinzubeziehen. Als Referenzwerte wurden die des Labors des Landeskrankenhauses Graz übernommen. **Tabelle 5** gibt einen Überblick über die in

dieser Arbeit verwendeten Parameter. Alle Berechnungen im Rahmen der deskriptiven Statistik sowie die Erstellung der Diagramme wurden in Microsoft Excel 2016 durchgeführt.

3 Ergebnisse – Resultate

Im erfassten Zeitraum haben 58 PatientInnen eine Therapie mit einer ECMO erhalten. 6 der 58 PatientInnen (10,3 %) waren zum Operationszeitpunkt jünger als 18 Jahre. Das Durchschnittsalter aller PatientInnen beträgt 53 Jahre, der Median 58 Jahre und die Standardabweichung 22 Jahre. Die jüngste behandelte Person war 0 Jahre und die älteste 86. Teilt man das Alter in Altersdekaden auf sind 5 PatientInnen zwischen 0 und 9 Jahre alt,

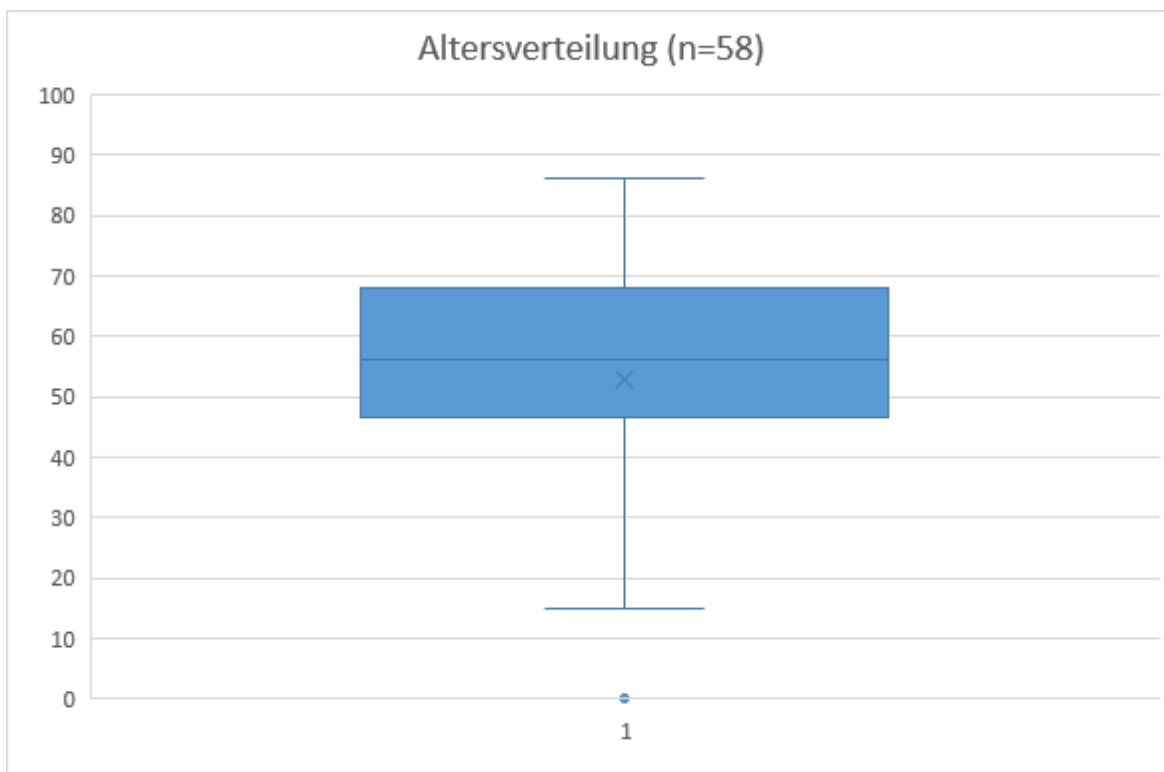


Abbildung 5 – Boxplot der Altersverteilung

ein Patient zwischen 10 und 19 Jahre alt, 4 PatientInnen zwischen 20 und 29 Jahre alt, eine Patientin zwischen 30 und 39 Jahre alt, 10 PatientInnen zwischen 40 und 49 Jahre alt, 12 PatientInnen zwischen 50 und 59 Jahre alt, 14 PatientInnen zwischen 60 und 69 Jahre alt, 6 PatientInnen zwischen 70 und 79 sowie 5 PatientInnen zwischen 80 und 89 Jahre alt.

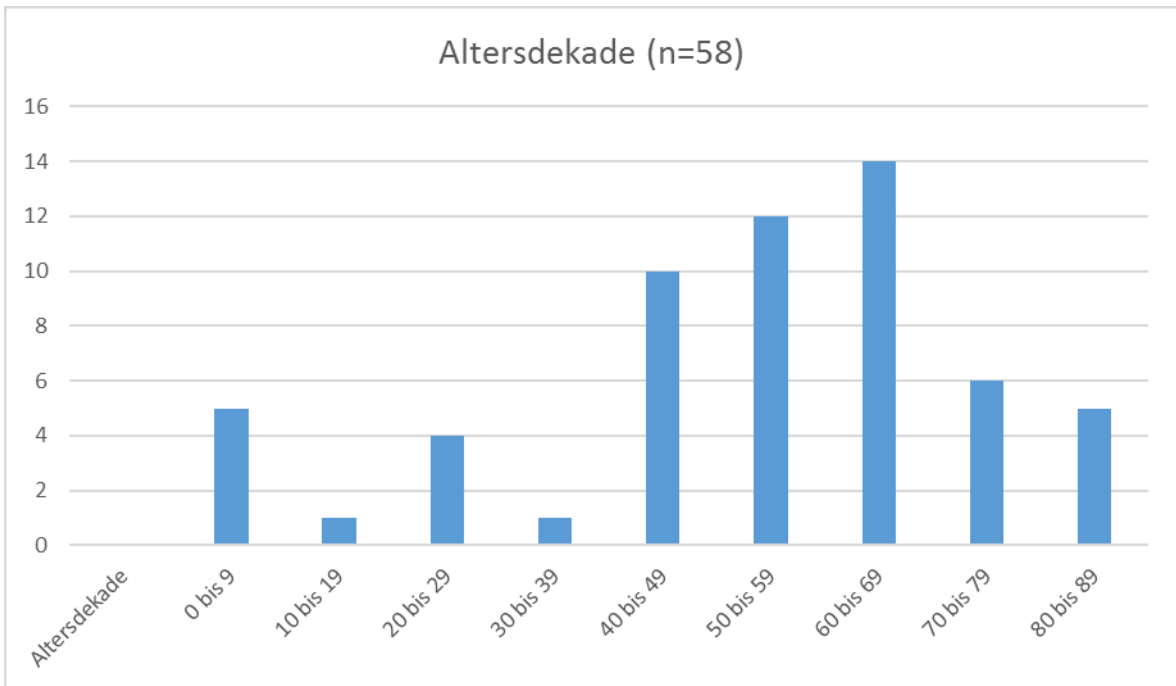


Abbildung 6 – Altersverteilung nach Altersdekaden

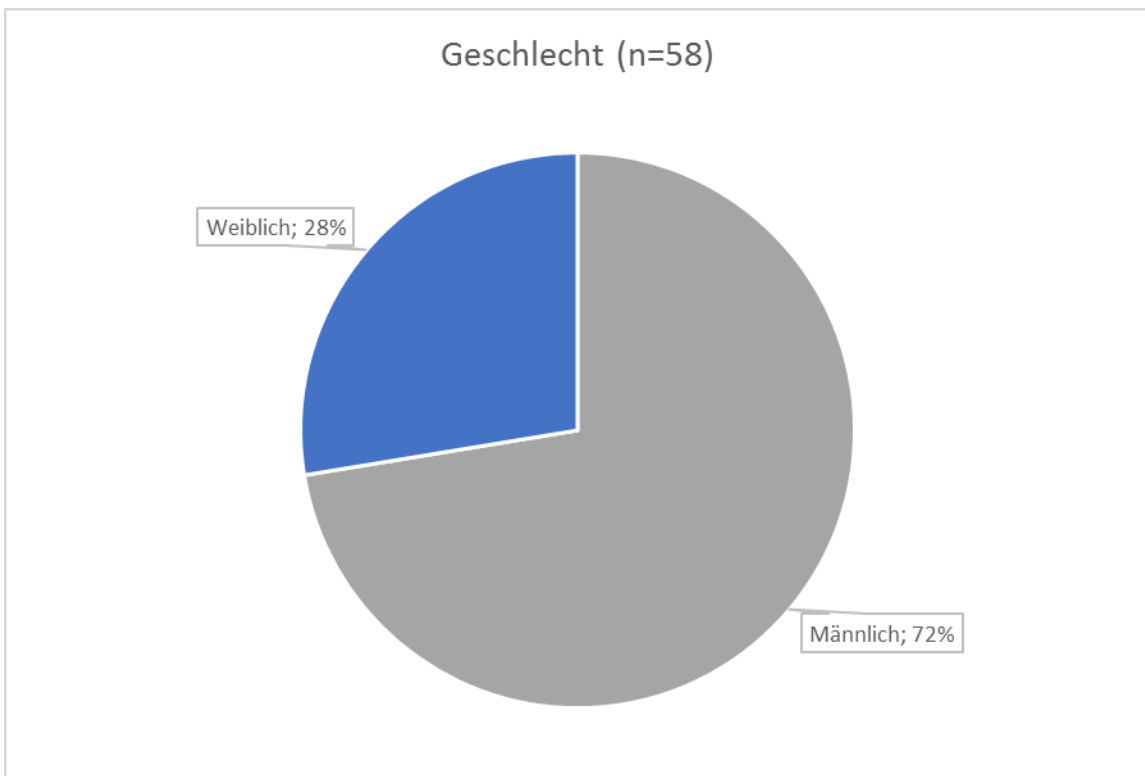


Abbildung 7 – Geschlechterverteilung

Abbildung 5 zeigt ein Boxplot der Altersverteilung und **Abbildung 6** stellt die Verteilung nach Altersdekaden grafisch dar. Die Geschlechterverteilung ist in dieser PatientInnengruppe äußerst ungleich ausgefallen. Von den 58 PatientInnen sind nur 16 weiblich (27,6 %) und 42 männlich (72,4 %). Der Sachverhalt ist in **Abbildung 7** graphisch dargestellt.

3.1 Größe, Gewicht, BMI

Im folgenden Schritt werden Größe, Gewicht und BMI der PatientInnen über 18 Jahre analysiert. Betrachtet man die Größe der PatientInnen, so liegt der Mittelwert bei 172,43 cm, der Median bei 172 cm und die Standardabweichung bei 7,78 cm. Die kleinste Person aus dem PatientInnenkollektiv ist 157 cm und die größte Person 187 cm. Das Gewicht reicht von einem Minimalwert von 48 kg bis zu einem Maximalwert von 102 kg. Durchschnittlich sind die PatientInnen 74,42 kg schwer mit einer Standardabweichung von 13,83 kg. Der Median beträgt in diesem Fall 75 kg. Aus den Werten für Größe und Gewicht lässt sich der Body-Mass-Index (BMI) berechnen, indem man die Körpermasse durch das Quadrat der Körpergröße dividiert. Als Durchschnittswert errechnet sich ein BMI von 25,17 mit einer Standardabweichung von 3,75 und ein Median von 25,34. Die Werte reichen von 17,18 bis 30,46.

	Größe	Gewicht	BMI (n=58)
Mittelwert	172,43	74,42	25,17
Median	172,00	75,00	25,34
Standardabweichung	7,78	13,83	3,75
Minimum	157,00	48,00	17,18
Maximum	187,00	102,00	30,46

Tabelle 6 – Größe, Gewicht und BMI

3.2 Operationen und Outcome

Im Zeitraum zwischen 2013 und 2015 wurden am Landeskrankenhaus Graz sowohl die veno-arterielle Applikationsvariante als auch die veno-venöse angewendet. Davon fallen 41 (71 %) auf die veno-arterielle und 17 (29 %) auf die veno-venöse ECMO (**Abbildung 8**). Die meisten PatientInnen, die eine ECMO-Therapie erhalten haben, sind verstorben.

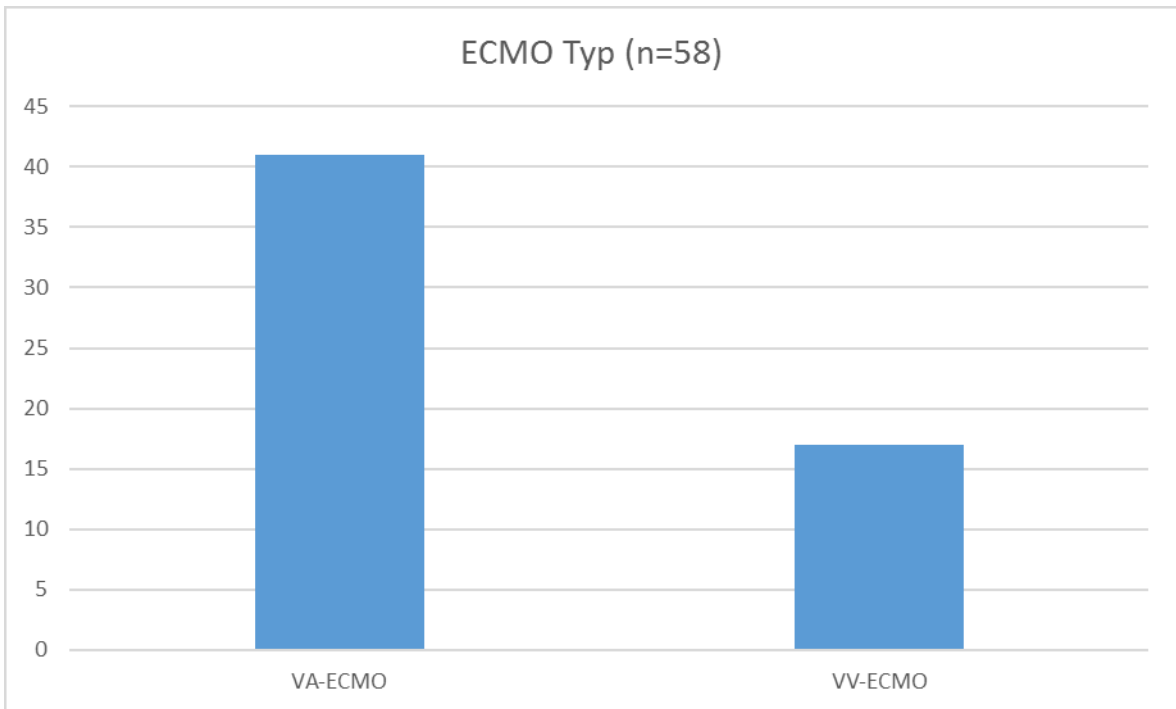


Abbildung 8 – Verteilung VA ECMO und VV ECMO

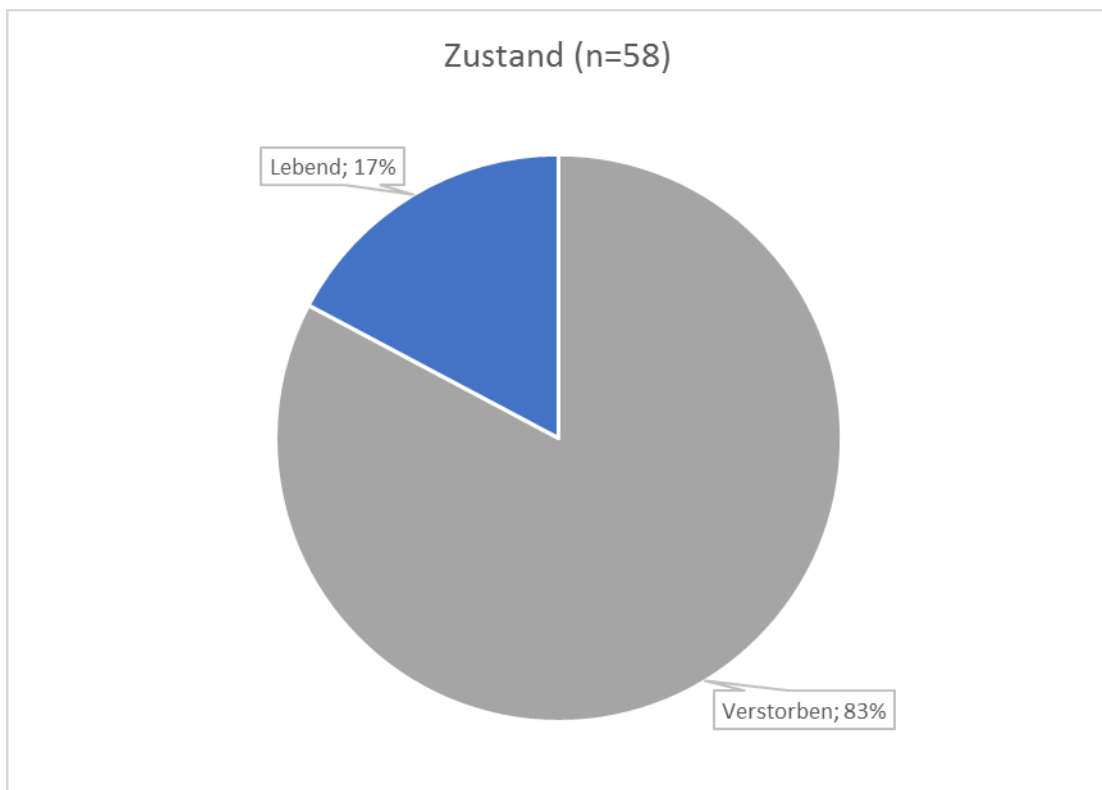


Abbildung 9 – Verhältnis zwischen PatientInnen, die die ECMO-Therapie überlebt haben und den verstorbenen PatientInnen

Von den insgesamt 58 PatientInnen haben nur 10 (17 %) überlebt. Dieser Sachverhalt ist in **Abbildung 9** grafisch dargestellt. Die Todesursachen wurden aus den Obduktionsberichten entnommen. Da die Leichen von 9 PatientInnen (19 %) an die Gerichtsmedizin übergeben und begutachtet worden und die Berichte

nicht über das medizinisch-pflegerische Dokumentations- und Kommunikationsnetzwerk openMedocs. des Landeskrankenhauses in Graz abrufbar sind, konnte von diesen PatientInnen die Todesursache nicht erhoben werden. Auch auf Anfrage beim Institut für Gerichtliche Medizin Graz konnten die noch fehlenden Daten nicht eingeholt werden. Von den übrigen PatientInnen erlagen 13 (27 %) einem Myokardinfarkt, bei 4 PatientInnen (9 %) kam es zu einem hämorrhagischen Geschehen, 2 PatientInnen (4 %) erlagen einer kardiorespiratorischen Insuffizienz, bei 11 PatientInnen (23 %) kam es zu einem Multiorganversagen, 4 PatientInnen (8 %) erlagen einer Herzinsuffizienz, 1 Patient (2 %) erlag einer Pneumonie, 2 PatientInnen (4 %) starben an einer Ateminsuffizienz und bei 2 PatientInnen (4 %) kam es zu einem Transplantatversagen (**Abbildung 10**). Die verstorbenen PatientInnen lebten im Durchschnitt 6,9 Tage nach Erstimplantation der ECMO (**Tabelle 7**). Die Standardabweichung davon beträgt 13,74 und der Median 4 Tage. Die PatientInnen mit der kürzesten Überlebensdauer verstarben noch am Tag der Implantation der ECMO. Von den verstorbenen PatientInnen erreichte ein Patient den Maximalwert von 92 Tage Überlebenszeit. Im Dokumentationsarchiv konnten von den überlebenden PatientInnen keine aussagekräftigen Follow-up-Daten gefunden werden, weshalb der derzeitige Zustand daraus nicht erhebbar ist.

	Überlebenszeit in Tagen (n=58)
Mittelwert	6,9
Median	4
Standardabweichung	13,74
Minimum	0
Maximum	92

Tabelle 7 – Gibt die Überlebenszeit in Tagen an

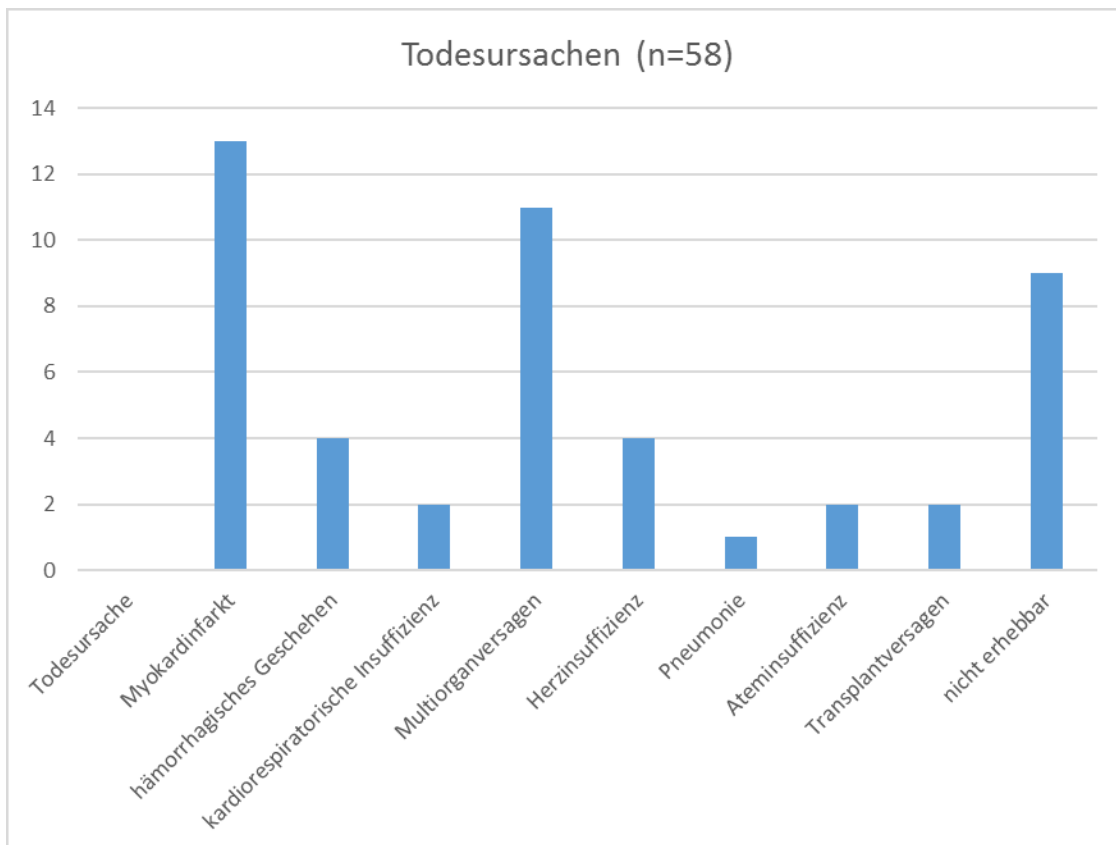


Abbildung 10 - Todesursachen

In einem weiteren Schritt wurde überprüft wie viele Operationen die PatientInnen insgesamt durchgemacht haben (**Tabelle 8**). Durchschnittlich wurden an den PatientInnen 3,53 Operationen durchgeführt. Die Standardabweichung dazu beträgt 2,89, der Median 3, das Minimum 1 und das Maximum 15.

	Anzahl der Operationen (n=58)
Mittelwert	3,53
Median	3,00
Standardabweichung	2,89
Minimum	1,00
Maximum	15,00

Tabelle 8 – Anzahl der durchgeführten Operationen pro PatientIn

3.3 Horovitz-Index

Um den Horovitz-Index bestimmen zu können wurden sowohl der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) als auch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2) erhoben. Der Horovitz-Index mit der Einheit mmHg stellt den Quotient aus diesen beiden Parametern dar. Während der Datenerhebung wurde festgestellt, dass sowohl PaO_2 als auch FiO_2 nur bei 26 PatientInnen vollständig bestimmt

worden sind. Bei 2 PatientInnen lag ausschließlich der FiO_2 vor. Es ist anzunehmen, dass die erhebaren Parameter vor allem von lungengeschädigten PatientInnen stammen. Die daraus errechneten statistischen Merkmale können also nicht für das gesamte mit einem ECMO-System therapierte PatientInnenkollektiv übernommen werden. Aus den erhobenen Werten ergibt sich für PaO_2 ein Mittelwert von 110,15 mmHg mit einer Standardabweichung von 70,57 mmHg (**Tabelle 9**). Der Median beträgt 87 mmHg, das Minimum 27 mmHg und das Maximum 375 mmHg. Als Normalwert wird für den PaO_2 das Intervall 70-105 mmHg angegeben. Der inspiratorische Sauerstoffanteil beträgt in der Atemluft in etwa 21 %. Im Durchschnitt wurde bei diesem PatientInnenkollektiv ein FiO_2 von 76,75 % gewählt mit einer Standardabweichung von 22,22 %. Der Median beträgt 80%, das Minimum 21 % und das Maximum 100 %. Aus diesen beiden Werten wird der Horovitz-Index bestimmt. Dieser konnte daher nur von den PatientInnen bestimmt werden, von welchen sowohl PaO_2 und FiO_2 vorlagen. Er wurde also nicht aus den statistischen Merkmalen für PaO_2 und FiO_2 errechnet, sondern jeweils einzeln bestimmt. Daraus ergibt sich die Tatsache, dass die hier angegebenen Werte für den Horovitz-Index nicht mit den angegebenen Werten von PaO_2 und FiO_2 übereinstimmen. Im Durchschnitt liegt der Horovitz-Index in diesem Fall bei 150,93 mmHg mit einer Standardabweichung von 97,35 mmHg. Der Median liegt bei 123,75 mmHg, der kleinste Wert bei 27 mmHg und der größte Wert bei 404,76 mmHg. Bei PatientInnen mit gesunder Lunge liegt der Normalwert zwischen 350 und 400 mmHg.

	PaO₂	FiO₂	Horovitz-Index (n=26)
Mittelwert	110,15	76,75	150,93
Median	87,00	80,00	123,75
Standardabweichung	70,57	22,22	97,35
Minimum	27,00	21,00	27,00
Maximum	375,00	100,00	404,76

Tabelle 9 - Horovitz-Index

3.4 Indikation zur Operation

Für alle PatientInnen wurde die Indikation, welche zur ECMO-Therapie geführt hat, bestimmt. Von den insgesamt 58 PatientInnen wurde bei 38 (65,52 %) eine ECMO wegen eines low cardiac output eingesetzt. Bei 2 PatientInnen (3,45 %) war eine Asystolie, bei 11 PatientInnen (18,97 %) eine respiratorische Insuffizienz, bei 5 PatientInnen (8,62 %) eine kardiorespiratorische Insuffizienz und bei 2 PatientInnen (3,45 %) ein Multiorganversagen die Indikation für eine ECMO-Therapie. Die Verteilung der Indikationen wird in **Tabelle 10** dargestellt.

Indikation zur Operation (n=58)	Anzahl	Prozentanteil
Low cardiac output	38	65,52
Asystolie	2	3,45
Respiratorische Insuffizienz	11	18,97
Kardiorespiratorische Insuffizienz	5	8,62
Multiorganversagen	2	3,45

Tabelle 10 - Indikation zur Operation

3.5 Relevante Risikofaktoren

Aus den Krankengeschichten der PatientInnen wurden im folgenden Schritt die relevanten Risikofaktoren für eine ECMO-Therapie ermittelt. Bei mehr als der Hälfte der PatientInnen (55,17 %) wurden kardiovaskuläre Risikofaktoren festgestellt. Neben den zahlreichen kardialen Risikofaktoren fällt der ebenfalls beträchtliche Teil an dialysepflichtigen Niereninsuffizienzen (17,24 %) auf. Nur bei 5 PatientInnen konnten keine relevanten Risikofaktoren gefunden werden. **Tabelle 11** gibt einen Überblick über die relevanten Risikofaktoren.

Relevante Risikofaktoren (n=58)	Anzahl	Prozentanteil
Kardiovaskuläre Risikofaktoren	32	55,17
Vorhofflimmerarrhythmie	12	20,69
Kammerflimmern + CPR	10	17,24
Intraaortale Ballonpumpe	8	13,79
Verabreichung von Simdax	6	10,34
Linksschenkelblock	1	1,72
Asystolie	3	5,17
CPR	11	18,97
ventrikuläre Tachykardie	2	3,45
Myokarditis	1	1,72
Dilative Kardiomyopathie	1	1,72
Mitralklappeninsuffizienz	1	1,72
Koronararterien-Bypass Nachblutung	1	1,72
Koronarstent	1	1,72
Verabreichung von Stickstoffmonoxid	1	1,72
Implantierbarer Defibrillator	1	1,72
Periphere arterielle Verschlusskrankheit	1	1,72
COPD	6	10,34
pulmonale Hypertonie	5	8,62
ARDS	1	1,72
Lobektomie (Lunge)	1	1,72
Pulmonalarterienembolie	1	1,72
Pneumonie	1	1,72
Insult	5	8,62
Transitorische ischämische Attacke	1	1,72
Gerinnungsstörung	1	1,72
Lyse durchgeführt	1	1,72
Tiefe Venenthrombose	1	1,72
Leberparenchymschaden	1	1,72
Lebertransplantation	1	1,72
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	10	17,24
Plamozytom	1	1,72
Antikörpermangelsyndrom	1	1,72
Neuroborreliose	1	1,72
Neurolues	1	1,72
Bulimie	1	1,72
Steroid Diabetes Mellitus	1	1,72
Laktatazidose	1	1,72
Frühgeborenes	1	1,72

Tabelle 11 - Relevante Risikofaktoren

3.6 Relevante Vorerkrankungen und Voroperationen

Unter diesem Punkt wurden relevante Vorerkrankungen und Voroperationen zusammengefasst, welche im direkten Bezug mit der jeweiligen Indikation zur ECMO-Therapie stehen.

Relevante Vorerkrankungen und Voroperationen (n=58)	Anzahl	Prozentanteil
Herzklappenchirurgie	15	25,86
Herzklappenchirurgie mit Aszendensersatz	3	5,17
Klappeninsuffizienz	2	3,45
Herzklappenthrombose	1	1,72
Endokarditis	2	3,45
Myokardinfarkt	8	13,79
Koronare Herzkrankheit	1	1,72
Koronararterien-Bypass	15	25,86
Myokarditis	1	1,72
Herztransplantation	3	5,17
Dilatative Kardiomyopathie	1	1,72
Aortenchirurgie	3	5,17
Intraoperative ECMO	14	24,14
Stent-Thrombose	1	1,72
Perkutane transluminale Angioplastie	3	5,17
Allergische Vaskulitis	1	1,72
Zentrale Pulmonalarterienembolie	1	1,72
Lungenblutung	1	1,72
ARDS	2	3,45
Lungentransplantation	2	3,45
Pneumonie	6	10,34
Lobektomie (Lunge)	2	3,45
Lungensequester	1	1,72
COPD	1	1,72
Lebertransplantation	1	1,72
Leberzirrhose Child C	1	1,72
Angeborene Zwerchfellhernie	2	3,45
Mekoniumaspiration	2	3,45
Bulimie	1	1,72
Verbrennung	1	1,72
Hypothermie	2	3,45
Ertrinken	1	1,72
Influenza	1	1,72

Tabelle 12 - Relevante Vorerkrankungen und Voroperationen

Besonders häufig vorgekommen sind eine Herzklappenchirurgie bei insgesamt 15 PatientInnen (25,86 %) und eine Koronararterienbypassoperation bei ebenfalls 15 PatientInnen (25,86 %) und weitere 14 PatientInnen (24,14 %) mussten aufgrund ihres kritischen Zustands schon während der Operation an eine ECMO

angeschlossen werden. Dies wurde in **Tabelle 12** als intraoperative ECMO bezeichnet.

3.7 Komplikationen

Während der ECMO-Therapie kam es zu zahlreichen Komplikationen. Nur bei 3 PatientInnen verlief die Therapie komplikationslos. Auffallend waren der hohe Anteil an PatientInnen mit einem low cardiac output (32,76 %) und der hohe Anteil an PatientInnen mit einem Multiorganversagen (32,76 %). 29,31 % mussten im Laufe der ECMO-Therapie aufgrund einer schweren Niereninsuffizienz dialysiert werden. Eine ebenfalls häufige Komplikation waren Hämorrhagien, welche in unserem PatientInnengut vor allem in Form einer Lungenblutung oder eines Hämatothorax (27,59 %) auftraten. In 3 Fällen (5,17 %) kam es zu einer Hirnblutung, in 8 Fällen (13,79 %) zu einer ECMO-Nachblutung und in einem Fall (1,72 %) zu einer Epistaxis gravis. **Tabelle 13** bietet eine Auflistung der Komplikationen, die während der ECMO-Therapie auftraten.

Komplikationen (n=58)	Anzahl	Prozentanteil
Low cardiac output	19	32,76
Asystolie	1	1,72
Kammerflimmern	2	3,45
Myokarditis	1	1,72
Vorhofflimmern	3	5,17
Kammertachykardie	2	3,45
Kardiorespiratorische Insuffizienz	1	1,72
AV-Block III	1	1,72
Nimbex-Allergie-CPR	1	1,72
Perikardtamponade	1	1,72
Myokardblutung	1	1,72
Mitralklappeninsuffizienz	1	1,72
Intrakardiale Thromben	3	5,17
ARDS	2	3,45
Respiratorische Insuffizienz	3	5,17
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz	1	1,72
Pneumonie	6	10,34
Hämatothorax/Lungenblutung	16	27,59
Pertussis-plastische Bronchitis	1	1,72
Spannungspneumothorax	1	1,72
Zentrale Pulmonalarterienembolie	1	1,72
Pulmonaler Hypertonus	4	6,90
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	1	1,72
Serienrippenfraktur	1	1,72
Offenes Sternum	3	5,17
Intraaortale Ballonpumpe	1	1,72
Rechts-links Shunt	1	1,72
Hirnblutung	3	5,17
ECMO-Nachblutung	8	13,79
Massiv-Transfusion	6	10,34
Hämolyse	1	1,72
Epistaxis gravis	1	1,72
Gerinnungsstörung	1	1,72
Multipl. thromboembolisches Geschehen	1	1,72
Disseminierte intravasale Koagulopathie	4	6,90
Frustrane ECMO-Kanülenplatzierung	1	1,72
Zerebrale Hypoxie	1	1,72
Beinischämie	2	3,45
Kompartmentsyndrom	2	3,45
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	17	29,31
Hydronephrose	1	1,72
Abdominelle Komplikationen	9	15,52
Leberparenchymstörung	1	1,72
Sepsis	8	13,79
Mb. Wegener	1	1,72
Akute Transplantatabstoßung	1	1,72
Primäres Graftversagen	1	1,72
Multiorganversagen	19	32,76
Laktatazidose	3	5,17
Rhabdomyolyse	1	1,72
Hypothermie	1	1,72

Tabelle 13 - Komplikationen

3.8 Laborwerte

Aus den zahlreichen Laborwerten wurden, wie bereits erwähnt, abhängig davon, ob bei den jeweiligen PatientInnen die ECMO-Therapie beendet werden konnte

entweder 2 oder 3 Werte zu bestimmten Zeitpunkten für diese Studie übernommen. Von den PatientInnen, die während der Therapie verstorben sind, wurde der letzte Wert vor Beginn der ECMO-Therapie und der letzte dokumentierte Wert, bevor die Person verstarb, aufgenommen. Bei den PatientInnen, die entweder die Therapie überlebten oder bei denen die Therapie beendet werden konnte, wurde zusätzlich zu dem Wert vor Therapiebeginn mit der ECMO der letzte Wert vor Beendigung der Therapie sowie der letzte Follow-up-Wert übernommen. Die errechneten statistischen Parameter wurden bei diesen beiden Gruppen getrennt ausgewertet. Wie oben bereits erwähnt, wurde es aufgrund der geringen Anzahl und der lückenhaften Laborwerte als nicht sinnvoll erachtet, die Subgruppen der PatientInnen unter 18 Jahren auszuwerten.

3.8.1 PatientInnen ohne ECMO weaning

In der Gruppe der PatientInnen, die während der ECMO-Therapie verstorben sind und welche älter als 18 Jahre alt sind, befinden sich insgesamt 43 Personen. Betrachtet man die Erythrozytenzahl, so errechnet sich in dieser Gruppe für den ersten Wert ein Mittelwert von $3,29 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut mit einer Standardabweichung von $0,76 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut, ein Median von $3,04 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut, ein Minimum von $2,28 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut und ein Maximum von $5,15 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 14**). Für den letzten dokumentierten Wert ergibt sich ein Mittelwert von $2,79 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut, mit einer Standardabweichung von $0,5 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut, ein Median von $2,77 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut, ein Minimum von $1,92 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut und ein Maximum von $4,55 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut. Der Normalwert für die Erythrozytenzahl liegt zwischen $3,60$ und $6,20 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut. In diesem Fall sind der Durchschnittswert sowie der Median unterhalb des Referenzwerts und sinken bis zum Tod der jeweiligen PatientInnen noch weiter ab.

	Erythrozytenzahl $\times 10^6/\mu\text{l}$ Blut (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	3,29	2,79
Median	3,04	2,77
Standardabweichung	0,76	0,50
Minimum	2,28	1,92
Maximum	5,15	4,55

Tabelle 14 – Erythrozytenzahl

Die Bilirubinwerte vor Implantation der ECMO ergeben einen Mittelwert von 2,51 mg/dl mit einer Standardabweichung von 2,69 mg/dl, einen Median von 1,5 mg/dl, ein Minimum von 0,08 mg/dl und ein Maximum von 11,69 mg/dl (**Tabelle 15**). Für den letzten dokumentierten Wert errechnet sich ein Mittelwert von 8,19 mg/dl mit einer Standardabweichung von 7,64 mg/dl, ein Median von 5,25 mg/dl, ein Minimum von 0,23 mg/dl sowie ein Maximum 33,35 mg/dl. Der Referenzwert liegt bei unter 1,5 mg/dl. Vor Therapiebeginn mit der ECMO liegen also bereits ein zu hoher Mittelwert und Median vor, die bis kurz vor Eintritt des Todes noch weiter ansteigen.

	Bilirubin in mg/dl (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	2,51	8,19
Median	1,50	5,25
Standardabweichung	2,69	7,64
Minimum	0,08	0,23
Maximum	11,69	33,35

Tabelle 15 - Bilirubin

Die Werte für das CRP in dieser Gruppe ergeben vor Implantation der ECMO einen Mittelwert von 90,26 mg/l mit einer Standardabweichung von 117,43 mg/l, einen Median von 44,7 mg/l, ein Minimum von 0,6 mg/l und ein Maximum von 541,9 mg/l (**Tabelle 16**). Für die jeweiligen Werte vor Eintritt des Todes ergibt sich ein Mittelwert von 148,21 mg/l mit einer Standardabweichung von 107,72 mg/l, ein Median von 131,55 mg/l, ein Minimum von 0,7 mg/l und ein Maximum von 399,3 mg/l. Als Normalwert wird für das CRP ein Wert bis etwa 5 mg/dl angegeben. Auch hier zeigen sich vor Therapiebeginn ein erhöhter Mittelwert und Median, die im weiteren Verlauf weiter ansteigen.

	CRP in mg/l (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	90,26	148,21
Median	44,70	131,55
Standardabweichung	117,43	107,72
Minimum	0,60	0,70
Maximum	541,90	399,30

Tabelle 16 - CRP

Die Hämoglobinwerte ergeben vor Beginn der ECMO-Therapie einen Mittelwert von 9,81 g/dl mit einer Standardabweichung von 2,05 g/dl, einen Median von 9,2 g/dl, ein Minimum von 6,80 g/dl und ein Maximum von 15,50 g/dl (**Tabelle 17**). Für die letzten dokumentierten Werte ergeben sich ein Mittelwert von 8,61 g/dl mit einer Standardabweichung von 1,54 g/dl, ein Median von 8,5 g/dl, ein Minimum von 6,2 g/dl und ein Maximum von 14,5 g/dl. Der Referenzbereich des Hämoglobins liegt zwischen 10,5 und 13,5 mg/dl. Sowohl Mittelwert als auch Median befinden sich bereits vor der Implantation unter 10,5 mg/dl.

	Hämoglobin in g/dl (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	9,81	8,61
Median	9,20	8,50
Standardabweichung	2,05	1,54
Minimum	6,80	6,20
Maximum	15,50	14,50

Tabelle 17 – Hämoglobin

Die Werte für den Hämatokrit ergeben einen Mittelwert von 29,64 % mit einer Standardabweichung von 6,7 %, einen Median von 29 %, ein Minimum von 16,7 % und ein Maximum von 43,1 % (**Tabelle 18**). Für die letzten dokumentierten Werte ergibt sich ein Mittelwert von 24,73 % mit einer Standardabweichung von 3,98 %, ein Median von 24,2 %, ein Minimum von 17 % und ein Maximum von 34,6 %. Der vom Labor angegebene Referenzbereich liegt zwischen 42 und 66 %. Bei diesen PatientInnen liegen Mittelwert und Median vor Therapiebeginn mit der ECMO deutlich unter diesen vorgegebenen Werten. Sogar der Maximalwert erreicht beinahe die untere Grenze. Im Verlauf sinken die errechneten statistischen Werte nochmals deutlich.

	Hämatokrit in % (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	29,64	24,73
Median	29,00	24,20
Standardabweichung	6,70	3,98
Minimum	16,70	17,00
Maximum	43,10	34,60

Tabelle 18 - Hämatokrit

Die Kaliumwerte vor Implantation einen Mittelwert von 4,41 mmol/l mit einer Standardabweichung von 1 mmol/l, einen Median von 4,2 mmol/l, ein Minimum von 2,9 mmol/l und ein Maximum von 8,6 mmol/l (**Tabelle 19**). Die letzten erhobenen Werte vor Eintritt des Todes ergeben einen Mittelwert von 4,74 mmol/l mit einer Standardabweichung von 1,11 mmol/l, ein Median von 4,6 mmol/l, ein Minimum von 2,5 mmol/l und ein Maximum von 8,8 mmol/l. Der Referenzbereich für Kalium liegt zwischen 3,7 und 5,9 mmol/l. Die hier errechneten Mittelwerte und Mediane liegen im Normalbereich und zeigen im Verlauf einen leichten Anstieg.

	Kalium (K⁺) in mmol/l (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	4,41	4,74
Median	4,20	4,60
Standardabweichung	1,00	1,11
Minimum	2,90	2,50
Maximum	8,60	8,80

Tabelle 19 – Kalium

Die Natriumwerte ergeben vor Beginn der ECMO-Therapie einen Mittelwert von 138,4 mmol/l mit einer Standardabweichung von 6,65 mmol/l, einen Median von 139 mmol/l, ein Minimum von 117 mmol/l und ein Maximum von 152 mmol/l (**Tabelle 20**). Für die letzten dokumentierten Werte ergibt sich ein Mittelwert von 139,4 mmol/l mit einer Standardabweichung von 6,31 mmol/l, einen Median von 140 mmol/l, ein Minimum von 119 mmol/l und ein Maximum von 154 mmol/l. Für Natrium gibt das Labor einen Referenzbereich von 130 bis 143 mmol/l an. Auch hier liegen die Werte sowohl vor Implantation der ECMO als auch bis kurz vor Todeseintritt bezogen auf Mittelwert und Median im Normalbereich.

	Natrium (Na⁺) in mmol/l (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	138,40	139,40
Median	139,00	140,00
Standardabweichung	6,65	6,31
Minimum	117,00	119,00
Maximum	152,00	154,00

Tabelle 20 - Natrium

Die Werte für Kreatinin in dieser Gruppe ergeben vor Implantation der ECMO einen Mittelwert von 1,55 mg/dl mit einer Standardabweichung von 0,89 mg/dl, einen Median von 1,3 mg/dl, ein Minimum von 0,47 mg/dl und ein Maximum von 5,03 mg/dl (**Tabelle 21**). Für die jeweiligen Werte vor Eintritt des Todes ergibt sich ein Mittelwert von 1,95 mg/dl mit einer Standardabweichung von 1,04 mg/dl, ein Median von 1,81 mg/dl, ein Minimum von 0,62 mg/dl und ein Maximum von 5,46 mg/dl. Als Normalwert wird für das Kreatinin ein Wert zwischen 0,3 und 0,9 mg/dl angegeben. Die hier berechneten Werte für Mittelwert und Median sind vor Beginn der ECMO-Therapie erhöht und steigen weiter bis kurz vor Eintritt des Todes an.

	Kreatinin in mg/dl (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	1,55	1,95
Median	1,30	1,81
Standardabweichung	0,89	1,04
Minimum	0,47	0,62
Maximum	5,03	5,46

Tabelle 21 – Kreatinin

Die Laktatwerte vor Implantation der ECMO ergeben einen Mittelwert von 5,19 mmol/l mit einer Standardabweichung von 5,75 mmol/l, einen Median von 2,3 mmol/l, ein Minimum von 0,4 mmol/l und ein Maximum von 23,30 mmol/l (**Tabelle 22**). Für den letzten dokumentierten Wert errechnet sich ein Mittelwert von 7,71 mmol/l mit einer Standardabweichung von 6,73 mmol/l, ein Median von 5 mmol/l, ein Minimum von 0,6 mmol/l sowie ein Maximum 30 mmol/l. Der Referenzwert liegt bei Laktat zwischen 0,5 bis 2,7 mmol/l. Vor Therapiebeginn mit der ECMO liegen bei diesen PatientInnen ein abnorm erhöhter Mittelwert und Median vor, die bis kurz vor Eintritt des Todes noch weiter ansteigen.

	Laktat in mmol/l (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	5,19	7,71
Median	2,30	5,00
Standardabweichung	5,75	6,73
Minimum	0,40	0,60
Maximum	23,30	30,00

Tabelle 22 – Laktat

Betrachtet man die Leukozytenzahl so ergibt sich für den ersten Wert ein Mittelwert von $10,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut mit einer Standardabweichung von $6,51 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Median von $10,5 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Minimum von $0,66 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und ein Maximum von $31,36 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 23**). Für den letzten dokumentierten Wert ergibt sich ein Mittelwert von $10,86 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut mit einer Standardabweichung von $6 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Median von $9,77 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Minimum von $1,77 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und ein Maximum von $26,41 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut. Der angegebene Normalwert für die Leukozytenzahl liegt zwischen 5 und $15 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut. Sowohl Mittelwert als auch Median befinden sich in beiden Fällen im Referenzbereich.

	Leukozytenzahl $\times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	10,50	10,86
Median	10,50	9,77
Standardabweichung	6,51	6,00
Minimum	0,66	1,77
Maximum	31,36	26,41

Tabelle 23 – Leukozytenzahl

Die Werte für die Thrombozytenzahl ergeben einen Mittelwert von $130,33 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut mit einer Standardabweichung von $94,02 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, einen Median von $108 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Minimum von $24 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und ein Maximum von $464 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 24**). Für die letzten dokumentierten Werte ergibt sich ein Mittelwert von $75,62 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut mit einer Standardabweichung von $65,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Median von $53 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut, ein Minimum von $15 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und ein Maximum von $328 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut. Der vom Labor angegebene Referenzbereich liegt

zwischen 140 und 440 x 10³/µl Blut. Mittelwert und Median sind in beiden Fällen unterhalb des Referenzbereichs.

	Thrombozytenzahl x 10³/µl Blut (n=43)	
	letzter Wert vor ECMO	letzter dokumentierter Wert
Mittelwert	130,33	75,62
Median	108,00	53,00
Standardabweichung	94,02	65,70
Minimum	24,00	15,00
Maximum	464,00	328,00

Tabelle 24 – Thrombozytenzahl

3.8.2 PatientInnen mit ECMO weaning

Die Gruppe der über 18-jährigen PatientInnen, bei denen die ECMO-Therapie beendet werden konnte, umfasste 9 von 58 Personen. In diesen Fällen wurde, neben dem letzten Wert vor der ECMO noch zusätzlich der letzte Wert mit ECMO sowie der letzte Follow-up-Wert aufgenommen. Bezogen auf den Referenzwert für die Erythrozytenzahl, welcher zwischen 3,60 und 6,20 x 10⁶/µl Blut liegt, bewegten sich Mittelwert und Median knapp an der unteren Grenze (**Tabelle 25**). Ein leichter Abfall der Verlaufskurve ist beim letzten Wert mit ECMO zu verzeichnen.

	Erythrozytenzahl x 10⁶/µl Blut (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	3,61	3,20	3,53
Median	3,42	3,09	3,35
Standardabweichung	0,84	0,52	0,58
Minimum	2,45	2,52	2,74
Maximum	4,94	4,42	4,47

Tabelle 25 – Erythrozytenzahl

Bei den Bilirubinwerten ist vom letzten Wert vor der ECMO bis zum letzten Follow-up ein leichter Anstieg zu verzeichnen (**Tabelle 26**). Mit dem gegebenen Referenzwert von unter 1,5 mg/dl befinden sich Mittelwert und Median noch im Normalbereich vor Beginn der Therapie.

	Bilirubin in mg/dl (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	0,94	3,73	4,77
Median	0,66	1,29	1,77
Standardabweichung	0,83	7,02	8,59
Minimum	0,17	0,34	0,26
Maximum	2,81	22,23	25,71

Tabelle 26 – Bilirubin

Betrachtet man das CRP in dieser Gruppe so erhält man vor Implantation der ECMO einen Mittelwert von 98,75 mg/l mit einer Standardabweichung von 81,72 mg/l und einen Median von 76,3 mg/l (**Tabelle 27**). Vor Explantation der ECMO kommt es zu einem leichten Anstieg, der im letzten Follow-up wieder deutlich abfällt.

	CRP in mg/l (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	98,75	106,03	55,97
Median	76,30	57,00	36,80
Standardabweichung	81,72	91,48	77,84
Minimum	20,30	13,20	4,60
Maximum	298,10	261,80	291,90

Tabelle 27 – CRP

Die Werte für Hämoglobin in dieser Gruppe ergeben vor der Implantation der ECMO einen Mittelwert von 11,35 g/dl mit einer Standardabweichung von 2,92 g/dl und einen Median von 10,7 g/dl (**Tabelle 28**). Bezogen auf den Referenzbereich von 10,5 g/dl bis 13,5 g/dl befinden sich die weiteren Mittelwerte stets noch im Normalbereich. Nur der Median befindet sich mit 9 g/dl für den letzten Wert mit ECMO und mit 9,9 g/dl für den letzten Follow-up-Wert leicht unterhalb dieses Bereichs.

	Hämoglobin in g/dl (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	11,35	10,16	10,91
Median	10,70	9,00	9,90
Standardabweichung	2,92	2,85	1,79
Minimum	6,50	7,90	8,80
Maximum	16,40	17,70	14,20

Tabelle 28 – Hämoglobin

Sowohl Mittelwert als auch Median der Werte für den Hämatokrit befinden sich zu allen 3 Zeitpunkten deutlich unter dem vorgegebenen Referenzbereich von 42 bis 66 % (**Tabelle 29**). Vor der Anwendung der ECMO-Therapie liegt der Mittelwert bei 31,61 % mit einer Standardabweichung von 6,49 % und der Median bei 32,3 %. Diese sinken bis kurz vor Explantation noch ein wenig ab und erreichen bei den letzten Follow-up-Werten wieder ähnliche Werte wie vor der Implantation.

	Hämatokrit in % (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	31,61	29,34	31,15
Median	32,30	29,35	30,50
Standardabweichung	6,49	2,81	3,87
Minimum	23,00	25,00	26,20
Maximum	44,30	33,90	37,30

Tabelle 29 – Hämatokrit

Median und Mittelwert befinden sich für Kalium in dieser Gruppe stets im Referenzbereich von 3,7 mmol/l und 5,9 mmol/l (**Tabelle 30**). Bis zum letzten Follow-up ist allerdings ein leichter Abfall erkennbar.

	Kalium (K+) in mmol/l (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	4,19	4,05	3,85
Median	4,15	4,20	3,70
Standardabweichung	0,66	0,61	0,53
Minimum	3,20	3,10	3,20
Maximum	5,30	4,90	5,10

Tabelle 30 - Kalium

Der Mittelwert und der Median der Natrium Werte befindet sich in dieser Gruppe ebenfalls an allen 3 gewählten Zeitpunkten im Referenzbereich von 130 bis 143 mmol/l (**Tabelle 31**).

	Natrium (Na⁺) in mmol/l (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	140,75	137,38	139,25
Median	140,50	140,00	139,00
Standardabweichung	3,77	6,14	6,14
Minimum	135,00	127,00	131,00
Maximum	148,00	146,00	153,00

Tabelle 31 – Natrium

Im Falle des Kreatinins befinden sich die errechneten Werte für Mittelwert und Median oberhalb des gegebenen Referenzbereichs von 0,3 bis 0,9 mg/dl. Nur der Median der letzten Follow-up-Werte liegt mit 0,71 mg/dl im Normalbereich (**Tabelle 32**).

	Kreatinin in mg/dl (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	1,44	1,26	1,24
Median	1,07	1,08	0,71
Standardabweichung	0,70	0,81	0,82
Minimum	0,79	0,38	0,54
Maximum	2,94	2,81	2,53

Tabelle 32 – Kreatinin

Der Referenzbereich von 0,5 mmol/l bis 2,7 mmol/l für das Laktat wird in dieser Gruppe vor Implantation der ECMO mit einem Mittelwert von 4,56 mmol/l und einem Median von 3,7 mmol/l deutlich überschritten (**Tabelle 33**). Im weiteren Verlauf sinken diese beiden Werte und sind zum Zeitpunkt kurz vor der Explantation wieder im Normalbereich.

	Laktat in mmol/l (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	4,56	1,24	1,33
Median	3,70	1,30	1,30
Standardabweichung	4,03	0,52	0,69
Minimum	0,60	0,50	0,20
Maximum	12,90	2,20	2,60

Tabelle 33 – Laktat

Zum Zeitpunkt vor Implantation der ECMO befinden sich für die Leukozytenzahl der Mittelwert mit $20 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und der Median mit $22,42 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut deutlich über dem Referenzbereich von 5 bis $15 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 34**). Beim letzten Follow-up befinden sich beide Werte wieder innerhalb des Normalbereichs.

	Leukozytenzahl $\times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	20,00	15,01	13,43
Median	22,42	14,17	11,45
Standardabweichung	6,36	7,29	6,94
Minimum	9,73	6,12	5,96
Maximum	26,71	30,83	26,05

Tabelle 34 – Leukozytenzahl

Zuletzt befinden sich Median und Mittelwert der Werte für die Thrombozytenzahl in dieser Gruppe zu allen 3 Zeitpunkten im Referenzbereich von 140 bis $440 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 35**).

	Thrombozytenzahl $\times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (n=9)		
	letzter Wert vor ECMO	letzter Wert mit ECMO	last follow-up
Mittelwert	206,63	278,00	310,63
Median	211,00	314,00	312,50
Standardabweichung	100,73	133,44	151,37
Minimum	63,00	72,00	81,00
Maximum	339,00	453,00	564,00

Tabelle 35 - Thrombozytenzahl

4 Diskussion

Postoperative Ergebnisse nach ECMO-Therapie liegen in der Literatur nur vereinzelt vor. In einer Studie an 138 Patienten, die Daten aus zwei ICUs zusammenfasste, gelang es anhand von 65 Patienten einen Mortalitätsrisiko Score für das Langzeitüberleben nach akutem Myokardinfarkt mit kardiogenem Schock als Indikation für eine ECMO-Therapie zu erstellen (40). Unabhängige Faktoren, die mit einer höheren Sterberate assoziiert waren, waren höheres Alter, weibliches Geschlecht, höherer Body mass index, ein niedriger Glasgow Coma Score, Nierenfunktionsstörung und Gerinnungsstörung. Eine rezente Studie an 117 Patienten identifizierte einen Laktatwert von 4.6mmol/l als Cut-off für die Outcome Diskrimination (41). Neben Komplikationen der Blutung bzw. Gerinnung sind bei Patienten nach ECMO-Implantation weitere Komplikationen einer extrakorporalen Zirkulation möglich. Die Häufigkeit ihres Auftretens ist in der Literatur wenig beschrieben (40,41).

Erst im Jahr 1995 wurde über die erste erfolgreiche ECMO-Anwendung bei Neugeborenen berichtet (8). Die entsprechenden Guidelines verlangen ein differenziertes Vorgehen entsprechend des Patientenalters sowie entsprechend der ECMO-Indikation (11).

Trotz des technischen Fortschritts und des immer breiter werdenden Anwendungsbereichs bleibt die ECMO-Therapie eine komplikationsreiche Therapieoption. Dies wird auch in dieser Studie an der hohen Sterberate von 83 % widerspiegelt. In dieser Arbeit wurde versucht, Charakteristika von PatientInnen, welche eine ECMO-Therapie erhalten, anhand einiger Parameter aufzuzeigen, welche als Grundlage zur Hypothesengenerierung für weitere Studien dienen soll. Dazu wurden demographische Daten, Parameter für die Lungenfunktion, diverse Nebendiagnosen und Laborwerte von den PatientInnen betrachtet.

In der vorliegenden Studie war der Großteil der PatientInnen zwischen 45 und 70 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 53 Jahren (**Abbildung 5**). Jedenfalls wurde in mehreren Studien darauf hingewiesen, dass PatientInnen über 50 Jahre ein wesentlich schlechteres Outcome haben als PatientInnen unter 50 Jahre (38,39). Auffallend war die ungleiche Geschlechterverteilung mit 72 % männlichen Patienten und nur 28 % Patientinnen in unserem PatientInnengut.

Als Lungenfunktionsparameter wurden PaO₂, FiO₂ und der sich daraus errechenbare Horovitz Index betrachtet. Bezüglich des Horovitz Index ergab sich

ein Mittelwert von 150,93 mmHg und ein Median von 123,75 mmHg (**Tabelle 9**). Der Horovitz Index konnte allerdings nur für einen Teil des PatientInnenkollektiv berechnet werden. Neben dem hohen PatientInnenalter gibt es in der Literatur auch Hinweise, dass PatientInnen, welche vor Anwendung einer ECMO mechanisch beatmet werden mussten, eine niedrigere Überlebensrate haben (39). Die dominierende Applikationsvariante der ECMO war mit 71 % unserer PatientInnen der veno-arterielle Zugang, was mit der hohen Rate an PatientInnen mit low cardiac output als Indikation für eine ECMO-Implantation korreliert. Wie in **Tabelle 11** ersichtlich, waren mehr als die Hälfte unserer PatientInnen (55,17 %) mit kardiovaskuläre Risikofaktoren vorbelastet. Bei vielen unserer PatientInnen wurde vor der Indikationsstellung herzchirurgisch interveniert (**Tabelle 12**). In 15 (25,86 %) Fällen wurde ein Eingriff an Herzklappen und in weiteren 15 Fällen (25,86 %) eine Anlage von Koronararterienbypässen durchgeführt. In 14 Fällen (24,14%) musste noch während der Operation aufgrund des kritischen Zustands der PatientInnen eine ECMO installiert werden. Im Rahmen der ECMO-Therapie stellte ein low cardiac output in 19 Fällen (32,76 %) eine häufige Komplikation dar (**Tabelle 13**). In ebenfalls 19 Fällen (32,76 %) trat ein Multiorganversagen auf. Eine weitere wichtige Komplikation in unserem PatientInnengut war das Auftreten diverser Hämorrhagien während der Therapie. In 16 Fällen (27,59 %) traten Blutungen im Bereich der Lunge oder in Form eines Hämatothorax auf, in 8 Fällen (13,79 %) kam es zu einer ECMO-Nachblutung und in 3 Fällen (5,17 %) zu einer Hirnblutung. Jeweils einmal traten eine Epistaxis gravis (1,72 %), eine Myokardblutung (1,72 %) und eine Perikardtamponade (1,72 %) auf. In 6 Fällen (10,34 %) musste eine Massivtransfusion durchgeführt werden.

Bei unseren PatientInnen, bei denen die ECMO-Therapie beendet werden konnte, wurden häufig bessere Laborwerte kurz vor Implantation der ECMO gemessen als bei den PatientInnen, die während der Therapie verstarben. Während bei den PatientInnen, bei denen die Therapie beendet werden konnte, der Mittelwert und der Median für die Erythrozytenzahl bei $3,86 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut und $4,15 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut lagen (**Tabelle 25**), lagen diese Parameter in der Gruppe der PatientInnen, die während der Therapie verstarben, bei $3,29 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut und $3,04 \times 10^6/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 14**). Dies ist ebenfalls deutlich bei den Werten für Hämoglobin zu erkennen, wenn man Mittelwert und Median der beiden Gruppen vergleicht. Bei jenen PatientInnen, bei denen die ECMO-Unterstützung beendet werden konnte,

errechnete sich ein Mittelwert von 11,35 g/dl und einen Median von 10,7 g/dl (**Tabelle 28**) während die Gruppe der PatientInnen, die während der ECMO-Therapie verstarben, einen Mittelwert von 9,81 g/dl sowie einen Median von 9,2 g/dl aufwiesen (**Tabelle 17**). Dieser Sachverhalt ist bei den meisten erhobenen Laborparametern in unterschiedlicher Ausprägung erkennbar. Ebenfalls hervorzuheben ist dies bei der Thrombozytenzahl. In der Gruppe der PatientInnen, bei welchen die Therapie beendet werden konnte, lagen der Mittelwert bei $170,73 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und der Median bei $129 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 35**). Bei den PatientInnen, welche noch während der ECMO-Therapie verstorben sind, ergaben sich vor Therapiebeginn ein Mittelwert von $130,33 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut und ein Median von $108 \times 10^3/\mu\text{l}$ Blut (**Tabelle 24**). Die Thrombozytenzahl wird in der Literatur als wichtiger Einflussfaktor auf das Outcome der PatientInnen mit einer ECMO-Therapie diskutiert (1,11,39). Diesbezüglich wäre es interessant zu untersuchen ob und welche Laborparameter einen Einfluss auf das Überleben der PatientInnen haben.

Limitierungen entstehen in dieser Arbeit vor allem durch die relativ geringe Fallzahl und die Tatsache, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Um die verschiedenen Applikationsvarianten der ECMO sowie deren Anwendungsgebiete besser evaluieren zu können, benötigt es wesentlich größere PatientInnenkollektive und prospektiv angelegte Studien.

5 Literaturverzeichnis

1. Makdisi G, Wang I, Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis* 2015;7(7):E166-E176.
2. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH, Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med* 2012;38:210-220.
3. Kolff WJ, Berk HAT, ter Welle M, et al. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1959-1956.
4. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954;37:171-185.
5. Dorson W Jr, Baker E, Cohen ML, et al. A perfusion system for infants. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1969;15:155-607.
6. Baffes TG, Fridman JL, Bicoff JP, et al. Extracorporeal circulation for support of palliative cardiac surgery in infants. *Ann Thorac Surg* 1970;10:354-363.
7. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629-634.
8. Bartlett RH, Gazzanigga AB, Jefferies MR, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1976;22:80-93.
9. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:295-305.
10. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1351-1363.

11. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Extracorporeal Life Support Organization. Stand: 13 November 2013 Ann Arbor, MI, USA www.elsonet.org (abgerufen am 21.01.2016).
12. Frenckner B. Extracorporeal membrane oxygenation: a breakthrough for respiratory failure. *J Intern Med* 2015; 278: 586–598.
13. Bartlett RH. Physiology of extracorporeal life support. In: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Bartlett RH, eds. *ECMO – Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. Ann Arbor, Mi: Extracorporeal Life Support Organization, 2012; 11–32.
14. Martin GR, Short BL, Abbott C, O'Brien AM. Cardiac stun in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:607-611.
15. Terragni PP, Birocco A, Faggiano C, Ranieri VM. Extracorporeal CO 2 removal. *Contrib Nephrol* 2010;165:185-196.
16. Pesenti A, Zanella A, Patroniti N. Extracorporeal gas exchange. *Curr Opin Crit Care* 2009;15:52-58.
17. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE. Control of artificial breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology* 1977;46:138-141.
18. Pettignano R, Labuz M, Gauthier TW, Huckaby J, Clark RH. The use of cephalad cannulae to monitor jugular venous oxygen content during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 1997;1:95-99.
19. Clowes GH Jr, Hopkins AL, Neville WE. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. *J Thorac Surg* 1956;32:630-637.
20. Chauhan S, Subin S. Extracorporeal membrane oxygenation, an anesthesiologist's perspective: Physiology and principles. Part 1. *Ann Card Anaesth* 2011;14:218-229.
21. Fraser JF, Shekar K, Diab S, et al. ECMO – the clinician's view. *ISBT Sci Ser* 2012;7:82-88.

22. Quintel M, Kachel W.: Auf Leben und Tod. In: Ruperto Carola 3/96. Stand: 22. September 2015. https://www.uni-heidelberg.de/uni/presse/RuCa3_96/quintel.htm (abgerufen am 16.01.2016).
23. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1334–1349.
24. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307:2526-2533.
25. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Colombo A, Sorbo LD. Extracorporeal life support as bridge to lung transplantation: a systematic review. *Crit Care* 2015;19:19.
26. Myles PS, Snell GI, Westall GP. Lung transplantation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007; 20:21-26.
27. Mason DP, Thuita L, Nowicki ER, Murthy SC, Pettersson GB, Blackstone EH. Should lung transplantation be performed for patients on mechanical respiratory support? The US experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010; 139:765-773.
28. Javidfar J, Brodie D, Iribarne A, Jurado J, Lavelle M, Brenner K, Arcasoy S, Sonett J, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation and recovery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144:716-721.
29. Ambrosino N, Makhabah DN. Comprehensive physiotherapy management in ARDS. *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79:554-563.
30. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Tudorache I, Olsson KM, Greer M, Sommer W, Welte T, Haverich A, Hoepfer MM, Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185:763-768.
31. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anesthesiol* 2010;76:534-540.

32. Peek G, Wittenstein B, Harvey C, et al. Management of bleeding during ECLS. In: Van Meurs K, Lally KP, Peek G, et al. editors. ECMO in Critical Care. Extracorporeal life support organization, Ann Arbor 2005.
33. Wittenstein B, Ng C, Ravn H, et al. Recombinant factor VII for severe bleeding during extracorporeal membrane oxygenation following open heart surgery. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:473-476.
34. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 2009;302:1888-1895.
35. Cornell T, Wyrick P, Fleming G, et al. A case series describing the use of argatroban in patients on extracorporeal circulation. *ASAIO J* 2007;53:460-463.
36. Lidegran MK, Mosskin M, Ringertz HG, et al. Cranial CT for diagnosis of intracranial complications in adult and pediatric patients during ECMO: Clinical benefits in diagnosis and treatment. *Acad Radiol* 2007;14:62-71.
37. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, et al. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 2012;27:741.e9-18.
38. Butt W, MacLaren G, Extracorporeal membrane oxygenation. *F1000Prime Rep* 2013;5:55.
39. Huh JW, Update on the Extracorporeal Life Support. *Tuberc Respir Dis.* 2015 Jul;78(3):149-155.
40. G Muller, E Fletcher, G Lebreton, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 2016;42:370-378. DOI 10.1007/s00134-016-4223-9
41. 4. C Jung, K Janssen, M Kaluza et al. Outcome predictors in cardiopulmonary resuscitation facilitated by extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Res Cardiol* 2015;105:196-205. DOI 10.1007/s00392-015-0906-4

