

Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
**Direktor: Prof. Dr. B. Reichart**

# **Extrakorporale Membranoxygenation bei 108 Patienten mit Low Cardiac Output**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sandra Maria Kainzinger

aus

München

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. B. Reichart

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. P. Conzen  
PD Dr. med. H. Methe

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. P. Brenner

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h. c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.07.2009

## **INHALT:**

Abkürzungsverzeichnis:.....	8
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 Geschichte der Herz-Lungen-Maschine .....	1
1.2 ECMO bei akuter Herzinsuffizienz .....	3
1.3 ECMO bei akutem Lungenversagen.....	5
1.4 Andere Kreislaufunterstützungssysteme.....	6
1.4.1 Intraaortale Ballongegenpulsation .....	6
1.4.2 Berlin-Heart-Excor .....	7
1.4.3 Medos VAD-System.....	8
1.4.4 Novacor LVAS .....	9
1.4.5 Total Artificial Heart.....	10
1.5 Fragestellung.....	11
<b>2. MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>13</b>
2.1 Patienten.....	13
2.2 Parameter .....	13
2.2.1 Demografische Daten.....	13
2.2.2 Labor .....	13
2.3 Gruppeneinteilung.....	14
2.4 Indikationen .....	15
2.5 Kontraindikationen .....	16
2.6 Aufbau des Systems.....	16
2.6.1 Pumpe .....	17
2.6.2 Oxygenator.....	19
2.7 Operative Aspekte.....	21
2.8 Management.....	22
2.8.1 Tägliche Untersuchungen (Monitoring) .....	22
2.8.2 Antikoagulation.....	24
2.8.3 Weitere Medikation .....	24
2.8.4 Hämodynamisches Management .....	24
2.8.5 Beatmung .....	25

2.8.6 Weaning .....	25
2.9 ECMO bei Kindern .....	26
2.10 Studienplanung und statistische Methoden.....	26
2.10.1 Studiendesign.....	26
2.10.2 Datenerfassung.....	27
2.10.3 Statistische Methoden .....	27
<b>3. ERGEBNISSE.....</b>	<b>28</b>
3.1 Demographische Daten.....	28
3.1.1 Alter .....	28
3.1.2 Geschlecht.....	28
3.1.3 Körperoberfläche .....	29
3.1.4 Risikofaktoren.....	30
3.2 Laborparameter .....	31
3.3 Kardiotechnische Daten .....	32
3.3.1 Dauer des kardiopulmonalen Bypasses .....	32
3.3.2 Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP).....	32
3.3.3 Unterstützungszeit durch die ECMO .....	33
3.4 Überlebensanalyse .....	34
3.4.1 Todesursachen.....	36
3.4.2 Überleben innerhalb der einzelnen Gruppen .....	37
3.4.3 Überleben unter Einsatz der IABP.....	38
3.4.4 Überleben der unter 60jährigen .....	39
3.4.5 Überleben bezüglich des Geschlechtes.....	40
3.4.6 Überleben der herztransplantierten Patienten .....	40
3.4.7 Überleben bei Nachoperationen.....	41
3.4.9 Überleben bezüglich Körperoberfläche und Gewicht.....	41
3.4.10 Überleben anhand einzelner Laborparameter .....	42
3.4.10.1 Kreatinin .....	43
3.4.10.2 Bilirubin .....	45
3.4.10.3 Creatinkinase (CK) .....	46
3.4.10.4 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT = AST).....	48
3.4.10.5 Thrombozyten .....	49
3.4.10.6 Hämoglobin (Hb).....	51
3.4.11 Multivariate Überlebensanalyse.....	52

<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>53</b>
4.1 Vor- und Nachteile der ECMO .....	53
4.2 Kritische Betrachtung des Patientenüberleben .....	55
4.3 Langzeitergebnisse.....	65
4.4 Ausblick .....	66
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b> .....	<b>69</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>71</b>
<b>7. PUBLIKATION</b> .....	<b>78</b>
<b>8. DANKSAGUNG</b> .....	<b>79</b>
<b>9. LEBENSLAUF</b> .....	<b>80</b>

## **Abkürzungsverzeichnis:**

ACT	Activated clotting time
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASD	Atrial septum defect
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
CPB	Cardiopulmonaler Bypass
CK	Creatinkinase
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
ECLS	Extracorporeal life support
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	Extrakorporale Zirkulation
ELSO	Extracorporeal life support organization
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
HLM	Herz-Lungen-Maschine
Hb	Hämoglobin
IABP	Intraaortale Ballongegenpulsation
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDH	Laktatdehydrogenase
NYHA	New York Heart Association
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEEP	Positive endexpiratory pressure
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
TGA	Transposition der großen Arterien
VAD	Ventricular Assist Device

# 1. EINLEITUNG

## 1.1 Geschichte der Herz-Lungen-Maschine

Das Konzept der künstlichen Oxygenierung und Perfusion einzelner Organsysteme wurde Anfang des 19. Jahrhunderts durch den Physiologen Julien-Jean Cesar le Gallois entwickelt. In seinen Tierexperimenten an Hasen bereitete ihm die intravasale Gerinnung stets Schwierigkeiten. Mit der Entdeckung des Heparins setzte Jay McLean im Jahr 1916 einen Meilenstein in der Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) (Lim, 2006). Michael E. DeBakey entwickelte 1934 die erste mechanische Rollerpumpe, die einen nicht pulsatilem Blutfluss aufrecht erhalten konnte (Iwahashi et al., 2004).

John Gibbon Jr. konnte schließlich nach aufwendiger Forschung am Tiermodell erstmals eine erfolgreiche Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) als Ersatz für Herz- und Lungenfunktion durchführen. Am 06. Mai 1953 verschloss er einen Vorhofseptumdefekt (ASD) einer jungen Frau (Edmunds, 2003).

Ab diesem Zeitpunkt war die Durchführung von kardiochirurgischen Eingriffen am offenen, stillgelegten Herzen ermöglicht. Durch die mechanische Belastung des Blutes kam es aber zu Schäden und Multiorganversagen, sobald die Herz-Lungen-Maschine länger als eine Stunde eingesetzt wurde. Der Hauptgrund hierfür liegt in der direkten Exposition des Blutes mit Sauerstoff in den sogenannten Bubble-Oxygenatoren (Bartlett, 2005), was zur Denaturierung von Plasmaproteinen, Hämolyse und Bildung von Mikroblasen im Blut führt (Wolfson, 2003).

In den 60er Jahren haben verschiedene wissenschaftliche Arbeitsgruppen Oxygenatoren entwickelt, die zwischen Blut und Sauerstoff eine dünne semipermeable Membran aufweisen. So konnte der direkte Kontakt von Blut und Sauerstoff vermieden werden (Bartlett, 2005). Als am besten geeignetes Material erwies sich bald Silikon für die Herstellung dieser Membranen. Aufgrund der viermal höheren Durchlässigkeit von Silikon für Kohlenstoffdioxid als für Sauerstoff, kann der geringere Partialdruck von Kohlenstoffdioxid gegenüber Sauerstoff teilweise ausgeglichen und eine schnellere Diffusion ermöglicht werden (Haworth, 2003). Durch diese neue Art der Oxygenierung konnte die Dauer des totalen Bypasses durch die HLM deutlich ausgedehnt werden.

Weitere Veränderungen am System konnten den mechanischen Support von Herz und Lunge auf einen Zeitraum von Tagen bis Wochen ausdehnen. Das neue System der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) braucht kein großes venöses Reservoir und entledigt sich

damit eines großen thrombogenen Teils des kardiopulmonalen Bypasses (CPB). Für den Patienten bedeutet das einen deutlich reduzierten Bedarf an Antikoagulantien (Heparin), und zugleich eine höhere Sicherheit für das prolongierte Intervall der extrakorporalen Zirkulation (Wolfson, 2003). Außerdem wird der durch ECMO unterstützte Patient nicht in Hypothermie gehalten. So können Rhythmusstörungen und Einschränkungen der Gerinnung vermieden werden.

Erstmals kam das System 1971 bei der Behandlung eines polytraumatisierten jungen Mannes, der nach einem Fahrradunfall ein ARDS (acute respiratory distress syndrome) entwickelte, erfolgreich zum Einsatz (Bartlett, 2005).

Die erste Studie, über 12 mit ECMO therapierte Kinder, wurde von Bartlett et al. im Jahre 1974 publiziert. Ein statistisch signifikant verbessertes Überleben (11 von 12 überlebten) unter Herz-Kreislauf-Unterstützung durch ECMO wurde gezeigt (Lim, 2006).

Die vielversprechende Idee des extrakorporalen Gasaustausches wurde durch die Ergebnisse verschiedener Berichte bekräftigt (Lim, 2006). Im Jahr 1979 wurde die erste randomisierte multizentrische Studie an 92 Patienten veröffentlicht, die den Einsatz der ECMO bei ARDS untersuchte. Das Ergebnis war enttäuschend. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied der mit ECMO therapierten Patienten zur Kontrollgruppe. Die Letalität betrug in beiden Gruppen über 90 % (Zapol et al., 1979). Die Hauptkomplikation waren Blutungen als Folge einer kompletten Antikoagulation der Patienten. Durch die heutzutage verfügbaren heparinbeschichteten Kreislaufsysteme kann dieses Risiko minimiert werden.

1989 wurde die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) gegründet. Die zentrale Aufgabe der ELSO besteht in der Erstellung und Überwachung eines Registers der ECMO-Fälle. Außerdem werden Richtlinien für die Anwendung von ECMO, auch ECLS (Extracorporeal Life Support) genannt, entwickelt und die Kommunikation zwischen den Zentren gefördert (Conrad et al., 2005).

Zum einen werden die Patientendaten nach Alter (Neugeborene: bis 30 Tage; Kinder: 30 Tage bis 18 Jahre; Erwachsene: über 18 Jahre) und zum anderen nach Indikationsstellung für den Einsatz einer ECMO (pulmonal, kardial, akuter Herz-Kreislaufstillstand) eingeteilt. Hierbei zeigt sich, dass am häufigsten Neugeborene mit Lungenversagen von einer ECMO profitieren und auch die größte Überlebenschance (77 %) haben (Conrad et al., 2005).

In der beschriebenen Studie wurde das Augenmerk auf Patienten aller Altersgruppen mit primär kardial bedingter Notwendigkeit einer ECMO gelegt; dies vor allem nach herzchirurgischen Eingriffen.



## 1.2 ECMO bei akuter Herzinsuffizienz

Heutzutage sind kardiochirurgische Operationen mit komplettem kardiopulmonalem Bypass zum Standardverfahren geworden. Trotz verbesserter operativer Techniken und gewissenhaftem Myokardschutz kommt es bei knapp 3 % aller Patienten zu einer postoperativen myokardialen Pumpschwäche (Low Cardiac Output) des Herzens während oder nach dem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine (Smedira et al., 2001). Die Gründe hierfür sind vielschichtig und oft nicht klar abgrenzbar; dazu gehören: lange Ischämiezeit des Myokards während des Abklemmens, Reperfusionsschäden, Dysfunktion des Myokards nach Kardioplegie, Aktivierung der Gerinnungskaskade und/oder des Immunsystems und vorbestehende Krankheiten des Herzens. (Doll et al., 2004) Oft werden diese Faktoren noch durch begleitenden Co-Morbiditäten insbesondere bei älteren Patienten verkompliziert.

Bei 75 bis 85 % der Patienten mit einem kardiogenen Schock nach Operation am offenen Herzen kann durch Einsatz einer intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP) zusätzlich zur optimalen Verwendung von inotrop wirksamen Medikamenten ein Weaning von der Herz-Lungen-Maschine erreicht werden (Muehrcke et al., 1996).

Bei ca. 1 % kommt es trotz aller Bemühungen zu einer therapierefraktären akuten Herzinsuffizienz, die eine Indikation zur prolongierten Kreislaufunterstützung stellt (Doll et al., 2004). Grundsätzlich gibt es verschiedene Möglichkeiten der mechanischen Kreislaufunterstützung. Bei den meisten Patienten wird primär die Indikation zur Etablierung einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) gestellt. Die ECMO ist eine technisch einfache und vergleichsweise kostengünstige Methode zur vorübergehenden Aufrechterhaltung eines adäquaten Kreislaufes (Lequier et al., 2004).

Extrakorporale Membranoxygenierung ist eine modifizierte Form des kardiopulmonalen Bypasses, welche erfolgreich als vorübergehende mechanische Kreislaufunterstützung bei Patienten mit Herz- und/oder Lungenversagen eingesetzt wird. Der Einsatz einer ECMO ermöglicht eine Entlastung und Regeneration des geschädigten Myokards ohne die schädlichen Wirkungen von hochdosierten inotropen Medikamenten, indem Blutfluss und Blutdruck aufrecht erhalten werden und dadurch eine adäquate Versorgung aller lebensnotwendigen Organe gewährleistet werden kann (Muehrcke et al., 1996; Massetti et al., 2005).

Auch die Lunge kann entscheidend entlastet werden, da sehr viel geringere Beatmungsdrucke, ein geringeres Tidalvolumen und eine niedrigere inspiratorische

Sauerstoffkonzentration notwendig sind (Muellenbach et al., 2007). Bei Auftreten eines kardiogenen Schocks mit konsekutivem Lungenödem eignet sich die ECMO-Therapie daher im Besonderen, weil Herz und Lunge „überbrückt“ und somit entlastet werden (Rastan et al., 2006).

Durch den speziellen Aufbau des Systems ermöglicht es eine mechanische Unterstützung von Tagen bis Wochen im Gegensatz zu ein paar Stunden bei einer einfachen Herz-Lungen-Maschine. Trotzdem handelt es sich bei der Therapie mit einer ECMO nicht um eine kurative Behandlung sondern um ein unterstützendes Hilfsmittel für den Patienten bis sich die eigene Herz- und/oder Lungenfunktion wieder erholt hat (Lequier, 2004). Voraussetzung für eine Implantation einer ECMO ist somit die potentielle Reversibilität des aufgetretenen Schadens.

Die Entscheidung für oder gegen eine ECMO-Implantation gestaltet sich schwierig, da es keine genau definierten Indikationen oder Kontraindikationen gibt; es muss vielmehr von Fall zu Fall neu evaluiert werden (Lequier, 2004).

Die Implantation einer ECMO ergibt einige Vorteile gegenüber anderen Assist Devices:

1. Es besteht grundsätzlich die Möglichkeit eines perkutanen Anbringens der Kanülen über die Femoralgefäße auch während CPB (meist wird jedoch an die bereits vorhandenen Kanülen der Herz-Lungen-Maschine angeschlossen).
2. Bei hypoxischen Patienten wird sowohl die Lunge als auch das Herz unterstützt.
3. Eine Sternotomie kann, soweit sie noch nicht gemacht wurde, vermieden werden.
4. Die ECMO kann unter Reanimationsbedingungen über die Leistengefäße etabliert werden
5. Es wird ein Zeitfenster geschaffen um eine Eignung für eine Organtransplantation zu beurteilen und gegebenenfalls in die Wege zu leiten.
6. Andere mechanische Kreislaufunterstützungssysteme sind weit teurer und wesentlich komplizierter zu implantieren. (Hoefer et al., 2006)

Trotz dieser Vorteile birgt die ECMO auch entscheidende Nachteile. Verglichen mit implantierbaren Assist Devices ist das Ausmaß der Bluttraumatisierung (und damit Hämolyse) als viel größer einzustufen. Außerdem kann es zu Blutungen, thrombembolischen Ereignissen und/oder der Entstehung eines SIRS (systemic inflammatory response syndrome) kommen. (Doll et al., 2004, Smedira et al., 2001)

Die Unmöglichkeit der Mobilisation der Patienten stellt ein weiteres Problem dar.

Bei sehr schlechter Pumpfunktion kommt es nur zu einer mangelnden Druckentlastung des linken Ventrikels (Hoefler et al., 2006).

Somit stellt die ECMO eine Möglichkeit dar, eine Erholung des geschädigten Herzens innerhalb der folgenden Tage abzuwarten. Ist im Verlauf ein Weaning (bridge-to-recovery) von der ECMO nicht möglich, können andere Therapien in Betracht gezogen werden. Diese reichen von der Umstellung auf ein Langzeitassist (bridge-to-bridge) über die Erwägung einer Herztransplantation (bridge-to-transplant) bis zum totalen Herzersatz. Eine Transplantation ist meist sehr schwer verwirklichtbar, da es oft unmöglich ist in so kurzer Zeit ein geeignetes Spenderorgan zu finden. Nicht selten muss auch die Entscheidung über einen eventuellen Therapieabbruch getroffen werden. (Rastan et al., 2006)

### **1.3 ECMO bei akutem Lungenversagen**

Das akute Lungenversagen (ARDS) zeichnet sich durch einen akuten Beginn, beidseitige Infiltrate im Röntgen-Thorax, einen Wedge-Druck von  $< 18$  mmHg und einem Horowitz-Oxygenierungsindex ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) von  $\leq 200$  mmHg aus. Es wird ein primäres von einem sekundären ARDS unterschieden. Die häufigsten Ursachen für ein ARDS sind Pneumonie, Aspiration, Sepsis und Polytrauma (Lewandowski, 2001).

Neben lungenprotektiver Beatmung (evtl. mit permissiver Hyperkapnie) werden therapeutisch positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), assistierte Spontanatmung (SIMV, synchronized intermittend mandatory ventilation; CPAP, continuous positive airway pressure), Lagerungstherapie, inhalative Vasodilatoren, restriktive Flüssigkeitstherapie, Antibiotikatherapie und Kortisongabe in Stressdosen angewandt (Kopp et al., 2004).

Wenn sich trotz adäquater konservativer Therapie keine Besserung einstellt, bleibt als letzte Therapieoption der Einsatz einer veno-venösen ECMO (auch als ECLA, extracorporeal lung assist, bezeichnet). So kann zu einer schonenden Beatmung übergegangen und die lebensbedrohliche Hypoxie trotzdem behandelt werden. Die Lunge hat damit Zeit zur Erholung und Heilung.

Bei Neugeborenen wird die ECMO meist aufgrund einer Lungenunreife mit Surfactant-Mangel eingesetzt. In einem solchen Fall spricht man von einem NRDS (newborn respiratory distress syndrome).

## **1.4 Andere Kreislaufunterstützungssysteme**

Im folgenden sollen kurz andere Möglichkeiten der mechanischen Unterstützung des Herz-Kreislaufes beschrieben werden, die in der Klinik für Herzchirurgie, Klinikum München-Großhadern eingesetzt werden.

Grundsätzlich werden mechanische Kreislaufunterstützungssysteme gemäß ihrer Flusscharakteristik in pulsatile und nicht pulsatile Systeme eingeteilt. Bei pulsatilen Pumpen kann man eine durch den künstlichen Ventrikel hervorgerufene Druckkurve ableiten; nicht pulsatile Pumpen hingegen erzeugen einen kontinuierlichen Blutfluss.

Außerdem unterscheidet man die Systeme mit Oxygenator (z.B. ECMO) von denen ohne Oxygenator (z.B. VAD) zur alleinigen Unterstützung des insuffizienten Herzen.

Es kann auf drei verschiedenen Weisen implantiert werden: intra-, para- oder extrakorporal.

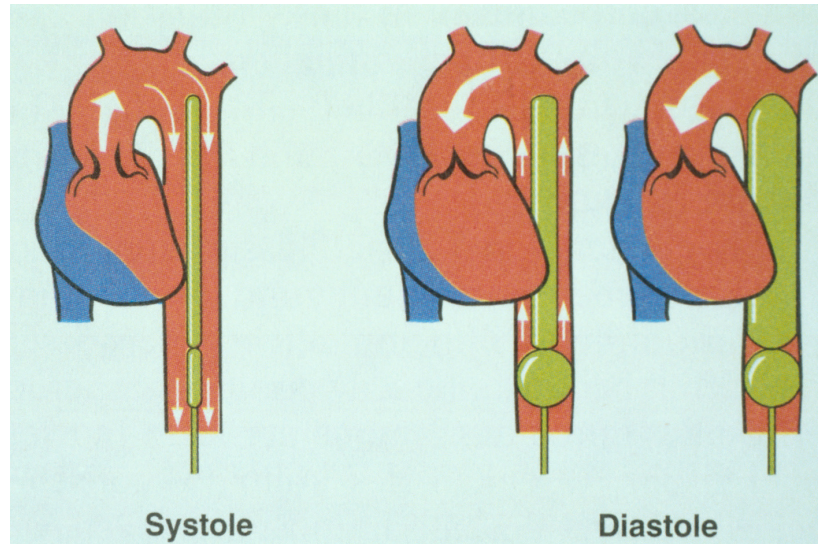
Je nach Art des Herz-Kreislaufversagens unterscheidet man zusätzlich rechtsventrikuläre Assist Devices (RVAD), linksventrikuläre Assist Devices (LVAD), biventrikuläre Assist Devices (BVAD) und den totalen Herzersatz (TAH = Total Artificial Heart).

### **1.4.1 Intraaortale Ballongegenpulsation**

Weltweit ist das am häufigsten gebrauchte System die intraaortale Ballongegenpulsation (IABP). Sie kommt bei ca. 2 % der Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen zum Einsatz (Preuße et al., 1992). Die Komplikationsrate ist als sehr niedrig einzustufen. Außerdem ist die IABP schnell verfügbar und einfach in der Handhabung (Fischer et al., 2006).

Ein in der Aorta descendens liegender Ballonkatheter wird nach exakter EKG-Triggerung rhythmisch während der Diastole aufgeblasen und während der Systole leer gesaugt (Preuße et al., 1992, Fischer et al., 2006). Dadurch kommt es zu einer Steigerung der Koronardurchblutung in der Diastole (diastolische Augmentation), da ein Abströmen des Blutes zwischen der geschlossenen Aortenklappe und dem Ballon verhindert und damit eine intraaortale Druckerhöhung bedingt wird (Preuße et al., 1992). Die bessere Durchblutung des Myokards bedeutet auch eine gesteigerte Inotropie. Die Entblähung des Ballons während der Systole führt zu einer systolischen Entlastung, da der Druck in der Aorta gesenkt wird. Durch diese Reduktion der Nachlast kommt es zu einem erleichterten Auswurf des linken Ventrikels (Fischer et al., 2006).

Sekundär führt es zur Steigerung des Herz-Zeit-Volumens und damit zu einer verbesserten Organperfusion und zu einer Senkung der Herzfrequenz, des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes sowie des systemischen Gefäßwiderstandes.



**Abbildung 1: Funktionsweise einer IABP**

Die IABP kann bei allen Patienten zur Anwendung kommen, bei denen eine akute Herzinsuffizienz oder eine Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz auftritt.

#### **1.4.2 Berlin-Heart-Excor**

Bei dem 1992 durch das Institut Berlin Heart entwickelten System Excor® handelt es sich um ein pulsationelles, parakorporales Herzunterstützungssystem. Durch die vielen verschiedenen verfügbaren Größen kann es in allen Gewichtsklassen eingesetzt werden. Insbesondere bei der Behandlung von Neugeborenen und Kindern hat Excor® einen hohen Stellenwert. Das System kann als RVAD, LVAD oder BVAD eingesetzt werden.

Es besteht aus einer pneumatisch angetriebenen Pumpe, zwei bzw. vier Silikonkanülen und einem Antriebssystem.

Die Pumpe aus Polyurethan wird durch Membranen in eine Luft- und eine heparinbeschichtete Blutkammer geteilt. In den Einlassstutzen befinden sich Polyurethan-Klappen, die einen gerichteten Blutstrom gewährleisten. Die Kanülen werden je nach Anwendung im linken und/oder rechten Vorhof und entsprechend in der Aorta ascendens und/oder der Arteria pulmonalis platziert. In der Regel erfolgt die Implantation unter kardioplegischem Herzstillstand. Das Antriebssystem gibt es sowohl in stationärer als auch in mobiler Form. ([www.berlinheart.de](http://www.berlinheart.de))

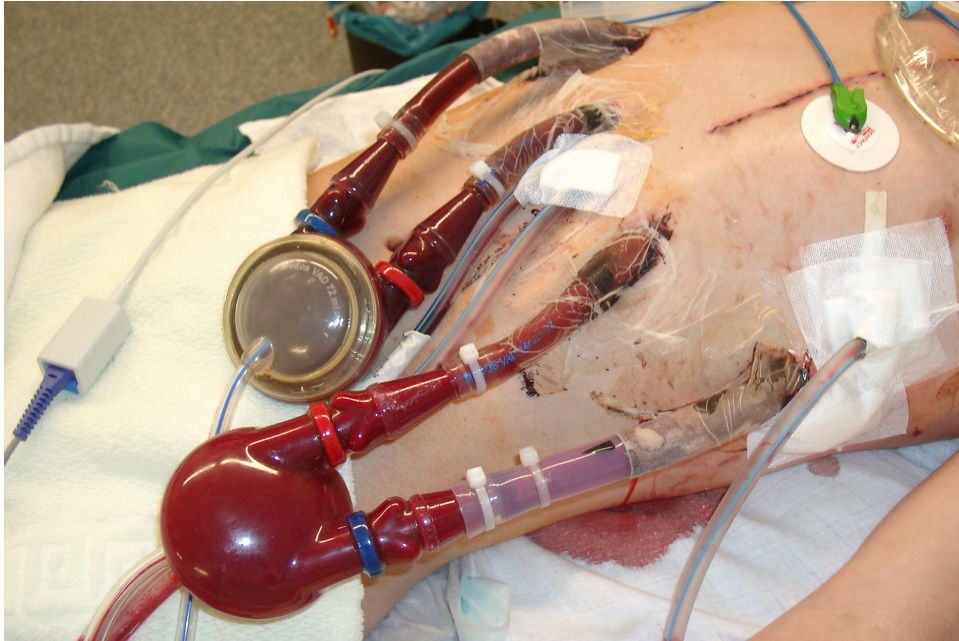


**Abbildung 2: Berlin Heart Excor (Quelle: [www.berlinheart.de](http://www.berlinheart.de))**

Das Excor® System stellt eine gute Möglichkeit dar, Patienten bis zu einer geplanten Herztransplantation zu unterstützen. Durch die notwendige Antikoagulation, die induzierte Hämolyse und die große Steuerkonsole ist es aber zeitlich auf einige Monate bis ca. ein Jahr begrenzt.

#### **1.4.3 Medos VAD-System**

Das Medos® VAD-System ist ein parakorporales, pulsatile, pneumatisch betriebenes Unterstützungssystem, das als RVAD, LVAD oder BVAD eingesetzt werden kann. Seine Funktionsweise ist der des Berlin-Heart Excor® sehr ähnlich.



**Abbildung 3: Medos BVAD bei einem Kind**

Durch die kleineren Kanülen wird ein geringeres Herzzeitvolumen gefördert. Das Medos® VAD-System kommt daher großteils bei pädiatrischen Fällen zum Einsatz. Hierbei können sehr gute Ergebnisse erzielt werden (Kaczmarek et al., 2005).

#### **1.4.4 Novacor LVAS**

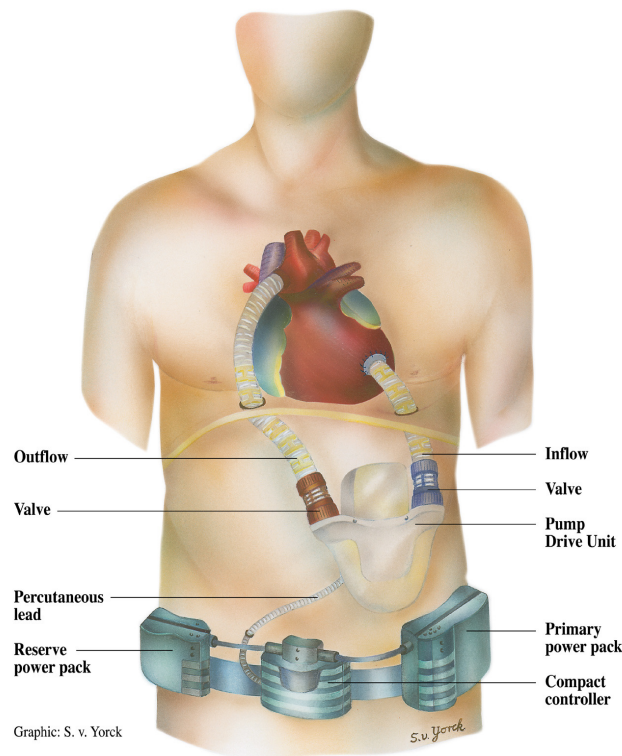
Das Novacor LVAS System der Firma World Heart ist ein pulsatile intrakorporales rein linksventrikuläres Assist Device. Meist wird es als Überbrückung bis zur Herztransplantation bei lebensbedrohlicher linksventrikulärer Herzinsuffizienz eingesetzt. Neuerdings wird es auch als Destination Therapy verwendet.

Das Novacor System wurde schon bei über 1700 Patienten weltweit implantiert, somit wurden viele Erfahrungen mit diesem System gesammelt.

Das System besteht aus einer elektrisch betriebenen Pumpe und einer extrakorporal gelegenen Steuereinheit.

Die Pumpe wird aufgrund ihres geringen Widerstandes über Gefäßprothesen passiv mit Blut aus dem linken Ventrikel gefüllt und pumpt dieses in die Aorta ascendens. So kann das geschädigte Herz trotz der Unterstützung noch eigene Pumpleistung aufbringen, wenn dies möglich ist. Die Pumpe wird in die vordere Bauchwand implantiert. Durch biologische Klappen im Ein- und Ausfluss kann ein unidirektionaler Fluss gewährleistet werden. Eine automatische Anpassung des Schlagvolumens und der Herzfrequenz erfolgt je nach Anforderungen des Patienten ähnlich dem physiologischen Frank-Starling-Mechanismus (fill-rate-trigger).

Über ein perkutanes Verbindungskabel wird die Pumpe mit der extrakorporal gelegenen Steuereinheit verbunden. Diese sorgt sowohl für die Energieversorgung als auch für eine genaue Datenerfassung. Die Versorgung kann sowohl über Netzbetrieb als auch über spezielle Batterien erfolgen. Der Patient hat die Möglichkeit, die Einheit am Gürtel oder in der Tasche zu tragen und ist somit mobil.



**Abbildung 4: Novacor LVAS System**

Durch den speziellen Aufbau des Novacor Systems ist eine schnellere Mobilisation und Rehabilitation des Patienten möglich. In der Regel können die Patienten am ca. 70. Tag bis zur Transplantation nach Hause entlassen werden. Die Unterstützungszeit kann bis zu sechs Jahre betragen; meist sind es ein bis zwei Jahre.

Bei Kindern kann das System aufgrund der Größe nicht zur Anwendung kommen.

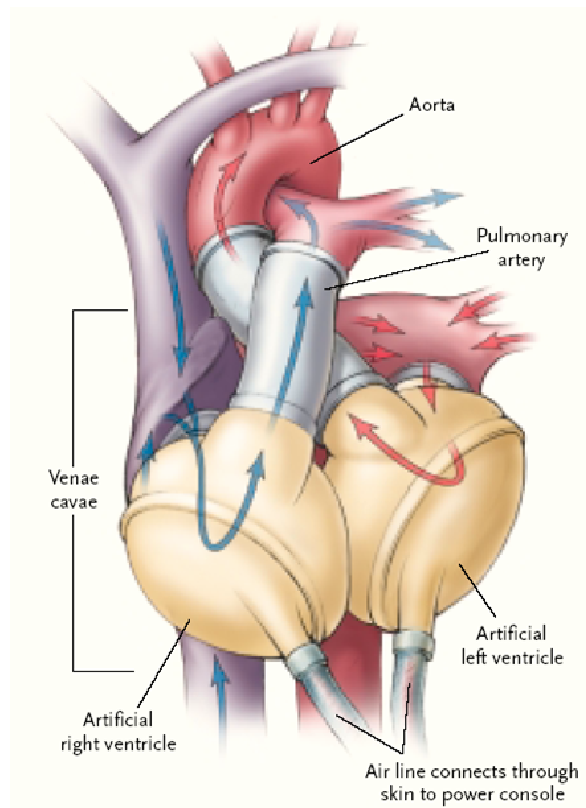
Eine neue Generation des Systems, das Novacor II, ist noch in der Entwicklungsphase. Es stellt ein noch kleineres Assist Device dar, das sowohl als RVAD als auch als LVAD implantiert werden kann. ([www.worldheart.com](http://www.worldheart.com))

### **1.4.5 Total Artificial Heart**

Bei dem Total Artificial Heart (TAH) handelt es sich um ein Kunstherz, das orthotop anstelle des nativen Herz implantiert wird. Im Vergleich zu den linksventrikulären



Unterstützungssystemen ist das TAH bei biventrikulärem Herzversagen, bei akutem Herzversagen aufgrund eines massiven Herzinfarkts mit Unmöglichkeit der Implantation der Einflusskanüle sowie bei Herzinsuffizienz mit intrakardialen Thromben indiziert (Klotz et al., 2006). Das CardioWest (Fa. SynCardia, Tucson, AZ, USA) ist derzeit das am weitesten verbreitete System. Es wurde bei über 250 Patienten eingesetzt. Von diesen überlebten ca. 79 % bis zur Herztransplantation (Copeland et al., 2003).



**Abbildung 5: CardioWest (Quelle: [www.syncardia.com](http://www.syncardia.com))**

Es handelt sich um einen pulsatile, biventrikuläre Pumpe. Sie wird pneumatisch betrieben, wobei Luft und Blut durch eine vierschichtige Polyurethanwand getrennt sind. Die immense Antriebskonsole liegt extrakorporal und bedeutet eine erhebliche Einschränkung für den Patienten. Neuerdings wird sie durch eine tragbare Berlin-Heart-Konsole ersetzt.

In der herzchirurgischen Klinik in München-Großhadern soll das System in naher Zukunft zum Einsatz kommen.

## 1.5 Fragestellung

Durch verbesserte konservative und medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten von kardiologischer Seite ist in der Herzchirurgie ein zunehmend älteres Patientenkollektiv

anzutreffen. Durch die heute häufig eingesetzte PTCA (perkutane transluminale coronare Angioplastie) steht ein semi-invasives Verfahren zur Verfügung, durch das früher unumgängliche Bypass-Operationen verhindert oder aber weiter hinaus gezögert werden können.

Mit dem zunehmenden Alter der zu operierenden Patienten steht vermehrt das Problem der Morbidität und Multimorbidität im Vordergrund. Patienten mit mehreren vorbestehenden Risikofaktoren und Erkrankungen anderer Organsysteme wie Lunge, Niere oder Leber können die pathophysiologischen Veränderungen durch eine Operation des Herzen in Kardioplegie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine nicht ohne Weiteres kompensieren. Das Risiko eines postoperativen Pumpversagens und damit Notwendigkeit einer ECMO-Unterstützung ist erhöht.

In dieser retrospektiven Studie wird das klinische Ergebnis der Patienten in Bezug auf Alter, Gewicht, vorbestehende Risikofaktoren (Diabetes, Hypertonus, Hypercholesterinämie...), Operationsart und Entwicklung bestimmter Laborparameter (Kreatinin, Bilirubin...) untersucht. Es soll eine Aussage darüber getroffen werden, welche Faktoren den größten prädiktiven Wert für das Überleben der Patienten haben.

## **2. MATERIAL UND METHODEN**

### **2.1 Patienten**

Von Januar 1997 bis Juli 2006 wurden in der Herzchirurgischen Klinik der Universität München (Großhadern) insgesamt 15.662 Patienten unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine operiert. Aufgrund eines postoperativen Low Cardiac Output war es bei 108 Patienten (Alter im Mittel  $33,75 \pm 27,0$  Jahre) notwendig, eine ECMO zur Herzkreislaufunterstützung zu implantieren (entsprechend 0,7 %). Hierbei handelte es sich stets um Notfallindikationen.

In einer retrospektiven Studie wurde bei diesem Patientenkollektiv eine Überlebensanalyse durchgeführt.

Es handelte sich um 35 Kinder zwischen 0 und 14 Jahren (Alter im Mittel  $1,28 \pm 2,7$  Jahre) und 73 Erwachsene (Alter im Mittel  $49,31 \pm 18,0$  Jahre). Der Geschlechteranteil der Frauen bzw. Mädchen lag bei 36,1 % (Alter im Mittel  $26,73 \pm 26,7$  Jahre) gegenüber 63,9 % Männer bzw. Jungen (Alter im Mittel  $37,71 \pm 26,6$  Jahre).

Bei 36 der erwachsenen Patienten wurde zusätzlich zur ECMO eine intraaortale Ballongegenpulsation (IABP) eingesetzt.

### **2.2 Parameter**

#### **2.2.1 Demografische Daten**

Als Grundlage der Studie wurden folgende Daten bei allen Patienten erhoben: Alter; Geschlecht; Bypass- und Abklemmzeit während der Operation; Anzahl der Tage an der ECMO; vorbestehende Risikofaktoren (Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Hyperlipidämie, Nikotinabusus). Von diesen Faktoren wird angenommen, dass sie eine prädiktive Aussage über das Überleben eines Patienten erlauben.

#### **2.2.2 Labor**

Zusätzlich wurden einige Laborparameter im Verlauf gesammelt; Kreatinin im Serum (prä-OP, 24 Stunden post-OP und 72 Stunden post-OP), Bilirubin (prä-OP, 24 Stunden post-OP und 72 Stunden post-OP), CK (Creatinkinase) (nach 24 und nach 72 Stunden), Thrombozytenzahl (nach 24 und nach 72 Stunden), GOT/AST (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase/Aspartat-Aminotransferase) (nach 24 und nach 72 Stunden), Hämoglobinwert

(nach 24 und nach 72 Stunden). Anhand dieser Laborparameter lässt sich ein fortschreitendes Multiorganversagen feststellen.

### **2.3 Gruppeneinteilung**

Das Patientenkollektiv wurde nach Kindern (0 bis einschließlich 14 Jahre) und Erwachsenen (über 14 Jahre) getrennt ausgewertet.

Die Gruppe der Kinder wurde wie folgt in Untergruppen geteilt:

- Gruppe 1: ECMO nach Korrektur einer TGA (Transposition der großen Arterien) (n = 9)
- Gruppe 2: ECMO nach Korrektur einer Fallot'schen Tetralogie (n = 5)
- Gruppe 3: ECMO nach Norwood I Operation bei hypoplastischem Linksherzsyndrom (n = 5)
- Gruppe 4: alleinige ECMO-Implantation in einer Notfallsituation (n = 9)
- Gruppe 5: sonstige Indikationen (n = 7)

In Gruppe 4 (alleinige ECMO-Implantation in einer Notfallsituation) der Kinder wurde die ECMO bei sechs Kindern mit dilatativer Kardiomyopathie (zwei davon konnten im späteren Verlauf transplantiert werden), bei einem Kind mit Herzstillstand aufgrund eines Sick-Sinus-Syndroms, bei einem Kind mit einer akuten Abstoßungsreaktion des sieben Jahre zuvor transplantierten Herzens und bei einem Neugeborenen mit Mekoniumaspiration eingesetzt.

Gruppe 5 (sonstige Indikationen) beinhaltet die Korrektur eines Truncus arteriosus (n = 2), Verschluss eines schweren Septumdefektes (n = 1), Aortenbogensersatz bei Aortenisthmusstenose (n = 2), Aortenklappenrekonstruktion bei Aortenstenose (n = 1) und Transposition der Koronararterien bei Koronaranomalie (n = 1).

Die Gruppe der Erwachsenen wurde wie folgt in Untergruppen geteilt:

- Gruppe 1: ECMO nach Herztransplantation (n = 21)
- Gruppe 2: ECMO nach Bypass- und/oder Klappen-Operation (n = 33)
- Gruppe 3: alleinige ECMO-Implantation in einer Notfallsituation (n = 13)
- Gruppe 4: sonstige Indikationen (n = 6)

In Gruppe 2 (ECMO nach Bypass- und/oder Klappen-Operation) wurden vierzehn Patienten nach isolierter Bypass-Operation, sechs Patienten nach Bypass-Operation in Kombination mit einer Klappenoperation, sechs Patienten nach Mitralklappenoperation, sechs Patienten nach anderer Klappenoperation und ein Patient nach einer Doppelklappenoperation vereinigt.

In Gruppe 3 (alleinige ECMO-Implantation) reichten die Indikationen von Dekompensation bei dilatativer Kardiomyopathie (n = 6) oder restriktiver Kardiomyopathie (n = 1), akutem Myokardinfarkt (n = 2), Komplikation eines Schrittmachers (n = 1), Lungenfibrose mit HOCM (Hypertroph Obstruktive Kardiomyopathie) (n = 1) bis zu infektiöser Myokarditis (n = 2).

In Gruppe 4 (sonstige Indikationen) wurden Patienten mit Aortenersatz aufgrund eines Aneurysmas (n = 2) bzw. einer Dissektion (n = 1), offener kardialer Reanimation nach Myokardinfarkt (n = 2, einmal mit Naht einer Ruptur des linken Ventrikels) und Embolektomie bei Lungenembolie (n = 1) zusammengefasst.

## **2.4 Indikationen**

Eine Indikation zur ECMO besteht grundsätzlich immer dann, wenn die Überlebenschance des Patienten ohne Einsatz dieser Therapie unter 50 % beträgt (Smedira et al., 2001).

Definiert wird dieser Zustand als therapieresistente akute Herzinsuffizienz trotz prolongierter maximaler inotroper i.v.-Therapie bei einem Herzindex  $< 2,0 \text{ l/min/m}^2$  und einer maximalen Sauerstoffaufnahme ( $\text{VO}_2 \text{ max}$ ) von  $< 12 \text{ ml/min/kg}$  trotz adäquater Füllungsdrucke und/oder Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation.

Weitere hämodynamische Parameter bei einem klinischen Low Cardiac Output sind ein systolischer Blutdruck von  $< 80 \text{ mmHg}$ , ein ZVD von  $> 16 - 20 \text{ mmHg}$ , ein PCWP (pulmocapillary wedge pressure) von  $> 20 - 25 \text{ mmHg}$ , eine  $\text{SvO}_2$  von  $< 50 \%$  und eine Oligurie von  $< 20 \text{ ml/h}$ .

Trotz dieser Richtlinien wird im Einzelfall immer der klinische Zustand, Alter und Prognose des Patienten mit in die Entscheidung einfließen.

## 2.5 Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen für den Einsatz einer ECMO gelten Krankheiten, die ein erhöhtes Blutungsrisiko (z.B. Gerinnungsstörungen, Ulkusleiden) oder ein erhöhtes zerebrales, peripheres oder intestinales Ischämierisiko (z.B. Karotisstenose, schwere AVK) verursachen können. Besteht eine Kontraindikation zur Antikoagulation kann die ECMO nicht angewandt werden.

Auch das Krankheitsbild einer Sepsis zählt zu den Kontraindikationen, Endokarditis oder Myokarditis jedoch nicht. (Schmid, 2002)

## 2.6 Aufbau des Systems

Das System der extrakorporalen Membranoxygenation ist ein nicht-pulsatiles Assist Device. In dieser Studie wurde das Bio-Medicus® Perfusionssystem der Firma Medtronic® (Minnesota, USA) verwendet. Es besteht aus Heparin beschichteten Schlauchsystemen (Carmeda®, Vasby, Schweden), einer Zentrifugalpumpe (Bio-Pump®, Medtronic®, Minnesota, USA, 50 cm<sup>3</sup> Pumpenkopf für einen Fluss der ECMO <1.5 l/min, 80 cm<sup>3</sup> Pumpenkopf bei der Notwendigkeit eines Flusses >1.5 l/min), einem Hohlfaser-Oxygenator (Hilite 7000 LT oder 2400 LT, Medos®, Stolberg, Deutschland) mit integriertem Wärmeaustauscher und einem Monitor (Bio-Console®560, Medtronic®, Minnesota, USA), der Sauerstoffsättigung und Hämatokrit anzeigt.

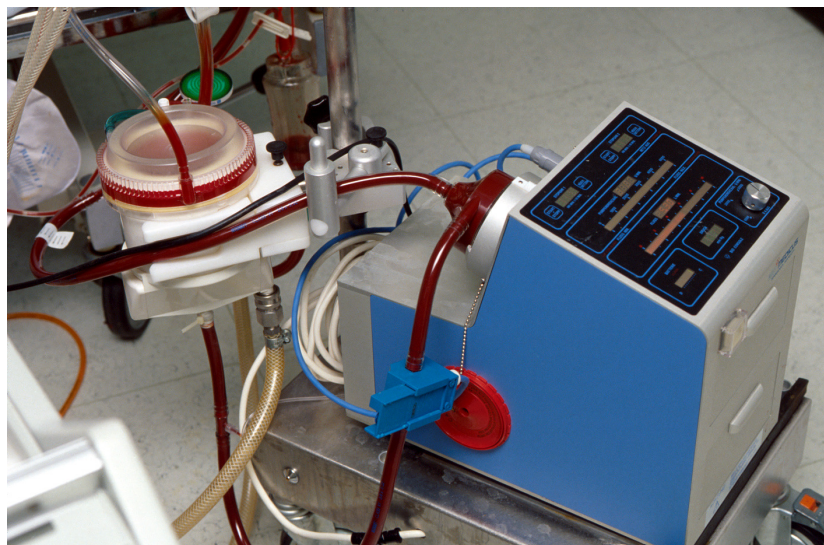


Abbildung 6: Aufbau der ECMO

### 2.6.1 Pumpe

Bei der Bio-Pump® (Medtronic®, Minnesota, USA) handelt es sich um eine Zentrifugalpumpe, die nach dem Viskositäts-Kreiselpinzip ohne Impeller mit zentrifugaler Strömungsrichtung arbeitet. Rotierende glatte Koni erzeugen Druckaufbau und Förderung in Abhängigkeit von Adhäsion und Viskosität. Die notwendige Druck- und Geschwindigkeitsenergie wird dem Blut durch die allmähliche Durchflussbeschleunigung zum Pumpenauslass zugeführt.



Abbildung 7: Bio Pump (Quelle: [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com))

Die Zentrifugalblutpumpe Bio-Pump besteht aus widerstandsfähigen, thromboresistenten und biokompatiblen Acrylteilen, die auf Präzisionslagern befestigt sind und die Betriebssicherheit der Pumpe gewährleisten. Eine blutschonende Förderung wird durch den nicht-okklusiven Pumpvorgang hervorgerufen. So werden mögliche Traumata während der extrakorporalen Zirkulation minimiert und der Umgang mit dem Blut erleichtert.

Die Zentrifugalblutpumpe Bio-Pump muss an die Bio-Console®560 angeschlossen werden. Die Bio-Console® ist die Hardware-Komponente des extrakorporalen Blutpumpensystems Bio-Medicus® von Medtronic®, die als Antriebsteil notwendig ist. Sie verfügt über eine Magnetkupplung und eine Sicherheitssperre.

Der Fluss, der durch die Pumpe erzielt wird, ist abhängig von der Drehzahl. Bei maximal 5000 Umdrehungen pro Minute beträgt er ca. 10 Liter.

Bei Erwachsenen wird das System mit ca. 1000 ml kristalloider Flüssigkeit geprimt. Bei Kindern ist das Priming vom Körpergewicht abhängig. Um Hämoglobinabfälle zu vermeiden wird mit Erythrozytenkonzentraten und 5 %igem Albumin geprimt um einen Hämatokrit von 35 % zu erreichen. Bis ca. 6 kg wird 200 ml Erythrozytenkonzentrat mit ca. 150 ml

kristalloider Flüssigkeit gemischt; bis ca. 12 kg wird ein Volumen von insgesamt 400 ml angestrebt, wobei etwa 150 – 200 ml Erythrozytenkonzentrat verwendet werden. Bei Kindern über 12 kg kann ein Priming ohne Zugabe von Blut versucht werden. So kommt es bei Kindern, bei denen Blut zugegeben wird, kaum zu Hb-Abfällen, bei Erwachsenen im Gegensatz zu einer Reduktion des Hb um ein bis zwei Punkte. Da es sich um einen geschlossenen Kreislauf handelt, ist bei Inbetriebnahme die Entlüftung des Systems von entscheidender Bedeutung, um Komplikationen aufgrund von Luftblasen zu vermeiden.

Das gesamte System ist mit der Carmeda® Oberfläche (Carmeda® BioActive Surface) beschichtet, die nach dem Prinzip des End-point attachment funktioniert. Nach diesem Prinzip werden die Heparinmoleküle kovalent an die Oberfläche gebunden, wobei sich der antikoagulativ wirksame Teil frei im Lumen befindet. Hierdurch wird die Bioaktivität des Heparins nicht eingeschränkt, ist aber trotzdem in der Oberfläche verankert und kann nicht ausgewaschen werden. (siehe Abbildung 8)

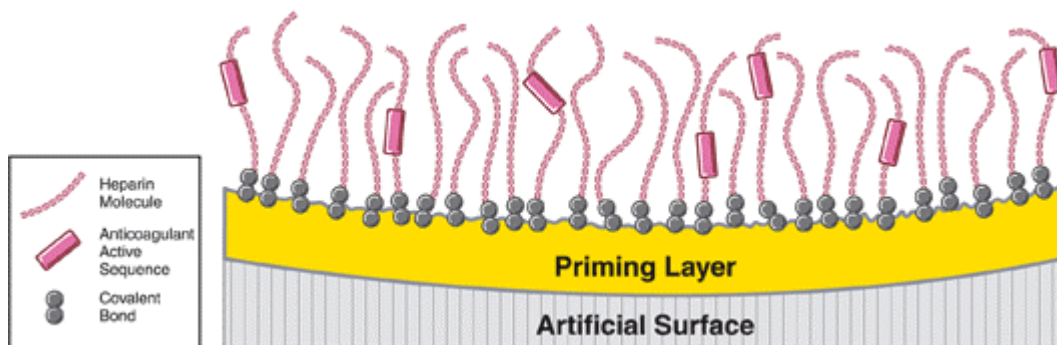
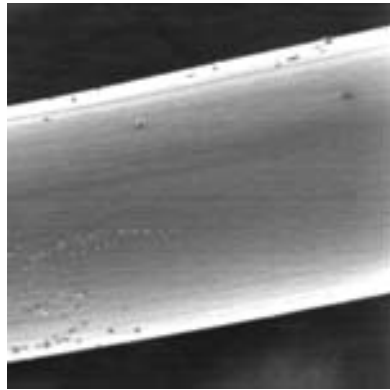


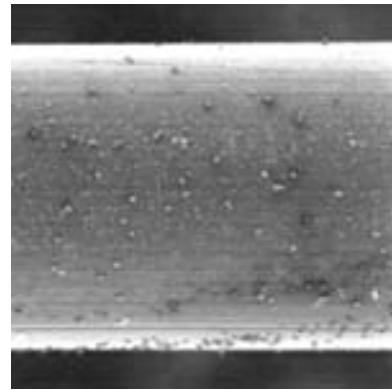
Abbildung 8: Carmeda BioActive Surface (Quelle: [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com))

Durch diese spezielle Art der biologischen Beschichtung kommt es zur Thrombinaktivierung bei erhaltener Thrombozytenfunktion, verminderter Immunantwort auf die EKZ mit verminderter Komplementaktivierung und letztendlich zu einer Kosteneinsparung bei verbessertem klinischen Outcome (Tayama et al., 2000). (siehe Abbildung 9)





**Carmeda beschichtet**



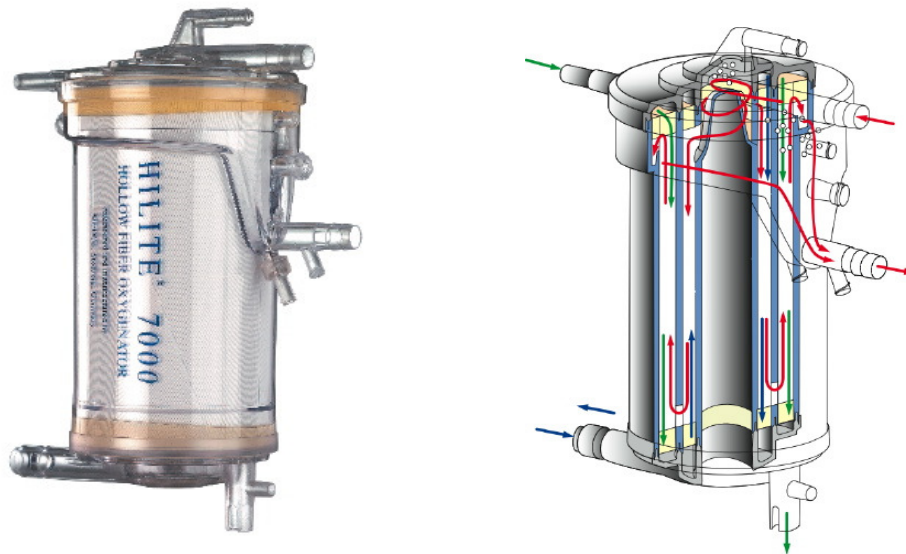
**Unbeschichtet**

**Abbildung 9: Elektronenmikroskopische Aufnahmen nach einer Stunde Zirkulation von heparinisiertem Humanblut in einem geschlossenen System (Quelle: [www.medtronic.com](http://www.medtronic.com))**

Einzig die Kanülen sind nicht immer beschichtet, da es meist zu einem direkten Umstieg von der herkömmlichen Herz-Lungen-Maschine auf die ECMO kommt. Die Kanülierung wird hierbei belassen um keine weiteren Traumata zu setzen und Zeit zu sparen. Ein Nachteil hat sich für die Patienten bisher nicht ergeben.

### **2.6.2 Oxygenator**

Im Folgenden wird nur der HILITE® 7000 LT Oxygenator der Firma Medos® (Stolberg, Deutschland) beschrieben. Dieser wurde für die ECMO bei Erwachsenen eingesetzt. Für Kinder wurde das Modell HILITE® 2400 LT verwendet. Es funktioniert entsprechend, ermöglicht aber einen maximalen Blutfluss von 2400 ml im Gegensatz zu 7000 ml des HILITE® 7000 LT.



**Abbildung 10: Hilite 7000 Oxygenator mit integriertem Wärmeaustauscher (Quelle: [www.medos-ag.com](http://www.medos-ag.com))**

Der HILITE® 7000 LT stellt einen Hohlfaser Diffusionsmembranoxygenator mit integriertem Wärmeaustauscher dar. So wird durch ein Gerät sowohl der Blutgasaustausch als auch die Temperaturregulierung des arteriellen Blutes ermöglicht.

Die HILITE® 7000 LT Oxygenatoren sind mit der Medos-Beschichtung Rheoparin® ausgestattet. Es entsteht ein heparinisierter Fließweg im Oxygenator mit ca. 370 IU Heparin. Durch diese Beschichtung kommt es zu einer verbesserten Blutkompatibilität nichtbiologischer Oberflächen im extrakorporalen Kreislauf.

Der Oxygenationsteil des HILITE® 7000 LT besteht aus plasmadichten Hohlfasermembranen, durch deren inneres Lumen der Gasfluss stattfindet. Die Hohlfasern werden von außen von angesaugtem Blut umströmt. So kann in einem Schritt Sauerstoff ins venöse Blut diffundieren und Kohlenstoffdioxid aus dem Blut entfernt werden. Die effektive Gasaustauschfläche beträgt  $1,9 \text{ m}^2$ .

Der Wärmeaustauscherteil des HILITE® 7000 LT besteht hingegen aus nichtporösen Hohlfasermembranen. Das um die Faser strömende Blut kann durch das Wasser, das zur Temperaturregulierung durch das Innenlumen der nicht porösen Hohlfaser fließt, temperiert werden. Die effektive Wärmeaustauschfläche des HILITE® 7000 LT beträgt  $0,45 \text{ m}^2$ .

Bei dem HILITE® 7000 LT handelt es sich um einen Einmalartikel, der für die Anwendung von 24 Stunden zugelassen ist. Er muss demnach in regelmäßigen Abständen ausgetauscht werden.

Aus Sicherheits- und Praktikabilitätsgründen werden immer zwei Oxygenatoren parallel eingesetzt. Ein Oxygenator arbeitet permanent, der andere ist als Reserve anzusehen, falls ein Austausch durchgeführt werden muss. So wird eine durchgehende Oxygenierung auch während eines eventuellen Zwischenfalls gewährleistet.

## **2.7 Operative Aspekte**

Je nach Indikation für eine ECMO-Implantation hat der behandelnde Herzchirurg verschiedene Alternativen des veno-arteriellen Gefäßzuganges.

Kommt es intra- bzw. perioperativ zur Notwendigkeit einer ECMO-Therapie, da kein Weaning von der Herz-Lungen-Maschine möglich ist, werden die Kanülen meist an ihrem Platz belassen und die ECMO direkt über diese Kanülen angeschlossen. Sie liegen im rechten Vorhof und in der Aorta ascendens. Durch dieses Verfahren wird eine weitere Traumatisierung durch neue Kanülierung vermieden. Die Kanülen können hier auch größer gewählt werden als bei anderen Zugangsmöglichkeiten. Dies ermöglicht eine höhere Blutflussrate. (Doll et al., 2004, Duncan et al., 1999) Durch die Aszendenskanülierung wird der antegrade Aortenfluss, weg von der Aortenklappe, aufrechterhalten. So kann speziell in der Weaning-Phase eine zerebrale Hypoxie vermieden werden. (Rastan et al., 2006) Zu beachten ist allerdings, dass durch diese Art der Kanülierung besonders hohe Drucke im Aortenbogen erzeugt werden. So kann es zu einer Überperfusion des Kopfes und der oberen Extremität und einer Unterperfusion des restlichen Körpers kommen. Das kann zerebrale Blutungen und ein Hirnödem auf der einen Seite und ein Multiorganversagen durch periphere Minderperfusion auf der anderen Seite verursachen. (Münch et al., 2006)

Der Thorax wird offen gelassen und die Haut mit einer Weichteilmembran verschlossen. Es besteht auch die Möglichkeit eines Thoraxverschlusses mit seitlicher Ausleitung der Kanülen.

Unter verschiedenen Umständen wird auch über die Leistengefäße kanüliert. Am Ende der Operation kann ein primärer Sternumverschluss durchgeführt werden und der postoperative Blutverlust reduziert werden. (Rastan et al., 2006) Als nachteilig sind allerdings die in 25 % der Fälle auftretenden Extremitätenkomplikationen zu betrachten (Doll et al., 2004, Duncan et al., 1999). Im Klinikum München-Großhadern wird die femorale Kanülierung nur bei reanimationspflichtigen Patienten in einer Notfallsituation, aufgetreten außerhalb des Operationssaales, eingesetzt.

Grundsätzlich ist eine Kanülierung in Seldinger-Technik möglich. Diese ist allerdings mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen wie Beinischämie oder thrombembolischen Ereignissen verbunden (Rastan et al., 2006). Sie kommt daher nur sehr selten zur Anwendung; eine operative Freilegung der Femoralgefäße wird vorgezogen. Zusätzlich kann eine Kanülierung der Arteria femoralis superficialis zur Gewährleistung einer adäquater Beinperfusion durchgeführt werden (Duncan et al., 1999).



**Abbildung 11: ECMO bei einem Kind**

Durch den, bei Erwachsenen häufigen, Einsatz einer IABP wird dem Fluss eine pulsatile Komponente hinzugefügt. Es kommt zur Steigerung der Koronardurchblutung und Nachlastreduktion. Vasokonstriktiv wirkende Katecholamine werden zur Vermeidung einer Ventrikeldilatation oder Herzstillstand verabreicht. Laut Doll et al. und Smedira et al. hat der zusätzliche Einsatz der IABP unabhängig von der ECMO einen positiven Einfluss auf das Überleben der Patienten.

## **2.8 Management**

### **2.8.1 Tägliche Untersuchungen (Monitoring)**

Die mindestens zweimal täglich durchgeführte ausführliche körperliche Untersuchung ist von besonderer Bedeutung. Hierbei wird vor allem auf Extremitäten, Lunge, Abdomen und neurologische Befunde geachtet. Die Extremitäten werden auf Ischämie- und Emboliezeichen untersucht (Kapillardurchblutung, Rekapillarierungszeit, Hautfarbe und –temperatur). Bei

der Palpation und Auskultation der Lunge ist insbesondere auf Zeichen eines Ergusses oder einer Pneumonie zu achten. Das Abdomen wird gewissenhaft auskultiert und palpiert um Ischämien, Blutungen und Embolien auszuschließen. Neurologisch werden der Bewusstseinszustand, der Reflexstatus und die Hirnnervenfunktionen untersucht um frühzeitig Veränderungen aufgrund einer Blutung, Ischämie oder eines Infarktes zu erkennen.

Täglich wird ein Röntgenbild des Thorax veranlasst um die Kanülenlage zu prüfen und mögliche pathologische Veränderungen (Pleuraerguss, Pneumonie, Mediastinalverlagerung) zu erkennen.

Zusätzlich wird alle 24 h eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Mit ihrer Hilfe kann die Herzfunktion überprüft werden sowie intrakardiale Thromben oder ein Perikarderguss erkannt werden.

Eine Computertomographie wird nur bei entsprechender Indikation angeordnet.

Zu jedem Schichtwechsel des Pflegepersonals (dreimal täglich) wird das ECMO-System überprüft. Hierbei wird vor allem auf thrombogenes Material im Kreislauf (v.a. Pumpenkopf), Kontaktstörungen, Defekte im Schlauchsystem, Lecks im Oxygenator und die Kanülenposition geachtet. Pumpenfluss und Kanülendruck können vom Monitor abgelesen werden.

Selbst bei klinischer Stabilität des Patienten sind regelmäßige serologische Untersuchungen unerlässlich. Sie ermöglichen es, Organschäden frühzeitig zu erkennen sowie Hämolyse und Gerinnungsstatus im Verlauf zu beurteilen. Auf der herzchirurgischen Intensivstation im Klinikum München-Großhadern werden alle zwei Stunden ACT (activated clotting time) und Blutgase bestimmt. Ein Blutbild und der Gerinnungsstatus (Quick, PTT) wird alle 12 Stunden erstellt.

Des weiteren werden Leber- und Nierenwerte, Eiweiß, Fibrinogen und Hämolyseparameter (freies Hb, Bilirubin, LDH) mindestens einmal pro Tag abgenommen.

Nach Indikationsstellung wird eine erweiterte Laboruntersuchung vorgenommen.

Durch das Pflegepersonal wird alle zwei Stunden die Körpertemperatur gemessen, alle 3 – 6 Stunden die geförderte Flüssigkeit in den Drainagen und alle 12 Stunden die Urinausscheidung dokumentiert.

Bei Auftreten einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz wird eine Hämofiltration als kontinuierliche Nierenersatztherapie etabliert.

### **2.8.2 Antikoagulation**

Blutungen während der Dauer einer ECMO sind als eine der häufigsten Komplikationen anzusehen. Eine wichtige Aufgabe ist daher einerseits das Blutungsrisiko so gering wie möglich zu halten und andererseits das Auftreten von thrombembolischen Ereignissen zu vermeiden.

Durch das komplett heparinisierte System ist nur eine geringe kontinuierliche Gabe von Heparin notwendig. Um Blutungen zu vermeiden wird die ACT auf ca. 160 – 200 s und die PTT (partielle Thromboplastinzeit) auf 60 – 80 s eingestellt.

Falls notwendig werden Blutprodukte appliziert. Ziel ist es eine Thrombozytenzahl von über  $100 - 150 \times 10^9/l$ , Fibrinogen von über 2,0 g/l und eine Prothrombinzeit (Quick) von über 14 s aufrecht zu erhalten. Erythrozytenkonzentrate werden ab einem Hb-Wert von unter 8 – 9 g/dl verabreicht.

### **2.8.3 Weitere Medikation**

Die Patienten werden nur bei Notwendigkeit mit Propofol und Fentanyl sediert. Sobald es die Situation erlaubt wird von der Sedierung abgesehen oder auf eine leichte Analgosedierung mit Benzodiazepinen und Opioiden umgestellt.

Eine i.v.-Antibiose mit einem Cephalosporin erhalten alle Patienten perioperativ. Nur bei Anzeichen eines septischen Geschehens wird diese über mehrere Tage fortgesetzt.

Weitere Medikamente werden nicht standardmäßig eingesetzt, sondern je nach Indikation verabreicht.

### **2.8.4 Hämodynamisches Management**

Im Verlauf wird eine möglichst geringe Dosis an inotrop wirksamen Medikamenten angestrebt um den myokardialen Sauerstoffverbrauch so gering wie möglich zu halten und die Erholung des Myokards somit zu unterstützen. Angestrebt wird ein arterieller Mitteldruck von ca. 70 – 80 mmHg. Um eine adäquate Kreislaufunterstützung zu erhalten muss ein Blutfluss von mindest  $2,0 - 2,5 \text{ l/min/m}^2$  und eine gemischt-venöse Sauerstoffsättigung von mehr als 70 % gewährleistet sein.

### **2.8.5 Beatmung**

Die Beatmung wird weiterhin aufrecht erhalten um Atelektasen zu vermeiden und eine ausreichende Sättigung des pulmonalvenösen Blutes zu gewährleisten. Auch unter ECMO-Therapie werden die Koronarien durch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion perfundiert (Kinsella et al., 1992). Eine ausreichende Oxygenierung des am künstlichen Kreislauf vorbei, in die Lunge fließenden Blutes ist daher essenziell, um eine ausreichende koronararterielle Sauerstoffsättigung zu erreichen (Rastan et al., 2006). Diese wiederum ist Voraussetzung für die Erholung des Myokards. Ist dies nicht erreichbar kann ein zusätzliches linksventrikuläres Venting den linken Ventrikel noch weiter entlasten. Allerdings kann durch Bildung von Thromben vor der sich kaum bewegenden Aortenklappe eine schwere Komplikation entstehen (Rastan et al., 2006). Linksventrikuläres Venting oder atriale Septumstomie kommt im Klinikum München-Großhadern nicht zum Einsatz.

Im Rahmen eines kardiogenen Schocks kann es zu einem konsekutiven Lungenödem kommen.

Richtlinien für die Beatmung auf unkritischem Niveau während einer ECMO-Therapie sind:

- inspiratorischer Spitzendruck: < 30 mmHg (zur Vermeidung eines Barotraumas)
- Frequenz: 8 – 16/min
- Tidalvolumen: 7 – 10 ml/kg
- PEEP: 5 cmH<sub>2</sub>O (zur Vermeidung von Atelektasen)
- FiO<sub>2</sub>: < 60 % (falls nicht höher erforderlich) (Doll et al., 2004, Rastan et al., 2006)

### **2.8.6 Weaning**

Ein Weaning von der ECMO sollte in der Regel nach ca. 48 bis 72 Stunden Unterstützungszeit angestrebt werden (Rastan et al., 2006). Weaning von der ECMO wird angestrebt ab dem Auftreten einer pulsatilen Flusskurve (Cave: IABP), echokardiographisch nachgewiesener ausreichender Herzfunktion (Ejektionsfraktion 35 bis 45 %) und merklich ausreichender Perfusion durch klinische Beurteilung.

Ab dann kann der Fluss langsam, über den Zeitraum von mehreren Stunden oder Tagen, reduziert werden. Zunächst wird der Fluss an der ECMO unter ständiger Überwachung der Vitalzeichen und der hämodynamischen Parameter auf 0,5 l/min reduziert (Ko et al., 2002). Um eine Thrombenbildung im System zu vermeiden, wird es nicht komplett abgeschaltet.

Ist es möglich den Patienten unter diesen Umständen zu stabilisieren, kann der Versuch gewagt werden ihn vom System abzuklemmen. Währenddessen muss das System selbst

wieder zu einem geschlossenen Kreislauf verbunden werden und weiter in Betrieb bleiben, um bei möglichem Scheitern des Weanings wieder angeschlossen werden zu können.

Das Weaning gilt als erfolgreich abgeschlossen, wenn sich der Kreislauf über einen Zeitraum von ca. 60 min ohne ECMO-Therapie stabil zeigt. Erst dann können die Kanülen entfernt und der Thorax verschlossen werden.

Ist innerhalb der ersten vier bis sechs Tage ein Weaning von der ECMO nicht in Betracht zu ziehen, sollten bereits Entscheidungen über die weitere Therapieplanung getroffen werden.

## **2.9 ECMO bei Kindern**

Im Klinikum München-Großhadern wird die ECMO zur kardialen Unterstützung zu ca. einem Drittel von Kindern benötigt. Bei Kindern und Neugeborenen kommt es allerdings selten zu einem allein linksventrikulären Low Cardiac Output. Postoperatives Low Cardiac Output wird meist durch das Auftreten mehrerer Faktoren hervorgerufen. Hierzu gehören unter anderem rechtsventrikuläres Pumpversagen, pulmonalarterielle Hypertonie und Hypoxie (Rastan et al., 2006). Gerade nach Korrektur von angeborenen anatomischen Herzfehlbildungen ist häufig eine Unterstützung der Pumpfunktion über die ersten postoperativen Tage von Nöten. Das kindliche Myokard besitzt ein hohes Potential zur Regeneration, da es noch keine Vorschädigungen aufweist. Eine ECMO-Implantation ist dadurch die optimale Möglichkeit, diese Zeit zu überbrücken.

Durch eine frühe Korrektur der kongenitalen Vitien in den ersten Lebenswochen oder -monaten sind die operativen Zugangswege eingeschränkt. Femorale Kanülierung ist nur in Ausnahmefällen indiziert. Meist wird die ECMO, wie bei Erwachsenen, über die bereits vorhandenen Kanülen der Herz-Lungen-Maschine etabliert.

## **2.10 Studienplanung und statistische Methoden**

### **2.10.1 Studiendesign**

Bei der durchgeführten Studie handelt es sich um eine retrospektive Studie. Es wurden alle 108 Patienten, die in den letzten zehn Jahren im Klinikum München-Großhadern durch eine veno-arterielle ECMO aufgrund kardialer Indikationen versorgt wurden, statistisch ausgewertet. Aufgrund der erheblichen Unterschiede wurden Kinder und Erwachsene getrennt ausgewertet und erst danach miteinander verglichen.



### **2.10.2 Datenerfassung**

Eine bereits vorhandene Liste mit allen Namen, Fall- und Patientennummern, Geburts-, OP- sowie gegebenenfalls Sterbedaten der mit ECMO versorgten Patienten wurde als Basis der Datenerfassung verwendet.

Unter Verwendung des herzchirurgischen Netzwerkes Kardiosoft® wurden Details über Diagnosen, Operationen, Abklemmzeiten, Intensiv- und Unterstützungszeiten, Einsatz einer intraaortalen Ballongegenpulsation, postoperativer Blutdruck und Risikofaktoren gewonnen.

Todesursachen und fehlende Informationen konnten den archivierten Arztbriefen und Operationsberichten entnommen werden.

Durch das klinikinterne Netzwerk konnten auf der Intranetseite der klinischen Chemie alle relevanten Laborparameter gesammelt werden.

### **2.10.3 Statistische Methoden**

Die statistischen Analysen wurden mit dem Software Programm SPSS 15.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL) durchgeführt. Die Auswertungen erfolgten mittels Students t-Test, Log-Rank-Test, Kaplan-Meier-Überlebensanalysen und dem multivariaten Cox-Regressionsmodell.

Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5 % ( $p < 0,05$ ) wurde die Nullhypothese verworfen und die geprüften Daten als signifikant voneinander unterschiedlich angesehen.

Der Students t-Test wurde benutzt, um quantitative Werte zwischen den Gruppen zu vergleichen. Das kumulative Patientenüberleben wurde mittels der Kaplan-Meier-Analyse, die Überlebenszeitanalyse mithilfe des Log-Rank-Tests bewertet. Um voneinander unabhängige Einflusswerte auf das Überleben zu identifizieren, kam, zur multivariaten Analyse, die Cox-Regression für metrische und ordinale Variablen zum Einsatz.

Alle Parameter in Text, Tabellen und Abbildungen sind jeweils als Zahlen oder Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung aufgeführt, wenn nicht ausdrücklich anders angegeben.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1 Demographische Daten

##### 3.1.1 Alter

Das Durchschnittsalter aller 108 Patienten lag bei  $33,8 \pm 27$  Jahren. Davon waren 35 Patienten zwischen 0 und 14 Jahre alt; 49 waren über 14 aber unter 60 Jahre alt; 24 der Patienten waren über 60, davon neun über 70 und zwei über 80 Jahre alt.

Das Durchschnittsalter in den jeweiligen Gruppen ist in den Tabellen 1 und 2 für Kinder und Erwachsene getrennt aufgeführt.

<i>Operation</i>	<i>mittleres Alter in Jahren</i>	<i>n</i>	<i>Standardabweichung</i>
TGA-Korrektur	0,1	9	0,10
Fallot-Korrektur	0,1	5	0,09
Norwood I	0,1	5	0,05
ECMO Implantation	3,9	9	3,94
Sonstige	1,2	7	2,60
Insgesamt	1,3	35	2,73

**Tabelle 1: Durchschnittsalter der Kinder in den einzelnen Gruppen**

<i>Operation</i>	<i>mittleres Alter in Jahren</i>	<i>n</i>	<i>Standardabweichung</i>
HTx	38,7	21	18,80
Bypass und/oder Klappe	58,9	33	13,43
ECMO Implantation	38,6	13	14,33
Sonstige	57,0	6	12,32
Insgesamt	49,3	73	17,98

**Tabelle 2: Durchschnittsalter der Erwachsenen in den einzelnen Gruppen**

##### 3.1.2 Geschlecht

Insgesamt waren 39 der in dieser Studie untersuchten Patienten weiblich und 69 männlich. Die Geschlechterverteilung in den jeweiligen Untergruppen wird in den Tabellen 3 und 4 dargestellt.

	<i>TGA-</i>					
	<i>Korrektur</i>	<i>Fallot-Korrektur</i>	<i>Norwood I</i>	<i>ECMO Implantation</i>	<i>Sonstige</i>	<i>Insgesamt</i>
männlich (n)	6	2	2	7	2	19
weiblich (n)	3	3	3	2	5	16

**Tabelle 3: Geschlechterverteilung der Kinder in den einzelnen Gruppen**

	<i>HTx</i>	<i>Bypass und/oder Klappe</i>	<i>ECMO Implantation</i>	<i>Sonstige</i>	<i>Insgesamt</i>
männlich (n)	13	26	6	5	50
weiblich (n)	8	7	7	1	23

**Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Erwachsenen in den einzelnen Gruppen**

### 3.1.3 Körperoberfläche

In der Gruppe der Erwachsenen wurde bei 57 der 73 Patienten aus Gewicht und Größe die Körperoberfläche berechnet. Bei den übrigen Patienten lagen keine Daten vor. Die Verteilung auf die einzelnen Gruppen ergibt sich aus Tabelle 5.

<i>Operation</i>	<i>durchschnittliche Körperoberfläche</i>	<i>n</i>	<i>Standardabweichung</i>
HTx	1,82	15	0,205
Bypass und/oder Klappe	1,98	31	0,223
ECMO Implantation	1,83	9	0,176
Sonstige	1,88	2	0,089
Insgesamt	1,91	57	0,219

**Tabelle 5: Körperoberfläche der Erwachsenen in den einzelnen Gruppen**

Der Normwert der Körperoberfläche liegt bei  $1,73 \text{ m}^2$ , im vorliegenden Patientengut war sie im Mittel  $1,91 \pm 0,2 \text{ m}^2$  groß. Die Verteilung wird in Abbildung 12 dargestellt.

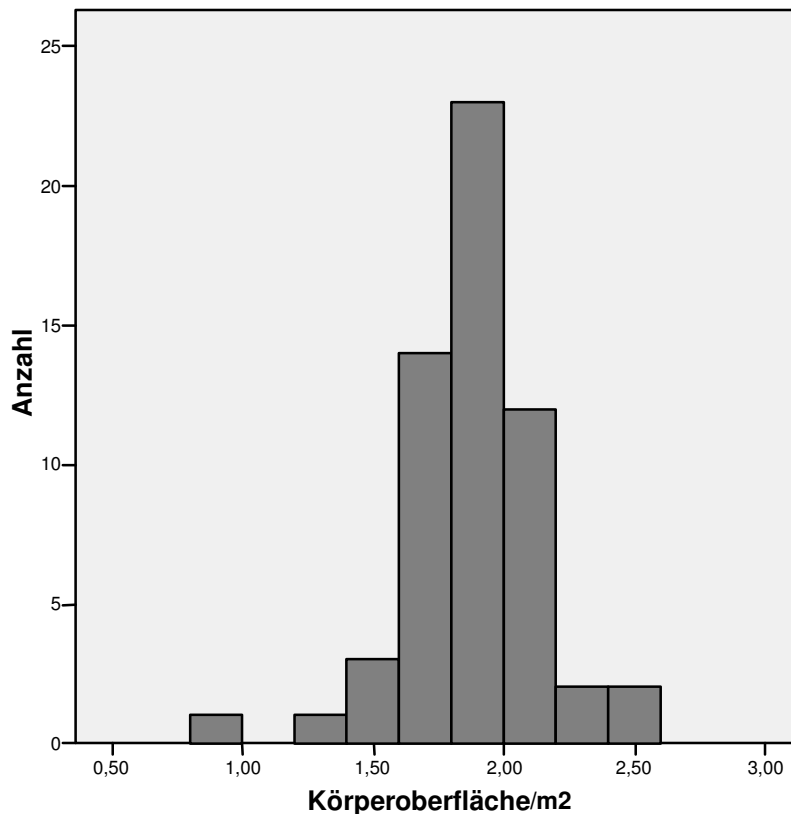


Abbildung 12: Körperoberfläche der Erwachsenen

### 3.1.4 Risikofaktoren

Die Abschätzung der individuellen Risikofaktoren ist problembehaftet, da nur auf einen begrenzten Datensatz zurückgegriffen werden konnte.

Es stellte sich heraus, dass bei acht Patienten ein Diabetes mellitus Typ II bekannt war; davon fünf aus der Gruppe der Herztransplantierten und drei aus der Gruppe der Bypass- bzw. Klappenoperierten.

Eine familiäre Vorbelastung durch Herz-Kreislauf-erkrankungen ergab sich bei insgesamt fünf Patienten, zwei aus der Gruppe Herztransplantation, drei aus der Gruppe Bypass- und/oder Klappenoperation.

Eine arterielle Hypertonie ließ sich bei 22 Patienten feststellen. Hierbei handelte es sich um 15 Patienten aus der Gruppe Bypass und/oder Klappenoperation und sieben aus der Gruppe Herztransplantation.

Als Raucher wurden insgesamt neun Patienten (2 aus Gruppe HTx, 6 aus Gruppe Bypass und/oder Klappe, 1 aus Gruppe ECMO-Implantation) identifiziert. Weitere fünf waren ehemalige Raucher (3 aus Gruppe HTx, 2 aus Gruppe Bypass und/oder Klappe).

Eine Hyperlipidämie wurde bei insgesamt fünf Patienten aus der Gruppe HTx und zehn Patienten aus der Gruppe Bypass und/oder Klappe dokumentiert.

Es wird angenommen, dass bei weit mehr Patienten Risikofaktoren vorlagen, diese aber nicht im Netzwerk der Herzchirurgie archiviert sind.

### 3.2 Laborparameter

Zur Abschätzung des Fortschreitens eines Multiorganversagens, wurden folgende Laborparameter erhoben: Kreatinin prä-OP, nach 24 und nach 72 Stunden; Bilirubin prä-OP, nach 24 und nach 72 Stunden; Creatinkinase (CK) nach 24 und nach 72 Stunden; Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (AST/GOT) nach 24 und nach 72 Stunden; Thrombozytenzahl nach 24 und nach 72 Stunden und Hämoglobin nach 24 und 72 Stunden.

Die unterschiedlichen Mittelwerte für Kinder und Erwachsene wurden mit dem t-Test berechnet und verglichen. Uns ist bewusst, dass für Kinder und Erwachsene unterschiedliche Normwerte bei CK, AST/GOT, Thrombozyten und Hämoglobin gelten. Bei den durchweg, teils massiv, erhöhten bzw. erniedrigten Werten erscheint uns ein Vergleich dennoch möglich und sinnvoll. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 aufgeführt. Hierbei zeigt sich, dass die Kinder zu jedem Zeitpunkt ein signifikant niedrigeres Kreatinin, einen schnelleren Rückgang der Creatinkinase und einen höheren Ausgangswert der Thrombozyten haben. Auch der Hämoglobingehalt ist bei den Kindern signifikant höher.

		<i>Kinder</i>	Erwachsene	<i>p-Wert</i>
Kreatinin (mg/dl)	prä-OP	0,77 ± 0,5	1,79 ± 1,1	< 0,001
	24h	0,92 ± 0,5	2,01 ± 0,9	< 0,001
	72h	0,98 ± 0,6	2,12 ± 0,8	< 0,001
Bilirubin (mg/dl)	prä-Op	2,83 ± 2,4	2,59 ± 5,3	0,83 n.s.
	24h	2,87 ± 2,3	3,39 ± 3,4	0,44 n.s.
	72h	3,54 ± 3,7	4,37 ± 3,5	0,34 n.s.
CK-gesamt (IU/l)	24h	1118 ± 1862	2461 ± 4297	0,11 n.s.
	72h	528 ± 734	2931 ± 4319	0,004
AST (IU/l)	24h	511 ± 999	1261 ± 2499	0,12 n.s.
	72h	481 ± 1499	495 ± 587	0,96 n.s.
Thrombozyten (/nl)	24h	173 ± 112	87 ± 81	< 0,001
	72h	127 ± 67	82 ± 104	0,4 n.s.
Hämoglobin (g/dl)	24h	11,3 ± 1,7	8,8 ± 1,7	< 0,001
	72h	11,5 ± 1,1	9,3 ± 1,2	< 0,001

**Tabelle 6: Entwicklung verschiedener Laborparameter von Kindern und Erwachsenen im Vergleich**

### 3.3 Kardiotechnische Daten

#### 3.3.1 Dauer des kardiopulmonalen Bypasses

Die folgenden Tabelle 7 und 8 geben eine Übersicht über die durchschnittliche intraoperative Bypass- und Aortenabklemmzeit bei den Patienten in den einzelnen Risikogruppen.

<i>Operation</i>	<i>Bypass-Zeit (min)</i>	<i>Aortenabklemmzeit (min)</i>
TGA-Korrektur (n = 9)	375,56 ± 32,1	149,78 ± 19,1
Fallot-Korrektur (n = 4)	191,00 ± 38,6	91,25 ± 32,9
Norwood I (n = 5)	260,00 ± 55,6	68,20 ± 20,1
Sonstige (n = 7)	258,43 ± 25,6	101,14 ± 19,9
Insgesamt (n = 25)	290,12 ± 22,3	110,48 ± 12,2

**Tabelle 7: Bypass- und Aortenabklemmzeit der Kinder in den einzelnen Gruppen (Mittelwert ± Standardfehler)**

<i>Operation</i>	<i>Bypass-Zeit (min)</i>	<i>Aortenabklemmzeit (min)</i>
HTx (n = 20)	290,55 ± 41,1	148,32 ± 34,6
Bypass und/oder Klappe (n = 32)	235,63 ± 18,9	90,03 ± 8,9
Sonstige (n = 5)	228,40 ± 41,1	58,50 ± 21,8
Insgesamt (n = 57)	254,26 ± 18,3	110,92 ± 14,0

**Tabelle 8: Bypass- und Aortenabklemmzeit der Erwachsenen in den einzelnen Gruppen (Mittelwert ± Standardfehler)**

In den Tabellen 7 und 8 wurde jeweils die Gruppe der alleinigen ECMO-Implantation aus einer Notfallsituation heraus nicht berücksichtigt, weil in diesen Fällen keine Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kommt.

#### 3.3.2 Einsatz der intraaortalen Ballongegenpulsation (IABP)

Die IABP kam bei insgesamt 36 Patienten zu Einsatz. Bei Kindern wird sie aus technischen Gründen nicht angewendet. Tabelle 9 zeigt die Aufteilung auf die jeweiligen Gruppen.

	<i>HTx</i>	<i>Bypass und/oder Klappe</i>	<i>ECMO Implantation</i>	<i>Sonstige</i>	<i>Insgesamt</i>
ohne IABP (n)	10	12	11	4	37
mit IABP (n)	11	21	2	2	36

**Tabelle 9: Einsatz der IABP innerhalb der jeweiligen Erwachsenengruppen**

### 3.3.3 Unterstützungszeit durch die ECMO

Die durchschnittliche Unterstützungszeit betrug  $5,14 \pm 5,6$  Tage. In diese Analyse gehen die Daten von 102 Patienten ein. Bei den restlichen sechs Patienten war die Unterstützungszeit nicht mehr nachvollziehbar und sie wurden aus dieser Statistik ausgeschlossen.

Bei den Kindern betrug die Unterstützungszeit im Mittel  $6,97 \pm 8,0$  Tage (Überlebende:  $4,61 \pm 1,8$  Tage; Nicht-Überlebende:  $10,50 \pm 11,9$  Tage), bei den Erwachsenen  $4,38 \pm 4,0$  Tage (Überlebende:  $6,47 \pm 4,7$  Tage; Nicht-Überlebende:  $3,82 \pm 3,7$  Tage). Die genaue Verteilung auf die einzelnen Gruppen geht aus Abbildung 13 und 14 hervor.

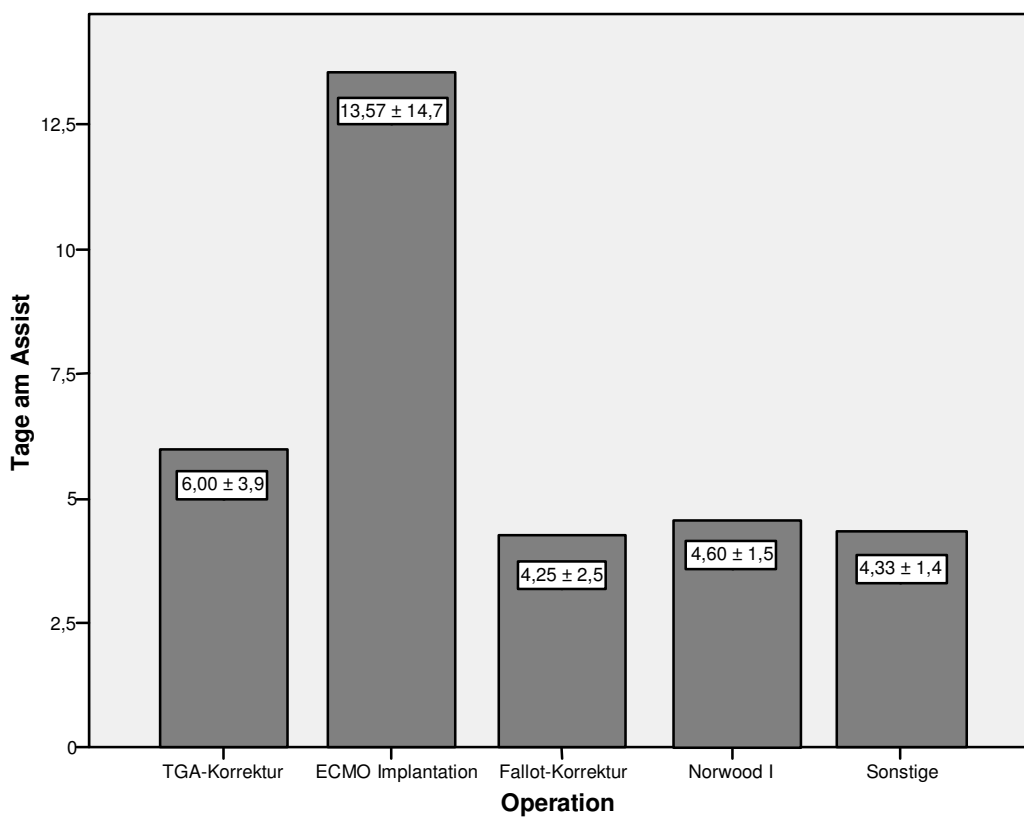


Abbildung 13: durchschnittliche Unterstützungszeit nach OP-Indikation der Kinder

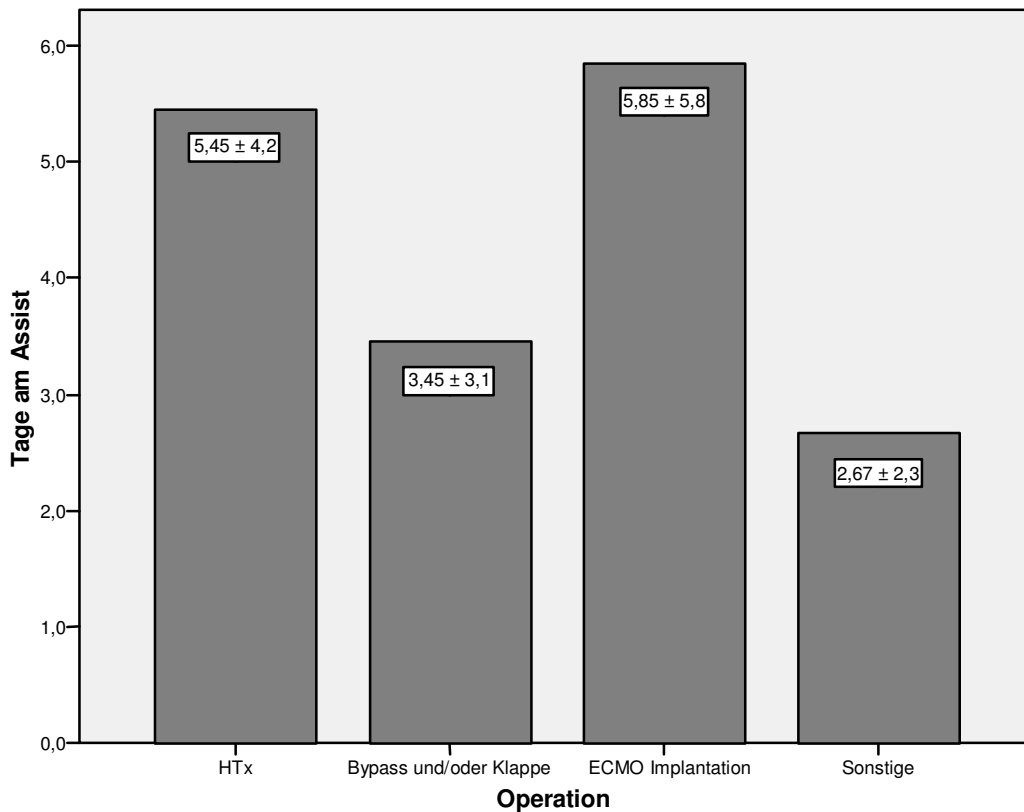


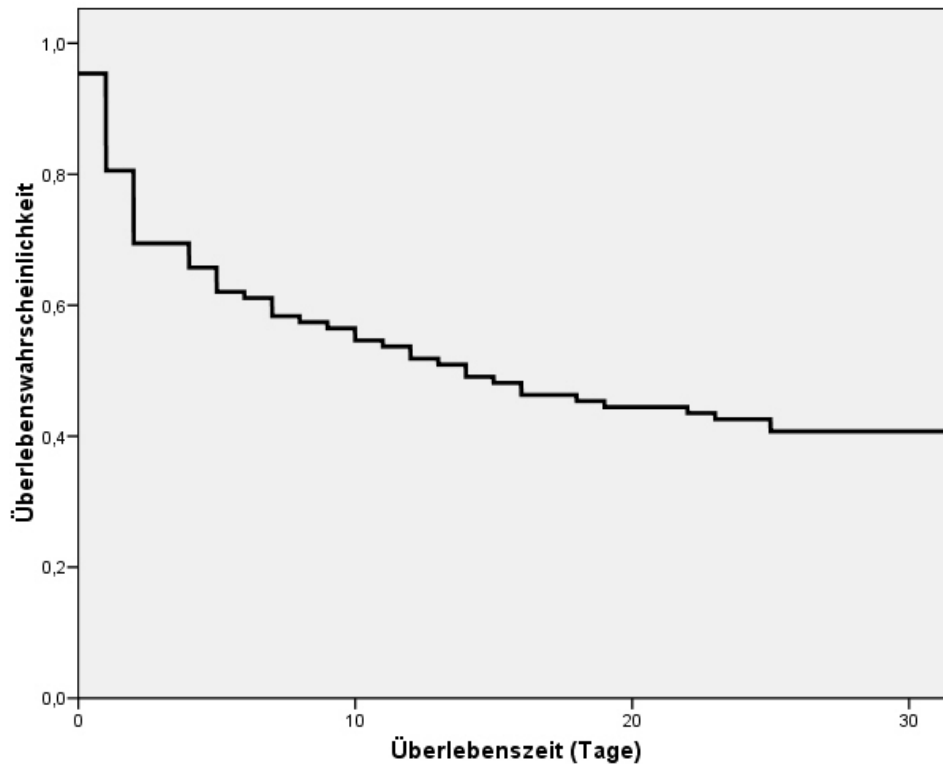
Abbildung 14: durchschnittliche Unterstützungszeit nach OP-Indikation der Erwachsenen

### 3.4 Überlebensanalyse

Während der Unterstützungszeit durch die ECMO verstarben 54 Patienten. Die restlichen 54 wurden erfolgreich von der extrakorporalen Unterstützung entwöhnt, allerdings starben 15 weitere Patienten nach der ECMO-Therapie. Das 30-Tage-Überleben betrug 40,7 %, nach 50 Tagen waren es 38,9 % und nach 100 Tagen noch 38,0 %. Im weiteren Verlauf zeigte sich je ein weiterer Todesfall nach 154 und nach 313 Tagen, sodass ein Gesamtüberleben von 36,1 % nach einem Jahr erreicht werden konnte. Insgesamt 39 Patienten überlebten die ECMO-Behandlung und konnten nach einer durchschnittlichen Intensivzeit von 33,5 Tagen auf eine Normalstation verlegt und schließlich nach Hause entlassen werden.

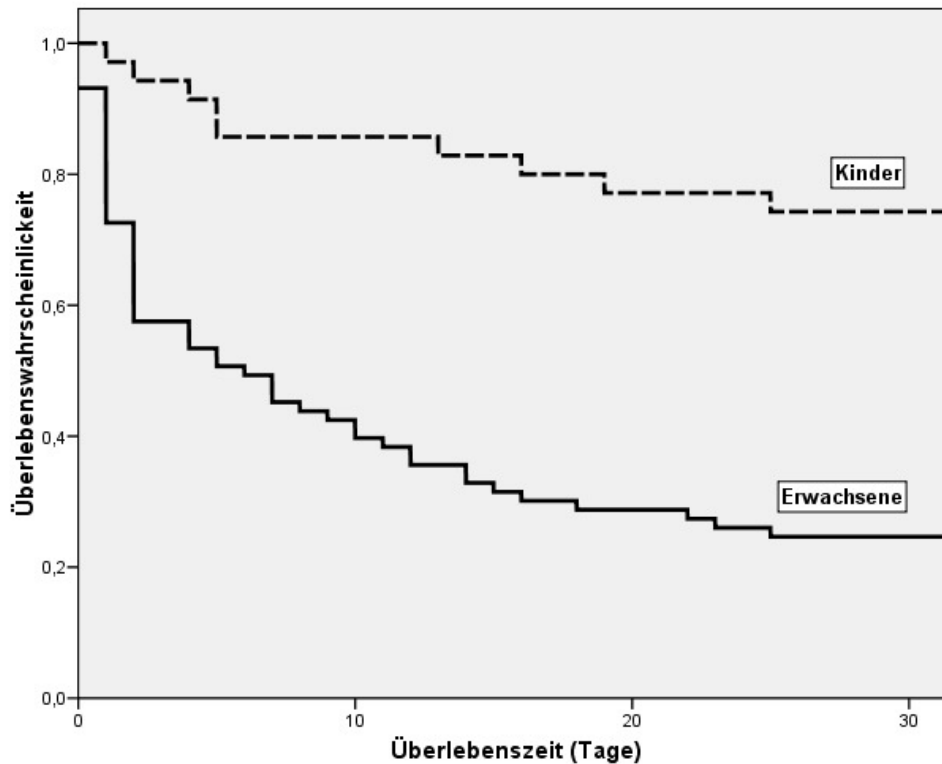
Eine graphische Darstellung des Überlebens zeigt Abbildung 15.





**Abbildung 15: Überlebensrate aller Patienten**

Im Vergleich der Kinder- mit der Erwachsenenengruppe stellte sich ein signifikanter 30-Tage-Überlebensvorteil von 74,3 % der Kinder zu 24,7 % der Erwachsenen heraus. Das Gesamtüberleben der Patienten, die erfolgreich von der ECMO geweant und nach Hause entlassen werden konnten, betrug bei den Kindern 65,7 % und 21,9 % bei den Erwachsenen. konnten erfolgreich von der ECMO geweant und nach Hause entlassen werden. Dies entspricht jeweils einem p-Wert von  $< 0,001$ . Graphisch dargestellt wird dieses Ergebnis in Abbildung 16.



**Abbildung 16: Überlebensrate der Kinder und Erwachsenen**

Bei den Erwachsenen überlebten fünf der Patienten die ersten 24 Stunden nicht, 17 starben am zweiten Tag (nach 24 bis 48 Stunden), 11 weitere während der ersten 48 bis 96 Stunden. Nur 40 der Patienten konnten unter ECMO-Therapie mehr als 96 Stunden überleben; von diesen verstarben im Verlauf der nächsten Tage 24 Patienten.

Bei den Kindern hingegen verstarb kein Patient innerhalb der ersten 24 Stunden, einer am zweiten Tag und einer während der ersten 48 bis 96 Stunden. Die übrigen 33 Patienten konnten erfolgreich über mehr als 96 Stunden überbrückt werden; zehn von ihnen starben im weiteren Verlauf.

### 3.4.1 Todesursachen

Mit Hilfe der ECMO konnten 36,1 % der Patienten erfolgreich behandelt werden. 63,9 % verstarben im Verlauf des ersten Jahres. Die Gründe für das Versterben der Patienten waren Multiorganversagen (40,6 %), Blutungen (23,2 %), fortbestehendes Low Cardiac Output (21,7 %), thrombembolische Ereignisse (8,7 %) und Transplantatversagen (5,8 %). Die Verteilung dieser Ereignisse auf die jeweiligen Gruppen der Kinder und Erwachsenen wird in Abbildung 17 dargestellt.

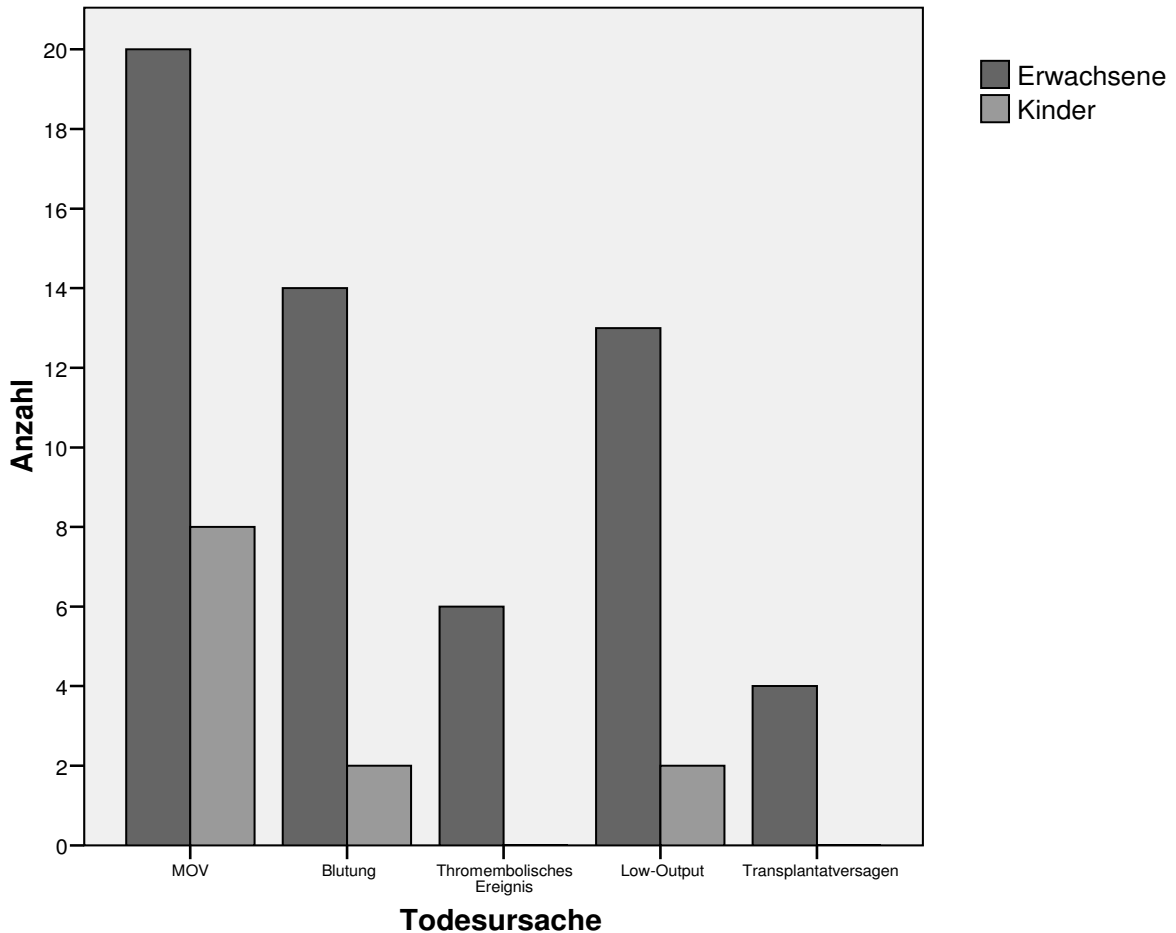


Abbildung 17: Todesursachen der Kinder und Erwachsenen

### 3.4.2 Überleben innerhalb der einzelnen Gruppen

Das Überleben wurde auch in den einzelnen Gruppen der Kinder und Erwachsenen beurteilt. Aufgrund der zu kleinen Fallzahlen konnte keine Kaplan-Meier-Überlebensanalyse durchgeführt werden.

Die Ergebnisse werden in den Tabellen 10 und 11 anhand von Kreuztabellen verdeutlicht. Hierbei sieht man, dass bei den Kinder innerhalb der Gruppe der alleinigen ECMO-Implantation aus einer Notfallsituation das Überleben (4 von 9) deutlich schlechter ist, als in den anderen Gruppen.

Bei den Erwachsenen waren die herztransplantierten Patienten (Überleben: 42,9 %) den anderen Gruppen überlegen (Bypass und/oder Klappe: 12,1 % Überlebende, ECMO-Implantation: 23,1 % Überlebende, Sonstige: 0 % Überlebende).

		Tod		Gesamt
		nein	Ja	
Operation	TGA-Korrektur	5	4	9
	Fallot-Korrektur	4	1	5
	Norwood I	4	1	5
	ECMO Implantation	4	5	9
	Sonstige	6	1	7
Gesamt		24	12	35

**Tabelle 10: Überleben der Kinder innerhalb der einzelnen Gruppen**

		Tod		Gesamt
		nein	ja	
Operation	HTx	9	12	21
	Bypass und/oder Klappe	4	29	33
	ECMO Implantation	3	10	13
	Sonstige	0	6	6
Gesamt		16	57	73

**Tabelle 11: Überleben der Erwachsenen innerhalb der einzelnen Gruppen**

### 3.4.3 Überleben unter Einsatz der IABP

Die intraaortale Ballongegenpulsation wurde bei 36 der Erwachsenen zusätzlich zur ECMO eingesetzt; von diesen überlebten sechs. Bei 37 der erwachsenen Patienten wurde keine IABP eingesetzt; hiervon überlebten zehn. Somit zeigt sich eine geringfügig höhere Überlebensrate beim alleinigen Einsatz der ECMO ohne additive Unterstützung des Herzens durch die IABP. Bei einem p-Wert von 0,5 zeigt sich keine statistische Signifikanz.

Graphisch wird dieses Ergebnis in Abbildung 18 verdeutlicht.

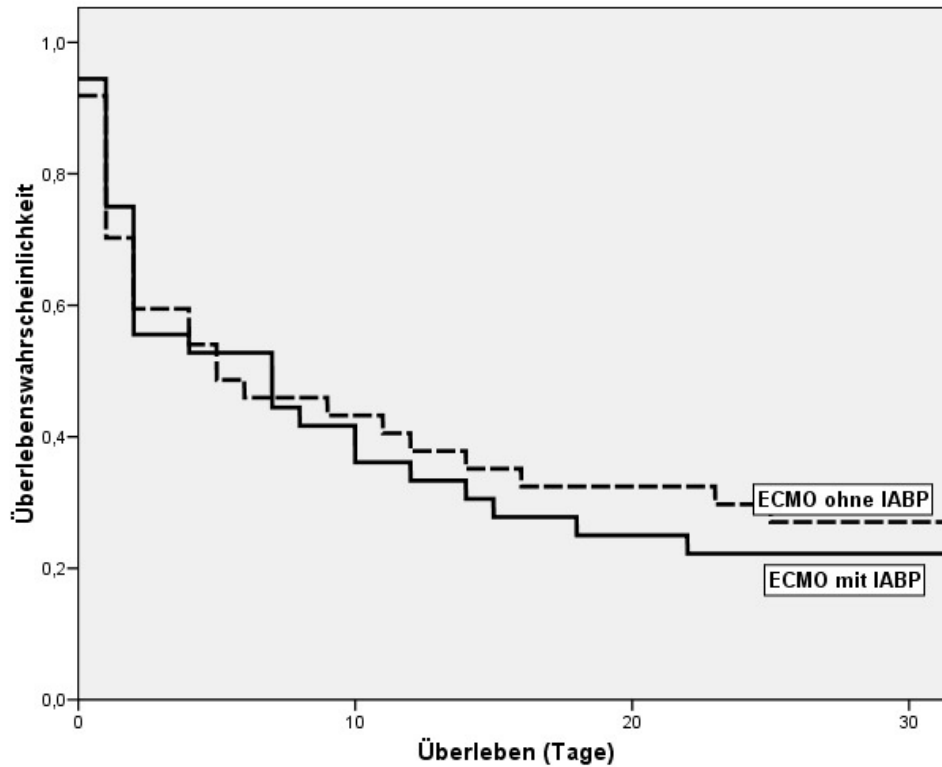


Abbildung 18: Überlebensrate der Erwachsenen mit oder ohne IABP

### 3.4.4 Überleben der unter 60jährigen

Es zeigte sich ein signifikant besseres Überleben der unter 60jährigen Patienten innerhalb der Erwachsenenengruppe ( $p = 0,038$ ). Von insgesamt 24 Patienten der über 60jährigen überlebte nur einer. Die anderen 15 Überlebenden waren jünger als 60 Jahre.

Die Gruppe der Kinder wurde aus dieser Berechnung herausgenommen, da sie das Ergebnis verfälschen würde.

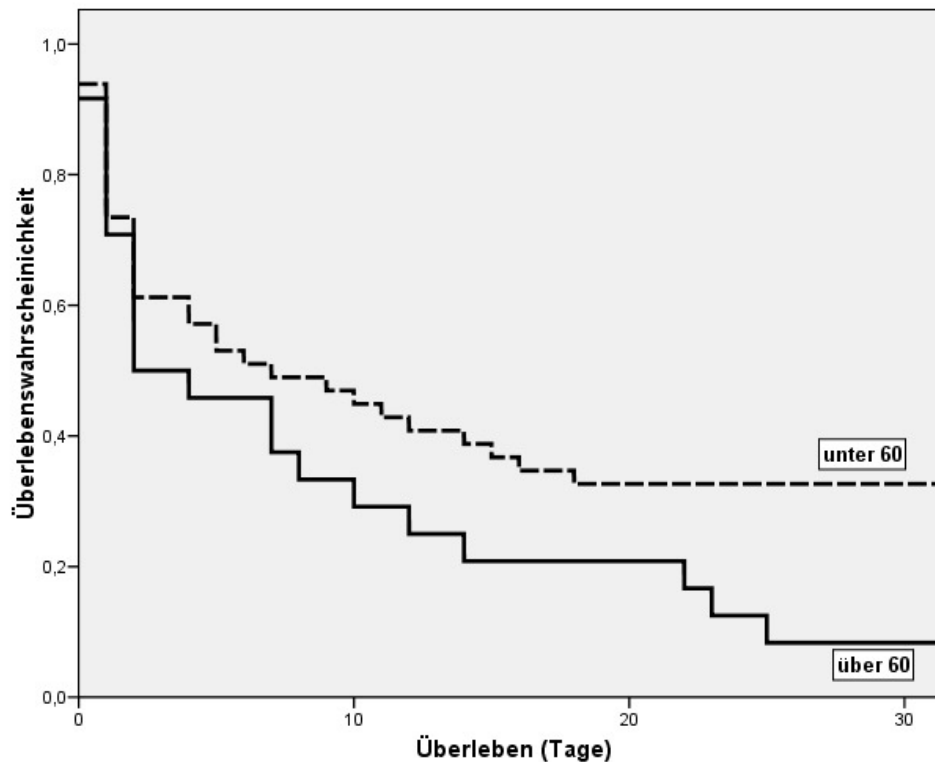


Abbildung 19: Überlebensrate der Erwachsenen im Alter von <60 und >60 Jahre

### 3.4.5 Überleben bezüglich des Geschlechtes

Bei den Erwachsenen betrug das 30-Tage-Überleben der Frauen 21,7 % und jenes der Männer 26,0 %; bei den Kindern überlebten 81,2 % der Mädchen und 68,4 % der Jungen länger als 30 Tage.

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Überleben bezüglich des Geschlechts.

### 3.4.6 Überleben der herztransplantierten Patienten

Da sich abgezeichnet hat, dass bei den Erwachsenen die Gruppe der Herztransplantierten die höchste 30-Tage-Überlebensrate zeigte, wurde diese mit der Gesamtheit der anderen erwachsenen Patienten verglichen.

Hierbei ergibt sich, dass 9 von 21 (entspricht 42,9 %) Herztransplantierten überlebten. Von den übrigen 52 Erwachsenen in den anderen Gruppen überlebten insgesamt 9 (entspricht 17,3 %). Abbildung 20 verdeutlicht dieses Ergebnis ( $p = 0,008$ ).

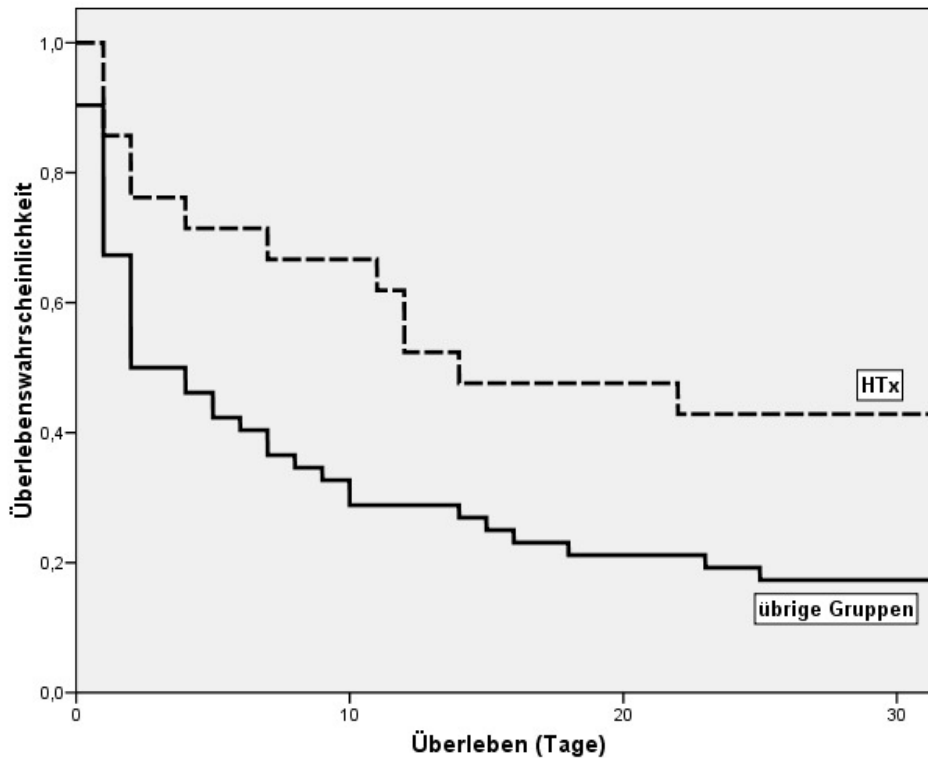


Abbildung 20: Überlebensrate der erwachsenen Patienten mit oder ohne Herztransplantation

### 3.4.7 Überleben bei Nachoperationen

Bei 37 der Erwachsenen und 6 der Kinder musste aufgrund von Blutungen im Operationsgebiet mindestens einmal nachoperiert werden. Es zeigte sich, dass von diesen 43 Patienten 30 verstarben (28 Erwachsene, 2 Kinder). Dies ergibt keinen signifikanten Unterschied zu den Patienten, die keine Rethorakotomie benötigten.

### 3.4.8 Überleben in Abhängigkeit von der Bypasszeit der Herz-Lungen-Maschine

Bei 47,7 % der Patienten betrug die intraoperative Bypasszeit durch die Herz-Lungen-Maschine mehr als vier Stunden, bei 18,6 % mehr als sechs Stunden. In der univariaten Überlebensanalyse nach Kaplan-Meier ergab sich kein Überlebensvorteil für die Patienten, die ein kürzeres Zeitintervall der extrakorporalen Kreislaufaufrechterhaltung durch die herkömmliche Herz-Lungen-Maschine beanspruchten.

### 3.4.9 Überleben bezüglich Körperoberfläche und Gewicht

Im Mittel betrug die Körperoberfläche (BSA) der Erwachsenen  $1,91 \pm 0,2 \text{ m}^2$ . Es ergab sich eine mit  $1,94 \pm 0,2 \text{ m}^2$  statistisch signifikant ( $p = 0,037$ ) größere Körperoberfläche für verstorbene Patienten. Bei Überlebenden betrug die Körperoberfläche im Mittel  $1,79 \pm 0,2 \text{ m}^2$ . Dies liegt im Bereich des Normwertes von  $1,74 \text{ m}^2$ .

Des weiteren wurden die Patienten in Gewichtsklassen eingeteilt: 0 – 50 kg, 50 – 60 kg, 60 – 70 kg, 70 – 80 kg, 80 – 90 kg, über 90 kg. Es zeigt sich ein deutlicher Überlebensvorteil der Patienten bis maximal 60 kg ( $p < 0,001$ ). Dies wird grafisch in Abbildung 21 dargestellt. Zur weiteren Verdeutlichung wurde die Einteilung noch in 0 – 40 kg, 40 – 60 kg, 60 – 80kg erweitert.

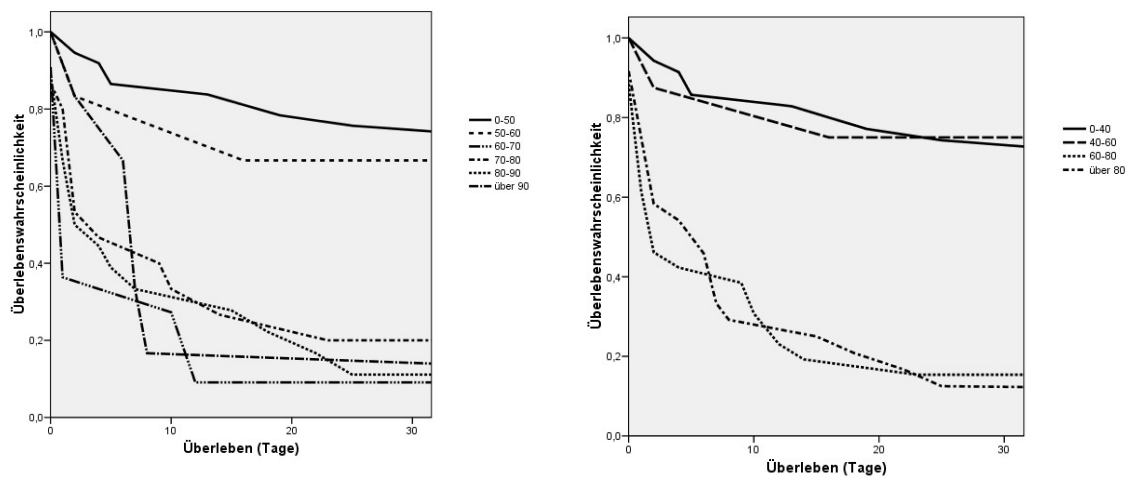


Abbildung 21: Überlebensrate der erwachsenen Patienten gestaffelt nach Gewicht (kg)

### 3.4.10 Überleben anhand einzelner Laborparameter

Die erfassten Laborparameter wurden mit Hilfe des t-Testes bezüglich des Überlebens einzeln für Kinder und Erwachsene ausgewertet. Eine Übersicht zeigen Tabelle 12 und 13.

		alle	Überlebende	Verstorbene	p-Wert
Hämoglobin [g/dl]	24h	11.3 ± 1.7	11.4 ± 1.6	11.0 ± 1.8	0.478; n.s.
	72h	11.5 ± 1.1	11.3 ± 1.1	12.0 ± 0.9	0.062; n.s.
Bilirubin [mg/dl ]	prä-op	2.8 ± 2.4	2.5 ± 2.0	3.5 ± 3.3	0.336; n.s.
	24h	2.9 ± 2.3	2.5 ± 1.3	3.6 ± 3.4	0.171; n.s.
	72h	3.5 ± 3.7	2.8 ± 2.9	5.0 ± 4.8	0.129; n.s.
	prä-op	0.8 ± 0.5	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.8	0.173; n.s.
Kreatinin [mg/dl]	24h	0.9 ± 0.5	0.8 ± 0.4	1.2 ± 0.7	0.052; n.s.
	72h	1.0 ± 0.6	0.8 ± 0.4	1.3 ± 0.8	0.023
CK [IU/l]	24h	1118 ± 1862	1469 ± 2250	512 ± 557	0.180; n.s.
	72h	528 ± 734	615 ± 819	354 ± 520	0.367; n.s.
Thrombozyten [nl]	24h	173 ± 112	185 ± 110	149 ± 118	0.386; n.s.
	72h	127 ± 67	136 ± 56	109 ± 85	0.320; n.s.
AST/GOT [IU/l]	24h	511 ± 999	454 ± 903	626 ± 1215	0.666; n.s.
	72h	481 ± 1499	201 ± 272	1072 ± 2614	0.154; n.s.

Tabelle 12: Verschiedene Routinelaborparameter der Kinder

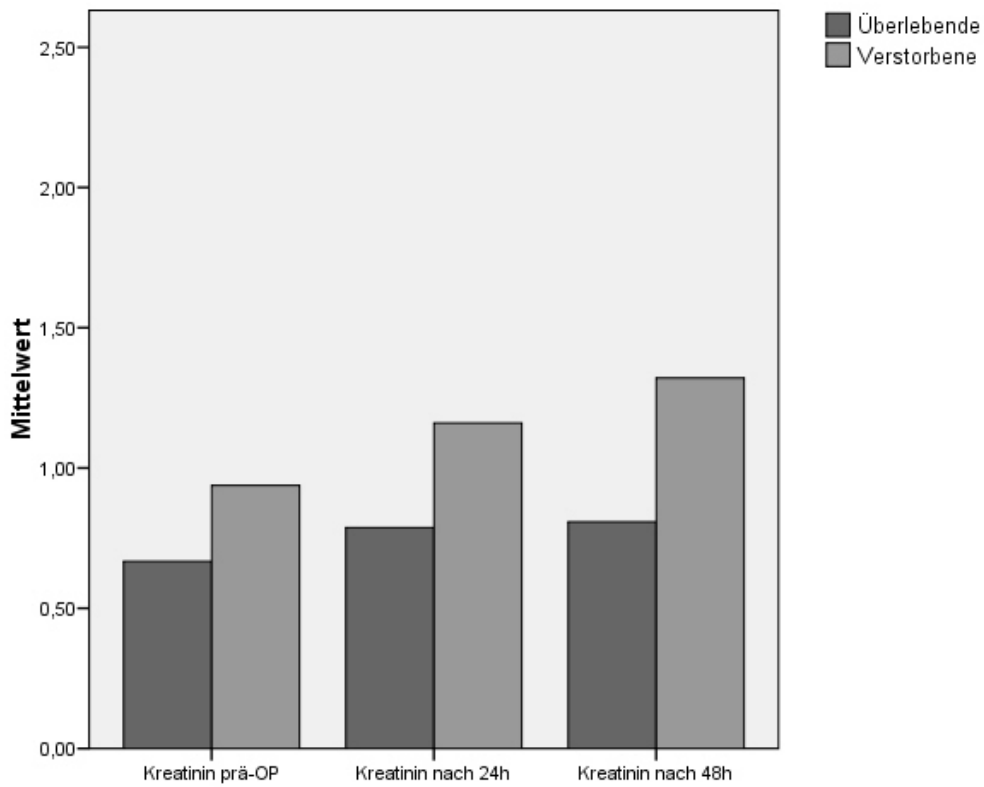


		alle	Überlebende	Verstorbene	p-value
Hämoglobin [g/dl]	24h	8.8 ± 1.7	9,1 ± 1,4	8,8 ± 1,8	0.466; n.s.
	72h	9.3 ± 1.2	9.3 ± 1.3	9.4 ± 1.2	0.774; n.s.
Bilirubin [mg/dl]	prä-op	2.6 ± 5.3	1.8 ± 1.6	2.9 ± 6.1	0.540; n.s.
	24h	3.4 ± 3.4	3.8 ± 2.2	3.2 ± 3.7	0.584; n.s.
	72h	4.4 ± 3.5	4.1 ± 3.4	4.5 ± 3.6	0.765; n.s.
Kreatinin [mg/dl]	prä-op	1.8 ± 1.1	1.5 ± 0.5	1.9 ± 1.3	0.267; n.s.
	24h	2.0 ± 0.9	1.7 ± 0.5	2.1 ± 1.1	0.210; n.s.
	72h	2.1 ± 0.8	1.9 ± 0.7	2.3 ± 0.8	0.130; n.s.
CK [IU/l]	24h	2461 ± 4297	824 ± 911	2910 ± 4739	0.108; n.s.
	72h	2931 ± 4319	1178 ± 2236	3807 ± 4851	0.062; n.s.
Thrombozyten [nl]	24h	87 ± 81	147 ± 133	72 ± 51	0.001
	72h	82 ± 104	133 ± 169	57 ± 25	0.023
AST/GOT [IU/l]	24h	1261 ± 2499	215 ± 209	1573 ± 2775	0.074; n.s.
	72h	495 ± 587	172 ± 263	656 ± 640	0.010

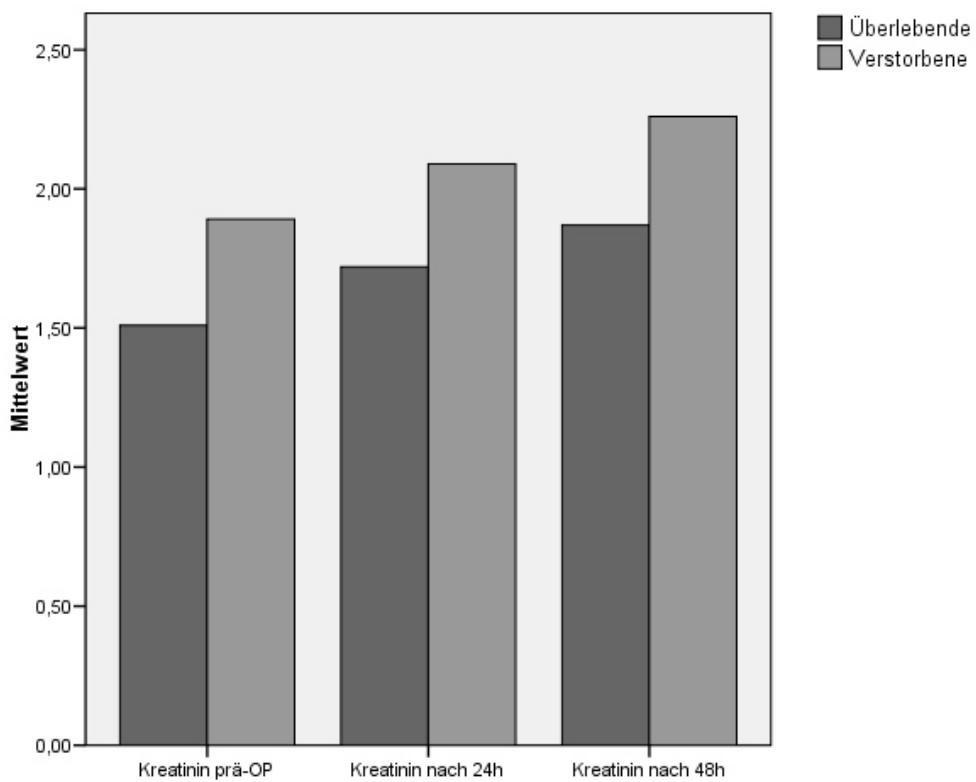
**Tabelle 13: Verschiedene Routinelaborparameter der Erwachsenen**

### 3.4.10.1 Kreatinin

Das Kreatinin wurde prä-operativ, 24 Stunden post-operativ und 72 Stunden post-operativ erfasst. Die Abbildungen 22 und 23 verdeutlichen die Entwicklung des Kreatinin der überlebenden gegenüber den verstorbenen Patienten. Es ergab sich ein signifikanter Unterschied lediglich im 72 Stunden post-operativen Wert in der Gruppe der Kinder ( $p = 0,023$ ).



**Abbildung 22: Entwicklung des Kreatinin der Kinder**



**Abbildung 23: Entwicklung des Kreatinin der Erwachsenen**

### 3.4.10.2 Bilirubin

Das Bilirubin wurde prä-operativ, 24 Stunden post-operativ und 72 Stunden post-operativ erfasst. Die Abbildungen 24 und 25 verdeutlichen die Entwicklung des Bilirubin der überlebenden gegenüber den verstorbenen Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (Kinder, Erwachsene).

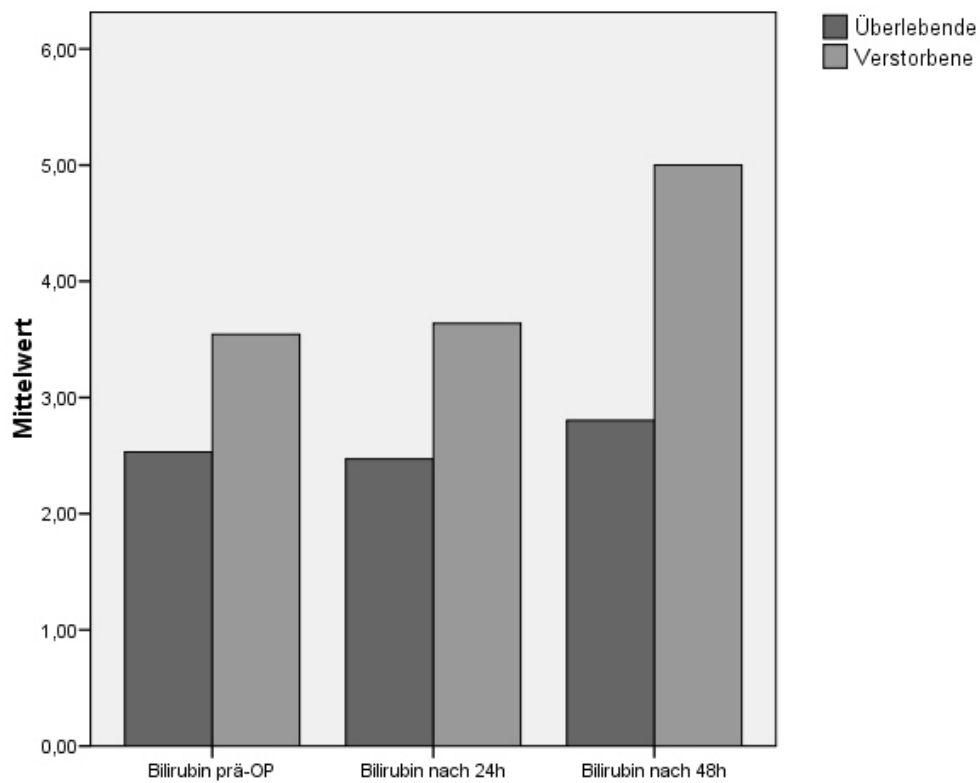
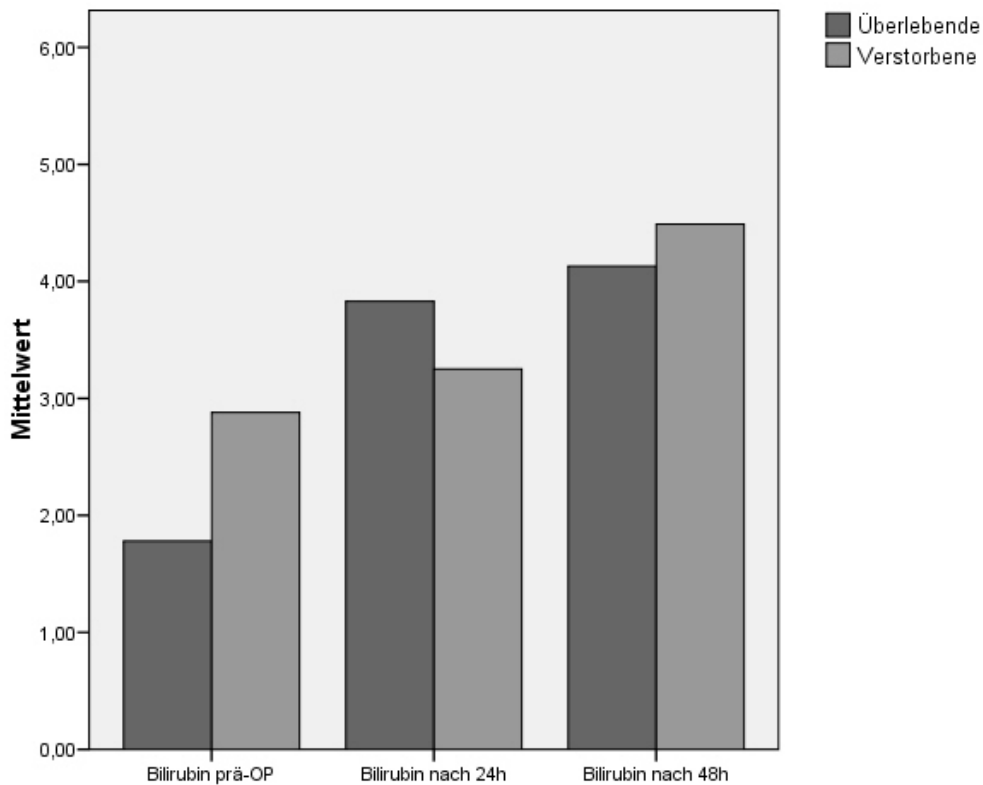


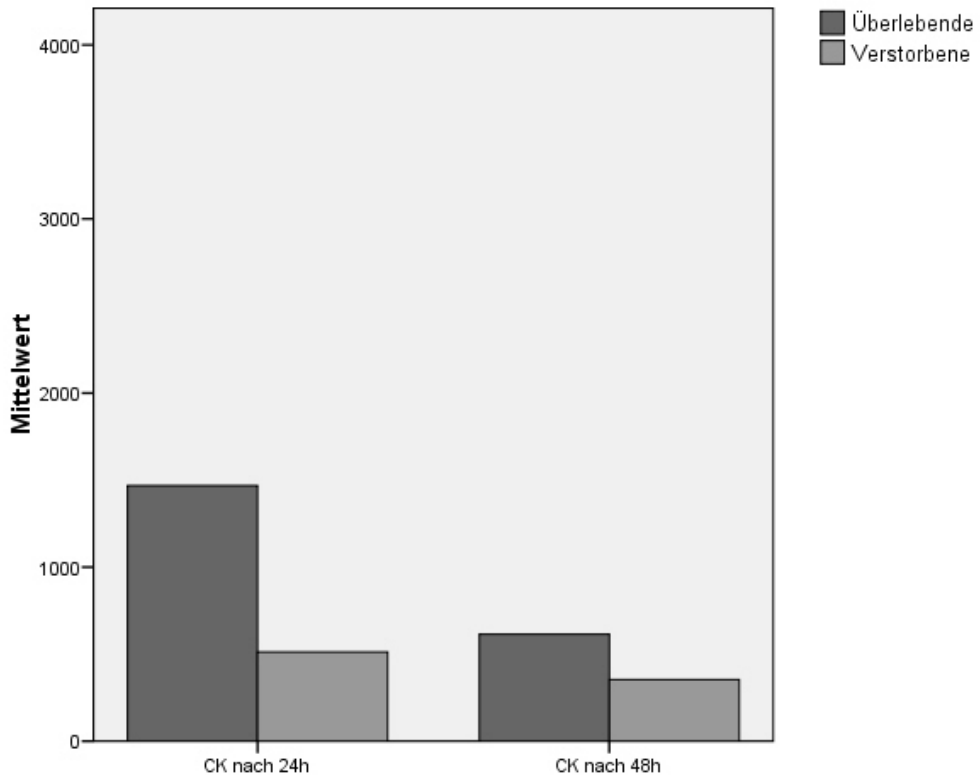
Abbildung 24: Entwicklung des Bilirubin der Kinder



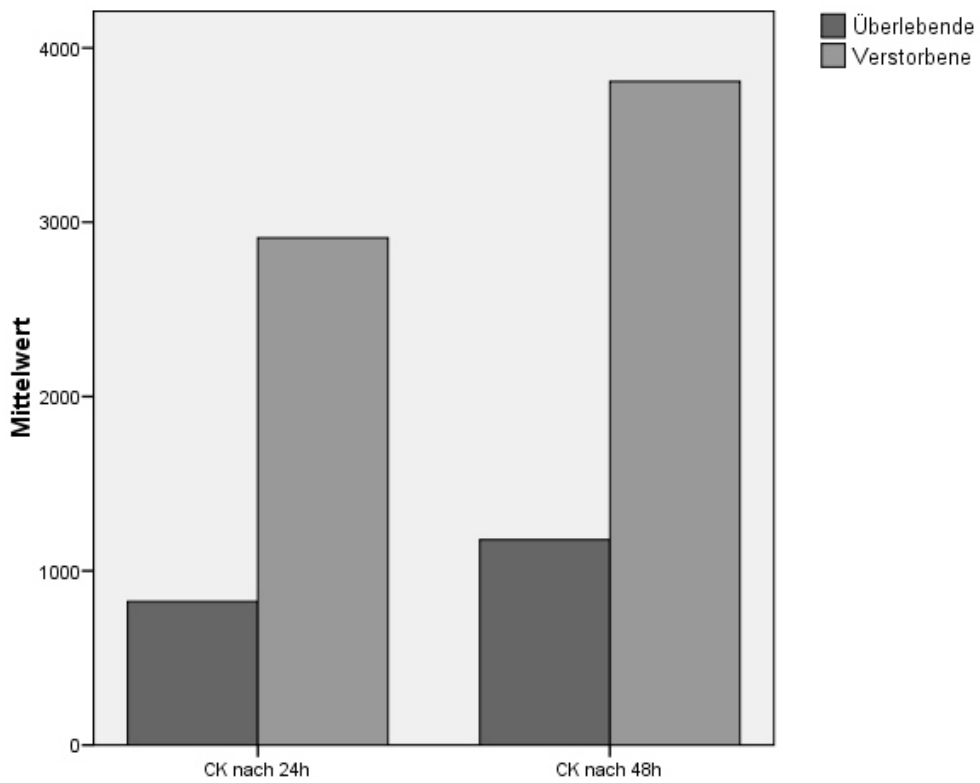
**Abbildung 25: Entwicklung des Bilirubin der Erwachsenen**

### 3.4.10.3 Creatinkinase (CK)

Die Creatinkinase wurde 24 Stunden post-operativ und 72 Stunden post-operativ erfasst. Die Abbildungen 26 und 27 verdeutlichen die Entwicklung der CK der überlebenden gegenüber den verstorbenen Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (Kinder, Erwachsene). Allerdings zeigte sich ein Trend in der Gruppe der Erwachsenen von einem p-Wert von 0,11 nach 24 Stunden zu einem p-Wert von 0,06 nach 72 Stunden.



**Abbildung 26: Entwicklung der CK der Kinder**



**Abbildung 27: Entwicklung der CK der Erwachsenen**

#### 3.4.10.4 Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT = AST)

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase wurde 24 Stunden post-operativ und 72 Stunden post-operativ erfasst. Die Abbildungen 28 und 29 verdeutlichen die Entwicklung der AST der überlebenden gegenüber den verstorbenen Patienten. In der Gruppe der Kinder zeigte sich kein signifikanter Unterschied; in der Gruppe der Erwachsenen ergaben sich ein p-Wert von 0,074 nach 24 Stunden und ein p-Wert von 0,01 nach 72 Stunden, der eine statistische Signifikanz bedeutet.

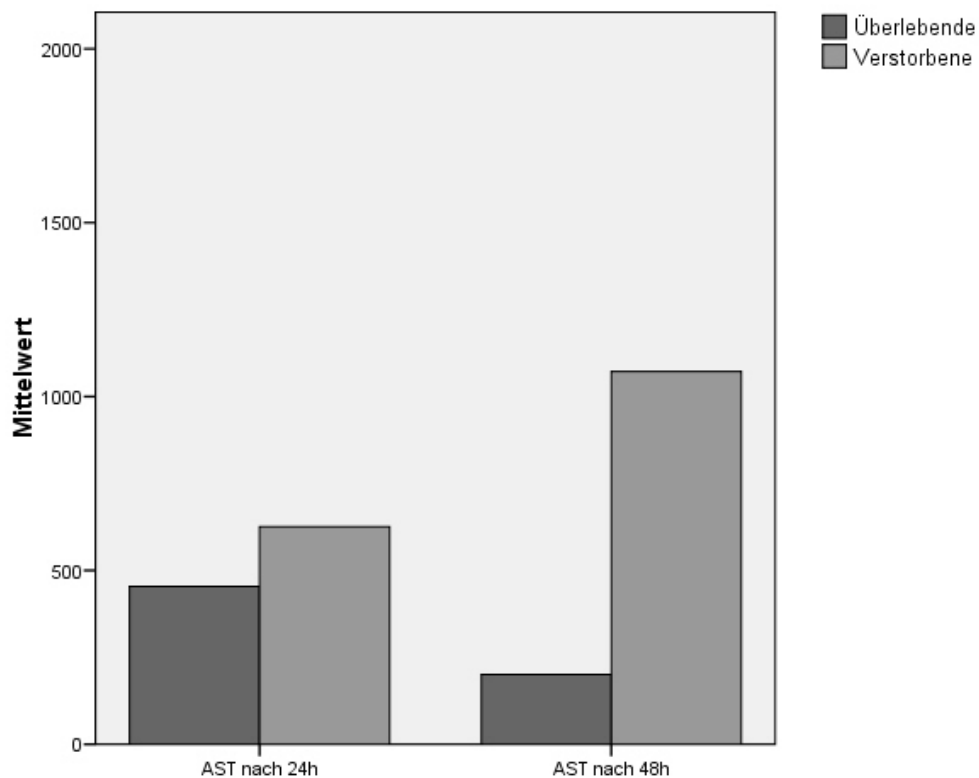
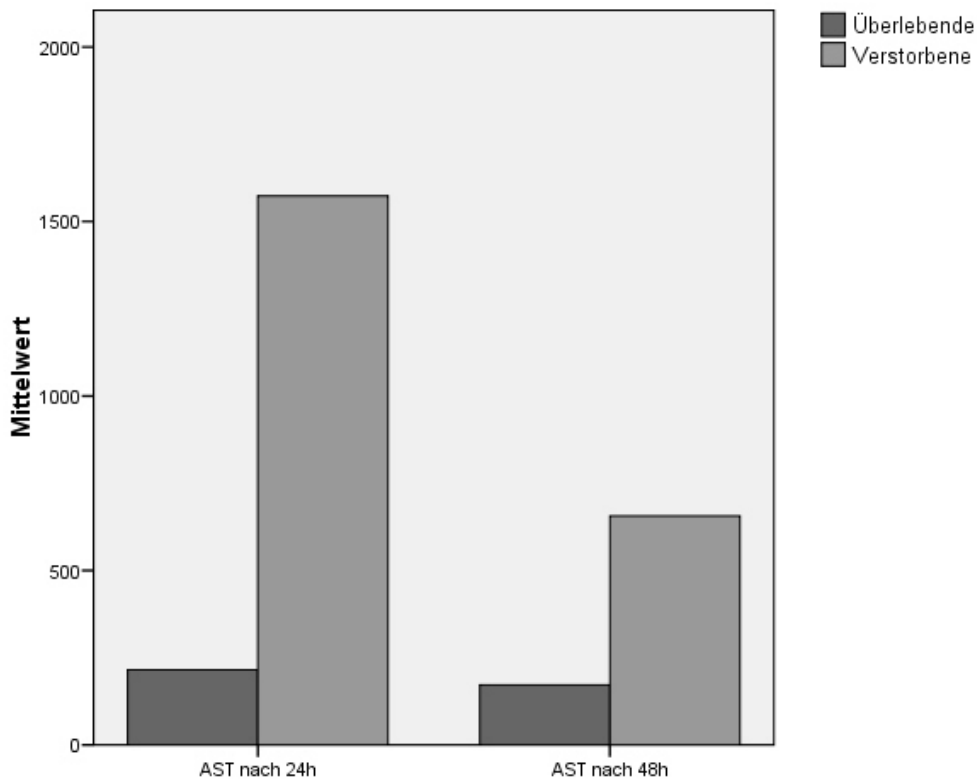


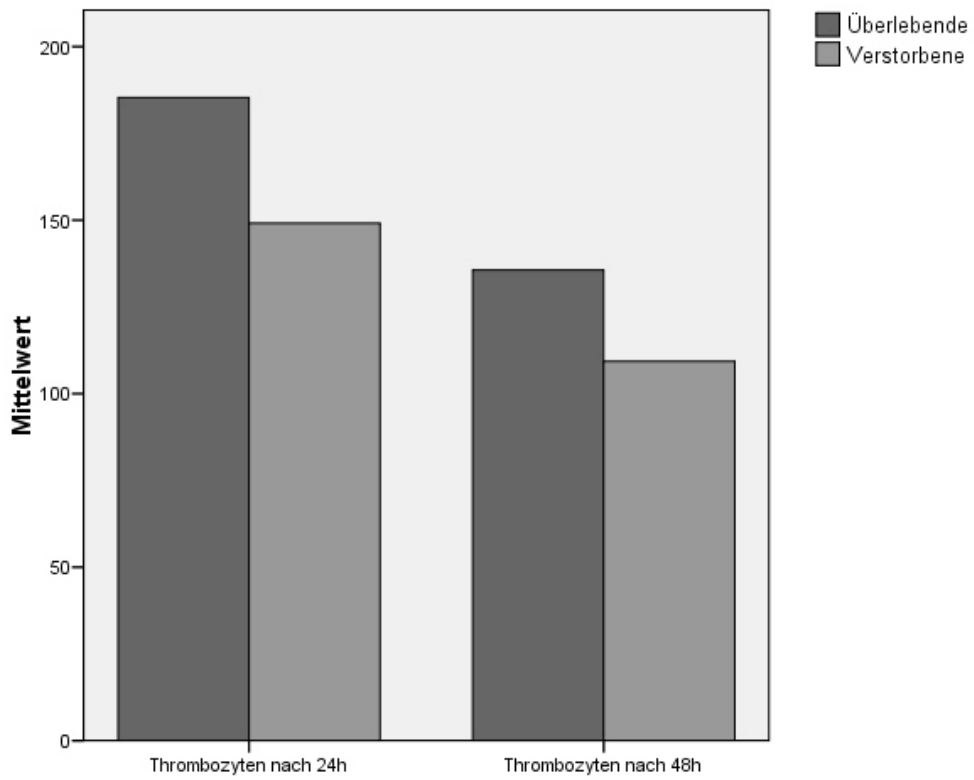
Abbildung 28: Entwicklung der AST der Kinder



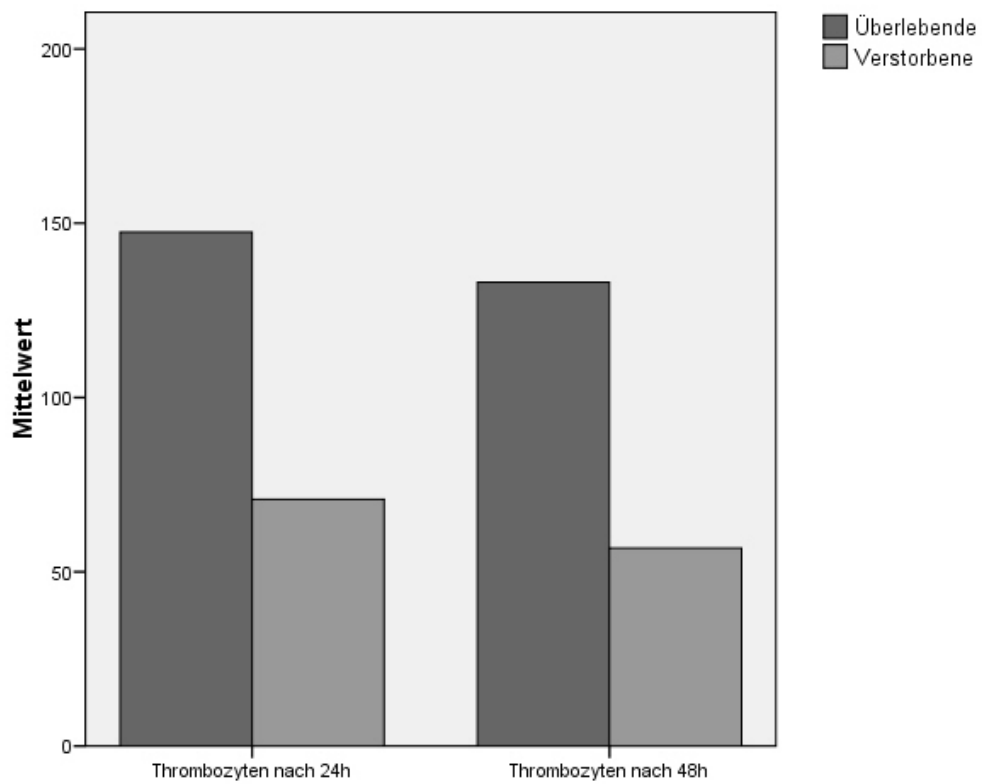
**Abbildung 29: Entwicklung der AST der Erwachsenen**

### 3.4.10.5 Thrombozyten

Die Thrombozytenzahl wurde 24 Stunden post-operativ und 72 Stunden post-operativ erfasst. Die Abbildungen 30 und 31 verdeutlichen die Entwicklung der Thrombozyten der überlebenden gegenüber den verstorbenen Patienten. In der Gruppe der Kinder zeigte sich kein signifikanter Unterschied; in der Gruppe der Erwachsenen ergaben sich statistisch signifikante p-Werte von 0,001 nach 24 Stunden 0,023 nach 72 Stunden.



**Abbildung 30: Entwicklung der Thrombozytenzahl der Kinder**

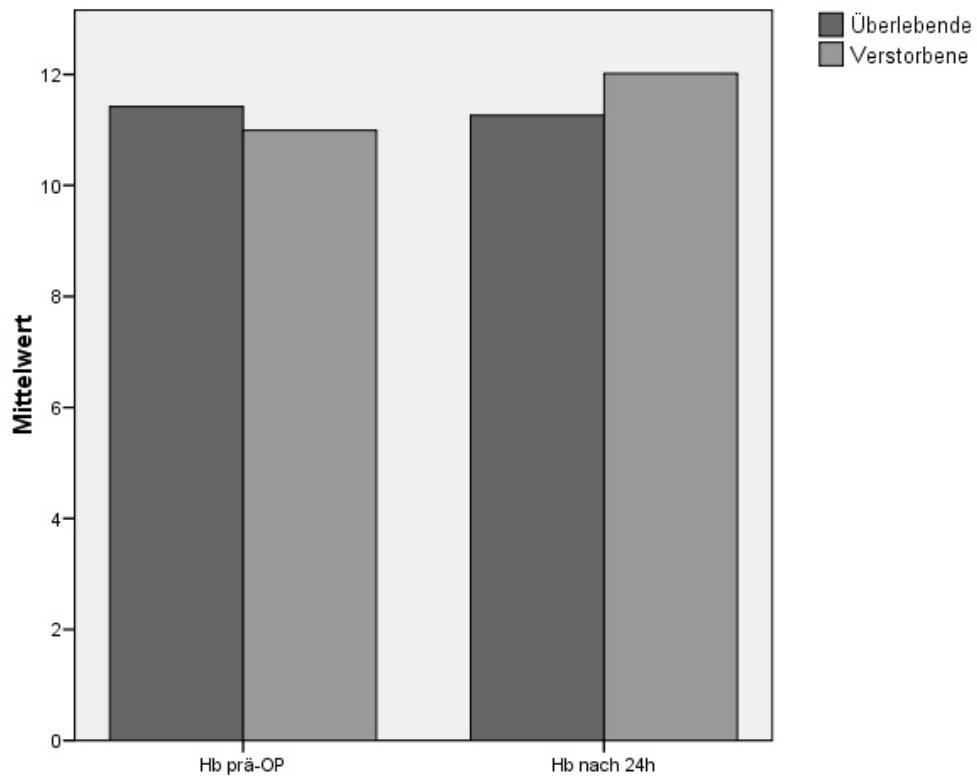


**Abbildung 31: Entwicklung der Thrombozytenzahl der Erwachsenen**



### 3.4.10.6 Hämoglobin (Hb)

Der Hämoglobingehalt des Blutes wurde 24 Stunden post-operativ und 72 Stunden post-operativ erfasst. Die Abbildungen 32 und 33 verdeutlichen die Entwicklung des Hämoglobins der überlebenden gegenüber den verstorbenen Patienten. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen (Kinder, Erwachsene).



**Abbildung 32: Entwicklung des Hb der Kinder**

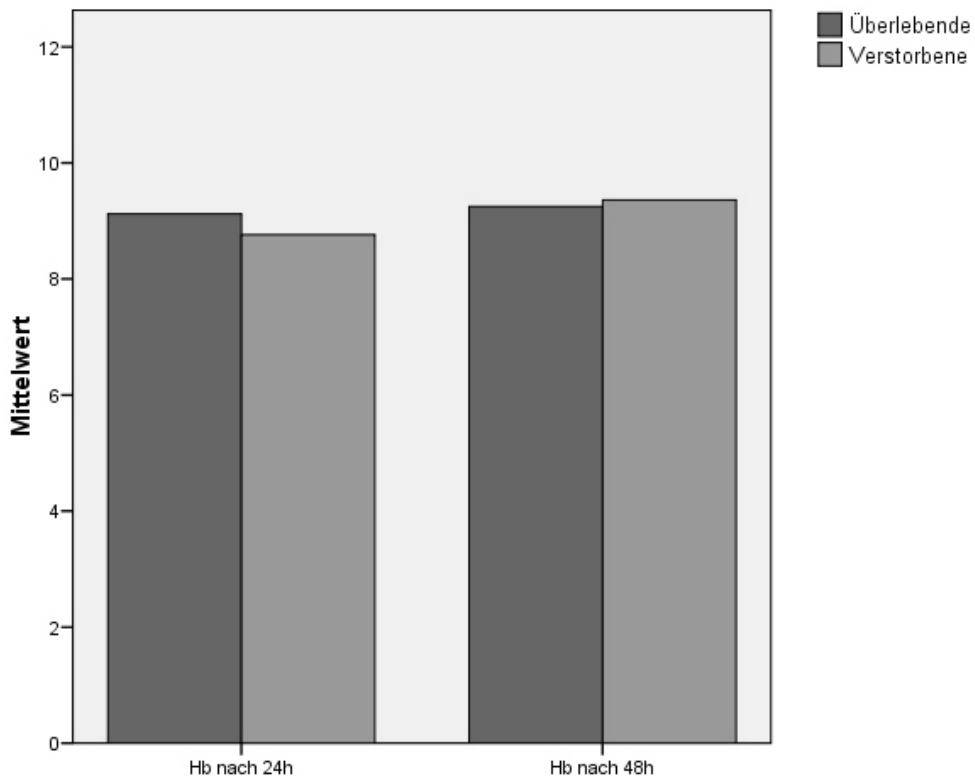


Abbildung 33: Entwicklung des Hb der Erwachsenen

### 3.4.11 Multivariate Überlebensanalyse

Um die Bewertung der einzelnen, das Überleben beeinflussenden, Faktoren zu erleichtern, wurde eine multivariate Überlebensanalyse mithilfe der Cox-Regression durchgeführt. Bei dieser Analyse konnte nur das Alter als unabhängiger prädiktiver Faktor für das Überleben der Patienten gefunden werden.

## 4. DISKUSSION

### 4.1 Vor- und Nachteile der ECMO

Bei ca. 2 – 6 % aller kardiochirurgischen Routineeingriffe sind anschließende hämodynamische Instabilitäten und Low Cardiac Output beschrieben (Noon et al., 1999; Doll et al., 2004). Die Mehrheit dieser Patienten kann mit Hilfe von inotrop wirksamen Medikamenten und/oder vorübergehend durch eine intraaortale Ballongegenpulsation stabilisiert werden. Erweiterte mechanische Kreislaufunterstützung ist bei 0,2 – 1,2 % notwendig.

Ergebnisse anderer Forschungsgruppen sind aus Tabelle 14 zu entnehmen.

<i>Referenz</i>	<i>Patienten-</i> <i>zahl</i>	<i>ECMO</i> <i>bei</i> <i>LOS</i>	<i>Durchschnittsalter</i> <i>(Jahre)</i>	<i>Mittlere</i> <i>Unterstützungszeit</i> <i>(Tage)</i>	<i>30-Tages-</i> <i>Überleben (%)</i>
Muehrcke et al., 1996	23	0,4	47,3 ± 16,4	2,4 ± 1,5	30
Noon et al., 1999	141	n.r.	61,6	3,8	22
Magovern et al., 1999	55	1,0	62 ± 1,4	1,5	36
Fiser et al., 2001	51	0,9	61,0 ± 1,7	2,8	24
Smedira et al., 2001	202	0,5	55 ± 14	n.r.	38
Ko et al., 2002	76	2,6	56,8 ± 15,9	4,8	38
Doll et al., 2004	219	1,2	61,3 ± 12,1	2,8 ± 2,3	24
Klotz et al., 2007	150	n.r.	65,9 ± 11,7	n.r.	25
Combes et al., 2008	81	n.r.	46 ± 16	7	42
Bakthiary et al., 2008	45	45	60,1 ± 13,6	6,4 ± 4,5	47

**Tabelle 14: Ergebnisse anderer Studien, n.r. = not registered**

Im Zeitraum von Januar 1997 bis Juli 2006 benötigten im Klinikum Großhadern 0,7 % der mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine operierten Patienten aufgrund von myokardialen Dysfunktionen nach Kardiotomie eine mechanische Kreislaufunterstützung der Pumpfunktion durch den Einsatz einer ECMO. Gründe sind lange Ischämiezeiten, Reperfusionsschäden oder Aktivierung des Komplementsystems, von neutrophilen Granulozyten und Zytokinen durch die HLM (Taylor, 1998). Bei nicht beherrschbarem kardiogenem Schock und drohendem Herzstillstand trotz maximaler medikamentöser Therapie stellt die mechanische Kreislaufunterstützung mittels ECMO als Ultima Ratio eine sinnvolle therapeutische Option dar.

Voraussetzung ist die potenzielle Reversibilität der zugrundeliegenden Pathologie und/oder die Eignung für eine eventuelle Herztransplantation. Es ist von großer Bedeutung, zum richtigen Zeitpunkt die Entscheidung für den Einsatz der ECMO zur notfallmäßigen mechanischen Kreislaufunterstützung zu treffen. Zur Anwendung kommt diese Therapieoption nur bei medikamentös nicht beherrschbaren Kreislaufsituationen, da aufgrund der Invasivität die Komplikationsrate hoch ist. Trotzdem ist die frühzeitige Entscheidung für die ECMO ein zentraler Faktor für das Patientenüberleben, um sekundären, schockbedingten Organschäden vorzubeugen.

Die ECMO ist die weitverbreitetste Therapieform bei fehlgeschlagenem Weaning von der Herz-Lungen-Maschine bzw. beim postoperativen kardiogenen Schock. Es handelt sich hierbei um eine lebensrettende Möglichkeit bei Patienten, die initial für kein anderes Assist Device vorgesehen waren, oder bei denen die Entscheidung zum Assist Device noch aussteht. Die ECMO stellt eine sofort verfügbare Therapiemöglichkeit dar, die verhältnismäßig einfach in der Handhabung und relativ kostengünstig ist. Bei Patienten mit postoperativem Low Cardiac Output, bei denen ein Weaning von der HLM nicht möglich ist, kann die ECMO vergleichsweise problemlos über die liegenden Kanülen der HLM angeschlossen werden und sowohl eine kardiale als auch eine pulmonale Unterstützung bieten.

In Notfallsituationen ist auch eine offene oder perkutane Kanülierung der Femoralgefäße möglich. Im weiteren Verlauf kann bei diesem Zugangsweg auf eine Sedierung verzichtet werden (Klotz et al., 2002). Es werden geringere Blutungskomplikationen in der Literatur beschrieben (Ko et al., 2002). Allerdings beschreiben Magovern et al. (1999) insbesondere bei älteren Patienten mit bereits atherosklerotisch veränderten Gefäßen eine erhöhte Gefahr der Traumatisierung, welche zu chirurgischen Interventionen wie Embolektomie, Hämatomausräumung oder Gefäßnaht zwingen. Trotz Kanülierung der A. femoralis superficialis kann es zu einer ernsthaften Minderdurchblutung des Beines kommen, weshalb normalerweise die A. femoralis communis bevorzugt wird.

Des Weiteren können über den femoralen Zugangsweg nicht dieselben Flussraten erreicht werden. Bei transthorakaler Kanülierung besteht die Möglichkeit einer Flussteigerung aufgrund des größeren Durchmessers der verwendeten Kanülen (Magovern et al., 1999).

Im Klinikum München-Großhadern wurde nach Abwägung der Vor- und Nachteile die ECMO bei Patienten im kardiogenen Schock nach Operation am offenen Herzen über die vorhandenen Kanülen angeschlossen und auf einen primären Thoraxverschluss verzichtet bzw. nur die Haut verschlossen oder ein Patch eingenäht. In anderen Notfallsituationen erfolgte die Kanülierung über die Femoralgefäße.

Trotz der hohen Erfolgserwartungen müssen dem behandelnden Arzt auch die Grenzen des ECMO-Supports bewusst sein. Die ECMO ist für eine Langzeitunterstützung ungeeignet, die Mobilisation und damit auch Frührehabilitation der Patienten ist stark eingeschränkt, häufig müssen die Patienten sediert werden. Außerdem führt die ECMO zu einer starken Aktivierung des Gerinnungssystems mit darausfolgenden Blutungen oder Infarkten. Die unzureichende Entlastung des linken Ventrikels limitiert die Erholung der myokardialen Pumpfunktion. (Klotz et al., 2007)

#### **4.2 Kritische Betrachtung des Patientenüberleben**

Von den im Klinikum Großhadern mit ECMO behandelten Patienten überlebten 41 % länger als 30 Tage. Im Detail waren es 25 % der Erwachsenen und 74 % der Kinder, die erfolgreich nach Hause entlassen werden konnten. In den Resultaten von ähnlichen Studien an erwachsenen Patienten zeigt sich eine gewisse Varianz der Überlebensraten von 24 % (Doll et al., 2004), 22 % (Noon et al., 1999), 24 % (Fiser et al., 2001) bis zu deutlichen höheren Überlebensraten von 42 % (Combes et al., 2008) und 36 % (Magovern et al., 1999).

Diese Unterschiede könnten mit der Indikationsstellung zur ECMO-Implantation zusammenhängen (Muehrke et al., 1996).

Abweichende Überlebensraten zwischen verschiedenen Studien mögen zum Teil von der Patientenselektion und der möglicherweise nicht mehr sinnvollen Anwendung der ECMO beeinflusst sein. So sind Unterschiede in der NYHA-Klassen, Größe, Gewicht und Alter anzunehmen.

Außerdem wurde beschrieben, dass das klinische Ergebnis der Patienten, die ECMO im postoperativen Zeitraum benötigten, vergleichsweise besser war als das Ergebnis der Patienten, die ohne den Einsatz einer ECMO nicht von der HLM getrennt werden konnten (Muehrke et al., 1996). Das Fehlen von konkreten Richtlinien zur Bestimmung des passenden Zeitpunkts bzw. des passenden Patientenzustandes im Moment der Implantation einer ECMO macht den Vergleich mit anderen Studien schwierig. Derzeit liegt die Entscheidung für oder gegen eine ECMO – innerhalb der gegebenen Spielräume – beim behandelnden Arzt bzw. der behandelnden Klinik.

Durchschnittlich wurden die erwachsenen Patienten  $4,4 \pm 4,0$  Tage lang von der ECMO unterstützt. Hierbei konnten die Patienten, die schlussendlich überlebten und aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten, nach  $6,5 \pm 4,7$  Tage von der ECMO geweant

werden. Die Patienten, die verstarben wurden durchschnittlich  $3,8 \pm 3,7$  Tage durch die ECMO unterstützt. Im Jahr 2001 versuchten Fiser et al. Richtlinien aufzustellen, die eine Entscheidung zum Abbruch der ECMO Therapie erleichtern sollten. Sie kamen zum Schluss, dass nach 48 bis 72 Stunden die Entscheidung zum Wechsel auf ein anderes Assist Device (bridge-to-bridge) oder zum Abbruch der Therapie in Erwägung gezogen werden soll. Nur bei Patienten nach Herztransplantation soll länger mit einer Entscheidung gewartet werden, da es bei diesen Patienten bis zu 120 Stunden bis zur Erholung einer schweren postoperativen pulmonalen Hypertension oder eines Reperfusionsschadens dauern kann (Fiser et al, 2001). In unserer Studie haben wir die Patienten allerdings (wie oben beschrieben) länger als 72 Stunden durch die ECMO unterstützt, um die Erholung der Pumpfunktion und damit ein Überleben zu gewährleisten. Die herztransplantierten Patienten, die überlebten, wurden durchschnittlich nach  $6,0 \pm 5,0$  Tagen von der ECMO geweant. Der Aussage von Fiser et al. können wir demnach nicht zustimmen. Hätten wir unsere Patienten früher von der ECMO getrennt, wären möglicherweise mehr von ihnen verstorben. Ein besseres Ergebnis als andere Gruppen konnten wir durch die längere Zeit an der ECMO jedoch nicht erreichen.

Die Todesursachen waren insgesamt retrospektiv schwer nachvollziehbar, da auf Autopsien zum Großteil verzichtet wurde. Klinisch konnte folgende Verteilung der Todesursachen festgestellt werden: Multiorganversagen (40,6 %), Blutungen (23,2 %), fortbestehendes Low Cardiac Output (21,7 %), thrombembolische Ereignisse (8,7 %) und Transplantatversagen (5,8 %). In einer ausführlichen Studie von Rastan et al. (2006) konnten bei 78 von 154 (= 50,6 %) Patienten Autopsiebefunde bei post-ECMO Patienten ausgewertet werden. Hierbei waren 62,8 % der Todesursachen kardial bedingt, 10,3 % Multiorganversagen, 5,1 % zerebral bedingt, 10,3 % pulmonal bedingt, 2,6 % Lungenembolien, 5,1 % technische Probleme und 3,8 % andere Ursachen. Bei insgesamt 28,2 % der Patienten entsprach die klinisch festgestellte Todesursache nicht der durch die Autopsie verifizierten Todesursache. Darüber hinaus wurden bei 80,8 % der Patienten vorbestehende Begleiterkrankungen festgestellt, die präoperativ nicht bekannt waren und die Entscheidung über eine ECMO-Therapie möglicherweise beeinflusst hätten. Diese Feststellungen sind vergleichbar mit einer vorangegangenen Studie (Rastan et al., 2005) über Autopsiefunde bei unselektierten Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen.

In der heutigen Zeit wird die Herzchirurgie immer häufiger mit immer älteren, multimorbiden Patienten auf der einen Seite und dem modernen Gesundheitssystem mit kosteneffektivem medizinischen Vorgehen und minimalem prä-operativem Krankenhausaufenthalt auf der

anderen Seite konfrontiert. Vorbestehende Komorbiditäten und Risikofaktoren können unter diesen Voraussetzungen leicht übersehen werden.

Des Weiteren fanden Rastan et al. bei 75,6 % der Patienten während der Autopsie klinisch unerkannte Komplikationen. Diese waren vordringlich venöse Thrombosen (assoziiert mit der Anlage eines zentralvenösen Katheters) und systemische thrombembolische Ereignisse. Aufgrund von Blutungen brauchte ein Patient durchschnittlich Transfusionen von 44,8 Erythrozytenkonzentraten.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Antikoagulation während der ECMO-Therapie keinesfalls optimal ist, um bei Patienten im Multiorganversagen einerseits thrombembolischen Ereignissen vorzubeugen und andererseits Blutungen zu vermeiden, da beide Komplikationen häufig auftreten.

Risikofaktoren für den postoperativen Tod von ECMO Patienten sind in der Literatur aufgezeigt. Hierzu gehören höheres Alter (über 50 Jahre), geringere Größe, ausgedehnte Operationen an der Aorta, Rethorakotomie, vorangegangene Myokardinfarkte und der fehlende Einsatz einer IABP (Smedira et al., 2001, Ko et al., 2002, Doll et al., 2004).

Auch in unserer Studie zeigte sich bei einem p-Wert von 0,038 eine signifikant höhere Überlebensrate der unter 60jährigen Patienten. Es ist anzunehmen, dass bei dieser Patientengruppe weniger Komorbiditäten und ein höheres Potential zur Erholung der myokardialen Pumpfunktion vorlag.

Des Weiteren wurde deutlich, dass, wie in der Literatur beschrieben, Patienten nach großen Eingriffen an der Aorta nicht überleben konnten (siehe Gruppe 4 der Erwachsenen: 0 von 6 Überlebende, davon 3 nach Eingriffen an der Aorta). Bei zwei der drei Patienten betrug die Bypasszeit an der Herz-Lungen-Maschine über fünf Stunden. Durch die hochkomplizierten Eingriffe und die erschwerte Kanülierung bei Aortenersatz sind Blutungen häufige Komplikationen, die bei allen unseren Patienten zur Rethorakotomie und bei zweien zum Tod geführt haben. Die Prognose nach solchen Eingriffen ist demnach als sehr ungünstig einzustufen.

Es zeigte sich in unserer Studie jedoch kein statistisch signifikant höheres Überleben der Patienten, bei denen es zum Einsatz einer IABP kam. Wir konnten ein vergleichbares Überleben mit oder ohne Einsatz der IABP verzeichnen. Möglicherweise ist der Ausgangsgesundheitszustand der Patienten, die beide Systeme implantiert bekommen haben, von vornherein prognostisch ungünstiger gewesen als der Zustand der Patienten, die nur mit einer ECMO versorgt waren. Bei dem gleichzeitigen Einsatz der beiden Systeme könnte es

ferner in der Diastole zu einer Gegenpulsation kommen, die den Fluss der ECMO beeinträchtigt.

Durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine während einer Operation am offenen Herzen kommt es neben der Bluttraumatisierung zu verschiedenen pathophysiologischen Reaktionen des Organismus wie Aktivierung des Komplementsystems, der Fibrinolyse, des Kallikrein-Bradikinin-Systems, des Renin-Angiotensin-Systems und der Blutgerinnung (Murphy et al., 2004). Klinisch werden unter anderem eine Leukozytose, ein Temperaturanstieg und eine gesteigerte Kapillarpermeabilität (capillary leak syndrome) beobachtet. Diese führen zu einer Ödemneigung und sekundären Organdysfunktionen von Lunge, Niere, Gehirn und Darm. (Lange, 2006)

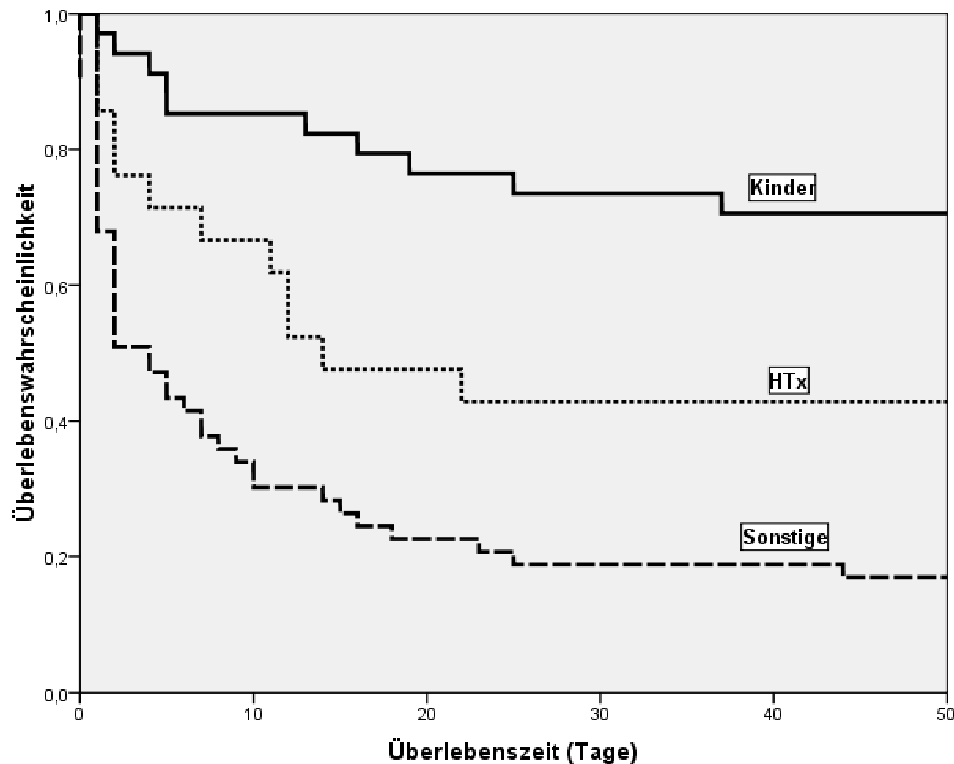
Da diese Effekte mit der Dauer des Einsatzes der Herz-Lungen-Maschine zunehmen und es zu einem stetig zunehmend schlechteren Ausgangspunkt für die ECMO kommt, wurde angenommen, dass die Mortalität der ECMO Patienten von der intraoperativen Bypasszeit abhängt. Diese Hypothese konnte durch die statistische Auswertung des vorliegenden Patientengutes nicht bestätigt werden. Zum gleichen Ergebnis kommen auch Magovern et al., 1999 und Ko et al., 2002.

Muehrke et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied im Überleben der Patienten bezüglich ihres Gewichtes beziehungsweise der Körperoberfläche (Muehrke et al., 1996). In unserer Studie zeigte sich ein hochsignifikanter Vorteil ( $p < 0,001$ ) der Patienten mit einem Gewicht von weniger als 60 kg. Eine im Bereich des Normwertes von  $1,74 \text{ m}^2$  liegende Körperoberfläche ergab bei erwachsenen Patienten einen signifikanten Überlebensvorteil ( $p = 0,037$ ). Durch die eingeschränkten Flussraten der Bio-Medicus Zentrifugalpumpe des Systems (maximal  $7,5 \text{ l/min}$ ) überleben schwere Patienten mit großer Körperoberfläche aufgrund ihres höheren Bedarfs schlechter. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Herzens ist trotz ECMO zu gering ist, um eine ausreichende Blutversorgung der Organe zu gewährleisten. Unglücklicherweise konnten wir keine genauen Flussraten während der Therapie dokumentieren. Allerdings beschrieben Ko et al. eine durchschnittliche Flussrate von  $2,5 \pm 0,8 \text{ l/min}$  bei transfemorale kanülierten Patienten. Muehrke et al. dokumentierten einen geringgradig besseren mittleren Fluss von  $3,3 \text{ l/min}$  (bei großteils femoraler Kanülierung). Bei Patienten mit insgesamt größerem Körpergewicht oder einer größeren Körperoberfläche ist anzunehmen, dass eine zufriedenstellende Blutversorgung im mehr oder weniger ausgeprägten akuten Herzversagen bei möglicherweise zusätzlich bestehenden septischen Zuständen durch die Bio-Medicus Pumpe nicht ausreichend ist. Insbesondere diese Patientengruppe könnte von neuen, technisch höherwertigen Systemen der



Kreislaufunterstützung profitieren (z.B. Levitronix- oder RotaFlow-Zentrifugalpumpe) oder sollten für eine primäre VAD-Implantation berücksichtigt werden.

Nach unserer Erfahrung waren die Patienten mit der besten Chance auf ein erfolgreiches Weaning von der ECMO – nach den Kindern – Patienten nach Herztransplantation. Hier überlebten 9 von 21 Patienten.



**Abbildung 34: Überlebensrate der Kinder im Vergleich zu herztransplantierten Erwachsenen und sonstigen Erwachsenen**

Bei Patienten kann es nach einer Herztransplantation vor allem beim nicht seltenen Rechtsherzversagen zur Notwendigkeit einer ECMO Unterstützung kommen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass ein bereits prä-operativ durch lange Transport- und Ischämiezeiten geschädigtes Spenderherz durch die anschließende Operation noch weiter beeinträchtigt wird und dann primär nicht mehr in der Lage ist eine suffiziente Pumpfunktion herzustellen. Andere Gründe für ein frühes Transplantatversagen nach Herztransplantation stellen sekundäre Reperfusionsschäden und fixierte pulmonale Hypertonie dar (Magovern et al., 1999). In all diesen Fällen handelt es sich um potentiell reversible Schäden. Eine ECMO-Therapie kann somit über einen kurzen Zeitraum das Herz unterstützen, bis es sich erholt hat und wieder die komplette kontraktile Leistung erbringen kann.

Auch Fiser et al. beschreiben in ihrer Studie gute Erfolge der ECMO bei herztransplantierten Patienten (Fiser et al, 2001).

Unter Reanimationsbedingungen wurde die ECMO als letzte Therapieoption bei 10 Patienten eingesetzt. Drei von ihnen konnten gerettet werden. In anderen Studien wurde diese Zahl nicht erreicht (Combes et al, 2008: ein Überlebender von 15 Patienten, Magovern et al., 1999: kein Überlebender).

In der Gruppe der Kinder und Neugeborenen konnten wir eine sehr gute 30-Tage-Überlebensrate von 74,3 % verzeichnen. Diese liegt deutlich über der Überlebensrate von 24,7 % der erwachsenen Patienten. Ähnliche Zahlen werden in der Literatur beschrieben: Balasubramanian et al. beschreiben eine Weaning-Rate von 66 %, Lequier et al. eine Überlebensrate von 68 %, Chaturvedi et al. von 49 %.

Des Weiteren konnten wir dokumentieren, dass alle bis auf zwei der jungen Patienten über 96 Stunden überleben konnten, was die weit größeren Ressourcen dieser Patienten verdeutlicht.

Bei den Neugeborenen und Kindern kommt die ECMO meist nach operativen Eingriffen zur Korrektur von angeborenen Herzfehlern zum Einsatz. Die vorliegenden Missbildungen machen das häufig unreife und dadurch schwache Myokard besonders anfällig für postoperatives Herzversagen und Low Cardiac Output (Shah et al., 2005).

Bis auf die kardialen Fehlbildungen (und teils Unreife bei Frühgeborenen) liegen im Regelfall jedoch keine weiteren pathologischen Befunde vor, welche den Organismus schwächen. Nach kurzer Zeit der postoperativen Kreislaufunterstützung mittels ECMO erholt sich das Myokard häufig folgenlos und kann eine akzeptable Kreislauffunktion aufrechterhalten.

Besonders eindrücklich wird dies durch den Vergleich der Laborparameter unterstrichen. Es fällt auf, dass Laborparameter, die für ein beginnendes oder statthabendes Multiorganversagen sprechen, in der Gruppe der Kinder durchweg vorteilhafter sind und ein wesentlich größeres Erholungspotential haben als bei Erwachsenen. Insbesondere zeigen sich statistisch signifikant bessere Werte von Kreatinin, Creatinkinase, Thrombozytenzahl und Hämoglobin, während bei Bilirubin und AST/GOT lediglich ein Trend zu besseren Werten zu verzeichnen ist (siehe auch unten).

Die Entwicklung von ischämiebedingten Schäden an Endorganen kann als „Schockparameter“ durch die Verlaufsbeurteilung der Laktatwerte beurteilt werden (Sha et al., 2005). Bei frühzeitigem Einsatz der ECMO bei postoperativen Komplikationen könnten noch bessere Ergebnisse erreicht werden (Ghez et al., 2005).

Balsubramanian et al. fanden als Risikofaktoren während ECMO neurologische Komplikationen nach kardiopulmonaler Reanimation, Blutungskomplikationen (insbesondere bei transthorakaler Kanülierung) und Herzrhythmusstörungen während oder nach der ECMO-Therapie. In unserer Studie ergab sich für die Patienten, die aufgrund von Blutungen rethorakotomiert werden mussten, keine Verschlechterung der Prognose.

Ein zusätzlicher Risikofaktor der Mortalität an der ECMO stellt insbesondere bei den Kindern ein zunehmendes Nierenversagen dar (Chan et al., 2008; Kolovos et al., 2003). Dies wird innerhalb der vorliegenden Daten durch die schlechtere Entwicklung des Kreatinins der Verstorbenen verdeutlicht. Eine konsequente Therapie durch Hämofiltration ist daher angezeigt.

Zusätzlich zu diesen weitaus besseren Voraussetzungen der Kinder kommt die Möglichkeit der suffizienten Kreislaufunterstützung durch das Erreichen von adäquaten Flussraten. Flussraten, die bei Erwachsenen nicht zufriedenstellend sind, sind für die Kinder und Neugeborenen ausreichend.

Bei Kindern, die ECMO als Kreislaufunterstützung bei einer akuten kardialen Dekompensation ohne vorausgegangene Operation erhalten haben, wurden die schlechtesten Ergebnisse verzeichnet. Zugrundeliegende Störungen waren bei sechs Kindern eine dilatative Kardiomyopathie (DCM), bei einem Kind eine Mekoniumaspiration, bei einem Kind eine akute Abstoßung des transplantierten Herzens und bei einem Kind ein Herzstillstand bei Sick-Sinus-Syndrom. Überlebt haben das Neugeborene mit Mekoniumaspiration, das Kind mit Herzstillstand und zwei der Kinder mit DCM. Diese zwei letzteren Kinder haben überlebt, da sie im weiteren Verlauf (nach 17 bzw. nach 23 Tagen) herztransplantiert werden konnten.

Durch dieses Ergebnis kann verdeutlicht werden, dass eine ECMO-Versorgung bei Kindern mit schweren strukturellen Myokardschäden sinnvoll ist, wenn in absehbarer Zeit eine Herztransplantation möglich ist.

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden, wie bereits erwähnt, verschiedene Laborwerte im Verlauf erfasst, um ein beginnendes Multiorganversagen aufzuzeigen. Zu diesen zählen Bilirubin und AST/GOT (als Zeichen von Hämolyse und Leberschaden), Kreatinin (als Zeichen einer Nierenschädigung), Thrombozytenzahl und Hämoglobinwert (als Zeichen von Blutungen) und die Gesamt-Creatinkinase (und CK-MB) als frühzeitiger Marker einer Herzmuskelschädigung.

In der Gruppe der Erwachsenen zeigt sich eine statistische Signifikanz der Entwicklung der Thrombozytenzahl bei den Überlebenden. Bei den verstorbenen Patienten zeigt sich eine

deutliche geringere Thrombozytenzahl sowohl nach 24 als auch nach 72 Stunden und ein ausgeprägter Abfall innerhalb dieser Zeit. Dies spricht für einen ausgeprägteren Blutverlust im Rahmen eines MOV. Weiterhin kann davon ausgegangen werden, dass ein nicht unbedeutender Teil der Thrombozyten im Oxygenator zurückgehalten werden, v.a. bei oder nach langer EKZ. In der Gruppe der Kinder zeigen sich höhere Thrombozytenzahlen. Auffallend ist, dass die Kinder im gesamten Verlauf nie so niedrige Thrombozytenzahlen erreichen, wie sie bei den Erwachsenen registriert werden konnten, obwohl die Normwerte für Kinder niedriger liegen. Dies verdeutlicht klar, dass Blutungskomplikationen bei Kindern seltener auftreten und sie damit bessere Chancen auf ein Überleben haben.

Durch die häufig bestehende Thrombozytopenie nimmt auch das Risiko intrakranieller Blutungen erheblich zu. Diese sind mit einer Mortalität von 92,3 % als eine wichtige Komplikation unter ECMO-Therapie anzusehen (Kasirajan et al., 1999). Ein vernünftiger Grad der Antikoagulation, Verhinderung von Nierenversagen und offensiver Thrombozytenersatz könnten das Risiko minimieren. Außerdem wird angenommen, dass hierdurch entstehende neurologische Spätschäden bzw. kindliche Entwicklungsrückstände bei den Überlebenden gemildert werden könnten (Jarjour et al., 1994).

Bei allen Patienten konnte nach 24 und nach 72 Stunden eine massiv erhöhte GOT/AST festgestellt werden. Bei der GOT/AST handelt es sich nicht um ein leberspezifisches Enzym. Sie kommt in verschiedenen anderen Geweben des menschlichen Körpers vor. Sie steigt bei Multiorganversagen, Schockzustand, Leberperfusionstörung, Darmischämie usw.

Bei den verstorbenen Erwachsenen ist die GOT/AST mehr als siebenmal höher als bei den Überlebenden.

Ohne eine statistische Signifikanz zu ergeben zeigt sich bei den Kindern ein durchschnittlicher Rückgang um über die Hälfte bei den Überlebenden nach 72 Stunden und eine Erhöhung auf fast das Doppelte bei den Verstorbenen. Im Rahmen eines Schockzustandes kommt es zu einem akuten Leberversagen mit massivem Anstieg der Transaminasen. Kann der Schock erfolgreich behandelt werden, regeneriert sich die Leberfunktion und damit normalisieren sich auch die Transaminasen.

Bei einem über die Zeit etwa gleichförmigen Anstieg des Kreatinins bei allen Erwachsenen kann eine Tendenz zu höherem Kreatinin bei den verstorbenen Patienten beobachtet werden. Dies spricht für eine ausgeprägtere Form des akuten Nierenversagens. Ähnliches konnten wir bei den Kinder beobachten, mit dem Unterschied, dass die überlebenden Patienten zu jeder Zeit durchschnittlich im Bereich der Norm lagen.

Auch bei den Werten des Bilirubins beobachten wir einen stetigen Anstieg der Laborwerte in allen Gruppen. Wir halten die Bewertung dieses Parameters alleine für sehr problembehaftet, da eine Unterscheidung zwischen einem hämolysebedingten Gesamt-Bilirubinanstieg und einem Anstieg des Gesamt-Bilirubins aufgrund einer Leberzellschädigung im Rahmen eines Multiorganversagens nicht möglich ist. Hierzu ist die getrennte Erfassung von direktem und indirektem Bilirubin erforderlich.

Eine stattfindende Hämolyse wird durch verschiedene Laborparameter angezeigt. Hierbei handelt es sich um erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH), erhöhtes indirektes Bilirubin, erhöhtes freies Hämoglobin, erniedrigtes Haptoglobin und erhöhtes Urobilinogen im Urin. Diese Laborwerte wurden von uns nicht registriert. Das vorliegende Gesamt-Bilirubin im Verlauf allein lässt keine Unterscheidung zu einem Leberversagen zu, welches durch eine Erhöhung des direkten Bilirubins ausgezeichnet wäre. Es ist anzunehmen, dass es im Rahmen der ECMO-Therapie sowohl zum Anstieg des indirekten Bilirubins aufgrund von Hämolyse (v.a. durch die Traumatisierung in der Zentrifugalpumpe) als auch zum Anstieg des direkten Bilirubins aufgrund von Leberversagen und Stauungsleber kommt.

Bei der Creatinkinase (insbesondere CK-MB) handelt es sich um einen Parameter, der direkt mit dem Grad der Herz- oder Skelettmuskelzellschädigung korreliert. Beim Vergleich der Verstorbenen mit den Überlebenden zeigt sich in der Gruppe der Erwachsenen ein deutlicher Trend von einem p-Wert von 0,11 nach 24 Stunden zu einem p-Wert von 0,06 nach 72 Stunden. Dies veranschaulicht die stärkere Schädigung des Myokards bei den Patienten, die schließlich verstarben. Eine Erhöhung der Creatinkinase tritt auch im Rahmen einer Skelettmuskelschädigung bei Beinischämie auf, wie sie nach transfemorale Kanülierung entstehen kann.

In der Gruppe der Kinder beobachteten wir eine sehr hohe CK nach 24 Stunden, die nach 72 Stunden stark rückläufig war bei den überlebenden Patienten gegenüber von fast unveränderten Werten bei denjenigen, die verstarben. Dies spricht dafür, dass Kinder mit einer myokardialen Schädigung gute Chancen auf eine Erholung haben, wohingegen bei den Verstorbenen andere Gründe der Dekompensation vorlagen.

Aufgrund der konsequenten Transfusion von Erythrozytenkonzentraten beim Unterschreiten eines Hämoglobingehaltes von ca. 8 – 9 g/dl kann weder bei den Kindern noch bei den Erwachsenen ein ernstzunehmender Unterschied in der Entwicklung des Hämoglobins verzeichnet werden.

Zur Verlaufsbeurteilung eines Kreislaufschockes wurden regelmäßig Laktatwerte bestimmt. Eine retrospektive Analyse der Werte war strukturell in der gegebenen Zeit nicht durchführbar. Eine weiterführende Untersuchung ist in Zukunft geplant.

Zusammenfassend stellen wir somit fest, dass es verschiedene Laborwerte gibt, die den Patientenzustand relativ konkret erfassen und das Fortschreiten eines Multiorganversagens aufzeigen. Auch Smedira et al. (2001) schätzen die Chancen für ältere Patienten mit z.B. schlechten Ausgangs-Kreatinin- und -Bilirubinwerten als erheblich schlechter ein. Bestimmte Laborwertkonstellationen lassen somit Rückschlüsse auf die Prognose des jeweiligen Patienten ziehen, eventuelle Konsequenzen erkennen und die Einleitung entsprechender Maßnahmen anstreben, was z. B. mit dem präoperativen Euroscore erfasst wird.

Es wurde über Patienten (im Schock) mit höherem Bedarf an inotrop wirksamen Medikamenten, höheren Laktatwerten vor der ECMO und im Verlauf der ersten ECMO-Woche höheren Werten von Bilirubin, Kreatinin und GOT/AST berichtet. Einige von ihnen hätten möglicherweise gerettet werden können, hätte man sich früher zum Einsatz der ECMO entschlossen (Ko et al., 2002). Die Hauptproblematik scheint hierbei in einem zunehmenden Nierenversagen, einer teils extremen Hämolyse bei erhöhten Flussraten und in einem Fortbestehen des myokardialen Pumpversagens zu bestehen. Unsere Daten lassen keine klare Aussage zu einem entstehenden bzw. bestehenden Leberversagen zu. Wir gehen allerdings davon aus, dass die teils sehr stark erhöhten Werte der GOT/AST hauptsächlich durch eine Leberschädigung verursacht sind. Magovern et al., berichteten 1999 über eine Erhöhung der spezifischen Leberenzyme (GPT/ALA) bei Therapiebeginn, die sich während der Therapie nicht weiter verschlechterten. Diese wäre gleichbedeutend mit keinem weiteren Fortschreiten der Leberschädigung unter ECMO-Therapie. Die vorbestehende Transaminasenerhöhung kann auf eine stauungsbedingte Leberschädigung zurückgeführt werden.

Insgesamt kann ein Multiorganversagen eventuell verhindert oder abgeschwächt werden, wenn die Indikation zur extrakorporalen Kreislaufunterstützung großzügig gestellt wird und nicht bis zur kompletten Dekompensation des Patienten abgewartet wird.

Des Weiteren lassen sich bereits prä-operative Risikofaktoren detektieren, die eine intra- bzw. post-operative Dekompensation bzw. Reanimationspflichtigkeit wahrscheinlich machen. Hierzu zählen eine lang bestehende Atherosklerose (KHK, schwere pAVK, Carotisstenose usw.) mit darauffolgenden Myokardinfarkten und reduzierter kardialer Pumpfunktion, bereits stattgehabte Revaskularisierung bei koronarer Herzerkrankung und ein insgesamt instabiler

Gesundheitszustand mit eventuell mehreren Begleiterkrankungen (Smedira et Blackstone, 2001). Perioperative Myokardinfarkte sind keine Seltenheit. Bei durchgeführten Autopsien an Patienten nach mechanischer Kreislaufunterstützung wurden bei 72 % Anzeichen auf einen stattgehabten oder sich entwickelnden Herzinfarkt gefunden (Rastan et al., 2006).

### **4.3 Langzeitergebnisse**

Über Langzeitüberleben und Lebensqualität der erfolgreich von der ECMO gewentenen Patienten liegen sehr wenige Daten vor.

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (SF 36) erfassten Combes et al. erstmals die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life – HRQL) von 28 Patienten (fünf von 34 Überlebenden waren derweilen verstorben, einer konnte nicht erfasst werden), nach einem mittleren Follow Up von elf Monaten. HRQL ist ein multidimensionales Konstrukt, das sich auf Komponenten von Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit aus der Sicht von Patienten bezieht. Hierbei gaben die befragten Patienten – im Vergleich zu Kontrollgruppen – Einschränkungen besonders im Bereich von Gesundheit und gesellschaftlichen Funktionen an, während Vitalität und geistige Leistungsfähigkeit als zufriedenstellend beurteilt wurden. Die Ergebnisse der Befragung waren vergleichbar mit denen von Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA Stadium I und signifikant besser als Patienten im NYHA Stadium III. Die insgesamt beste Lebensqualität wurde in der Gruppe der herztransplantierten Patienten dokumentiert.

Darüber hinaus wurde erstmals über Spätkomplikationen in der Leistengegend und des Beines nach femoraler Kanülierung berichtet. Dabei gaben 40 % der Patienten persistierende neurologische Manifestationen aufgrund von Nervenläsionen an, während persistierende Lymphozelen, arterielle Aneurysmen und/oder Wundheilungsstörungen eher eine Rarität waren. Von einem frühzeitigen Erkennen und der darausfolgenden Behandlung derartiger Komplikationen versprechen sich Combes et al. eine weitere Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Als objektiver Marker des Gesundheitszustandes der Patienten wurde die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bestimmt. Sie lag im Mittel bei 51 %. Auch hier zeigten die Patienten nach Herztransplantation – gemeinsam mit Patienten bei Z.n. Myokarditis – die besten Werte.

Die beschriebenen Ergebnisse der anderen Arbeitsgruppe unterstreichen unsere Ergebnisse, welche deutlich besser bei Patienten nach Herztransplantation waren.

Nicht zu vergessen ist die Evaluation der neuromotorischen und kognitiven Entwicklung von Neugeborenen und Kindern nach einem so schwerwiegenden Therapieverfahren wie der ECMO. Häufig können neurologische Folgen erst im weiteren Verlauf beurteilt werden. In vorangegangenen Studien wurde bei 75 % der Kinder eine normale neuromotorische (Hamrick et al., 2003) und bei 50 % eine normale kognitive Entwicklung (Hamrick et al., 2003; Lequier et al., 2008) verzeichnet.

Ein Langzeit-Follow-Up ist auch im Klinikum Großhadern geplant.

#### **4.4 Ausblick**

Die aufgeführten Faktoren könnten zur Entwicklung von Richtlinien hilfreich sein, welche die Entscheidung für oder gegen eine ECMO erleichtern und insbesondere den richtigen Zeitpunkt der Implantation finden lassen. Im Einzelnen müssen noch genauere, multizentrische Studien durchgeführt werden, um konkrete Risikofaktoren und prädiktive Parameter zu benennen, welche das Outcome der Patienten vorhersagen lassen.

Einen anderer Ansatz bietet das Modell des Bridge-to-bridge. Dieses wurde in der vorliegenden Analyse nicht beleuchtet. Es stellt aber mit Sicherheit eine Alternative dar, die eine gesonderte Studie rechtfertigen würde. Größere Datensammlungen und Analysen wären sinnvoll, um diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Bridge-to-bridge Strategie profitieren können. Die Strategie sieht vor, dass Patienten im kardiogenen Schock (unter Reanimationsbedingungen) primär mit einer ECMO als einfach zu handhabende und kostengünstige Form der Kreislaufunterstützung versorgt werden. Nach Reduktion der Sedierung können am wachen Patienten die neurologischen Folgen klinisch erfasst werden und darauf basierend über den Einsatz eines anderen, für eine langfristige Unterstützung geeigneten, Systems entschieden werden. Bei alten Patienten kommt eine VAD-Implantation auch als Destination Therapy infrage. Chen et al. (2004) entwickelten eine Risikofaktorskala, mit deren Hilfe nach ca. 48 Stunden der ECMO-Unterstützung über das weitere Vorgehen (z.B. VAD-Implantation oder Listung zur Herztransplantation) entschieden werden kann. Eine primäre VAD-Implantation zur Kurzzeitunterstützung scheint nicht sinnvoll, da keine besseren Überlebensraten erreicht werden können (Duncan et al., 1999).

Immer wieder geraten ECMO-Systeme, die einen pulsatilen Fluss erzeugen, in die Diskussion. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass durch einen kontinuierlichen Fluss eine verstärkte katecholaminerge Antwort hervorgerufen und damit der periphere Widerstand erhöht wird. Die daraus entstehenden Lymphödeme führen zu einer Malperfusion und



verschlechtertem Gasaustausch in den Lungenkapillaren. Durch pulsatile Systeme ist vor allem die Durchblutung des Splanchnikusgebietes und des Myokards gesteigert. Ein Multiorganversagen im Laufe eines Schockes kann durch die Aufrechterhaltung und Verbesserung des lymphatischen Flusses und der Mikrozirkulation von Endorganen möglicherweise verhindert werden. Unter diesen Bedingungen kann sich ein Schock schließlich zurückbilden. (Agati et al., 2006)

In naher Zukunft wird sich zeigen, in wieweit Blutpumpen der dritten Generation eine Erhöhung der Blutflussraten und damit eine adäquatere Kreislaufunterstützung ermöglichen werden. Außerdem stellt sich die Aufgabe an die Entwicklung dieser Pumpen, durch entsprechende Beschichtung (z.B. Carmeda-Beschichtung, Phospholipidbeschichtung (Schulz et al., 2002)) die Kontaktaktivierung der Blutzellen und des Gerinnungssystems immer weiter zu reduzieren, um damit Komplikationen und septische Verläufe vermeiden zu können. Es ist anzunehmen, dass durch derartige Verbesserungen das Ergebnis der Patienten, die durch ECMO unterstützt werden, wesentlich verbessert werden kann.

Ein besonderer Augenmerk liegt hierbei auf den in Entwicklung stehenden, über ein Magnetschwebesystem betriebenen, Blutpumpen. Diese erlauben die Aufrechterhaltung des Blutflusses unter Vermeidung eines mechanischen Antriebsrades. Hierdurch können höhere Pumpvolumina als 5 – 6 l/min (wie bei der ECMO) erreicht werden, welche gerade bei Patienten mit einem Gewicht von über 60 kg problematisch niedrig einzustufen sind. Außerdem kommt es nicht zum direkten Kontakt mit Blut und damit wird eine Abnutzung der Oberflächen und Hitzeentwicklung verhindert. Dies ist ein entscheidender Faktor zur Verbesserung der Biokompatibilität (Linneweber et al., 2007; Hoshi et al, 2006).

Ein Beispiel für eine solche Pumpe ist das Levitronix CentriMag – System (bzw. PediVas für Kinder). Es wurde speziell für den Einsatz zur extrakorporalen Zirkulation entwickelt und kann Flussraten bis zu 9,9 l/min aufrechterhalten. Des weiteren wird die Hämolyserate als ca. halb so groß wie bei der Bio-Medicus BP-80 beschrieben. Zwischen Juli 2003 und März 2005 konnten von 150 weltweit durch das Levitronix CentriMag – System unterstützten Patienten 76 Überlebende verzeichnet werden. Zehn weitere Patienten wurden auf ein Langzeit-VAD umgestellt und drei Patienten konnten erfolgreich herztransplantiert werden. Der Anteil der erfolgreich behandelten Patienten im kardiogenen Schock ist somit besser als das Outcome der Patienten, die durch Pumpen der ersten oder zweiten Generation unterstützt wurden. (Hoshi et al., 2006)

Zusammenfassend kann somit gesagt werden, dass die ECMO eine sinnvolle Therapieoption für Patienten im kardiogenen Schock bietet, die anderenfalls versterben würden. Sie ist schnell verfügbar und kann eine ausreichende kardiopulmonale Unterstützung bieten, um eine weitere Belastung des Herzens zu vermeiden und die myokardiale Erholungsphase einzuleiten. Sie gibt den klinisch tätigen Ärzten Zeit zur Abwägung der weiteren eventuell invasiveren Vorgehensweise bei Patienten, die unerwarteterweise nicht von der HLM entwöhnt werden können bzw. im kardiogenen Schock ins Krankenhaus eingeliefert werden.

Trotz ECMO Therapie ist das Low Cardiac Output gerade bei Erwachsenen mit einer beträchtlichen Mortalität verbunden. Nach unserer Erfahrung hat sich gezeigt, dass Kinder und Neugeborene nach der Korrektur von angeborenen Herzfehlern und Empfänger eines Spenderherzens insbesondere von einer temporären Unterstützung profitieren. Dies deutet stark darauf hin, dass eine erfolgreiche Entwöhnung von der ECMO nur bei potentiell noch reversiblen Myokardschäden zu erwarten ist.

Patienten, die bereits fortgeschrittene strukturelle Veränderungen am Myokard aufweisen, welche eine Erholung unwahrscheinlich machen, sollten demnach für eine primäre Implantation eines VAD vorgesehen bzw. zur Herztransplantation gelistet werden.

Bei schweren, großen Patienten oder (prä-) septischen Verläufen, die hohe Flussraten notwendig machen, sollte eine Pumpe mit großem Herzzeitvolumen gewählt werden (z.B. Levitronix oder RotaFlow).

Eine Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten im weiteren Verlauf halten wir für sinnvoll und notwendig.

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei ca. 1 % der herzchirurgischen Patienten kommt es postoperativ oder im Verlauf von schweren Herzerkrankungen zu einer therapierefraktären myokardialen Pumpschwäche (Low Cardiac Output). Häufig wird primär die Indikation zur mechanischen Kreislaufunterstützung durch Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) gestellt, da sie schnell verfügbar, einfach in der Handhabung und relativ kostengünstig ist.

Diese retrospektive Studie analysiert und vergleicht das klinische Ergebnis von 108 Erwachsenen und Kindern mit Low Cardiac Output, die durch das Bio-Medicus® Pumpsystem der Firma Medtronic® (Minnesota, USA) unterstützt wurden.

Ziel dieser Studie ist die Identifizierung von Vorhersagewerten zur Vermeidung von Komplikationen und zur Verbesserung der Überlebensraten.

Von Januar 1997 bis Juli 2006 wurde bei insgesamt 108 Patienten (35 Kinder, 73 Erwachsene) eine venoarterielle ECMO zur mechanischen Kreislaufunterstützung aufgrund eines Low Cardiac Output eingesetzt.

Das ECMO-System ist ein nicht-pulsatiles, extrakorporales Assist Device. Es besteht aus einer Zentrifugalpumpe (Bio-Pump®, Medtronic®, Minnesota, USA), einem Hohlfaser-Oxygenator (Hilite 7000 LT oder 2400 LT, Medos®, Stolberg, Deutschland) mit integriertem Wärmeaustauscher und einem Monitor (Medtronic®, Minnesota, USA). Im gesamten Kreislauf werden Heparin beschichtete Schlauchsysteme verwendet.

Die Patienten wurden entsprechend der durchgeführten Operationen in Gruppen zusammengefasst: Korrektur von angeborenen Herzfehlern (n = 35), Herztransplantation (n = 21), Bypass- und/oder Klappen-Operation (n = 33), andere Operationen (n = 6). In einer fünften Gruppe wurden Patienten mit ECMO-Implantation als Notfallindikation ohne vorangegangene Operation vereint (n = 13).

Die Gewinnung der Daten erfolgte aus der herzchirurgischen Datenbank und beinhaltete Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, eventuell vorhandene Risikofaktoren, intraoperative Bypass- und Aortenabklemmzeit, Dauer der ECMO-Therapie und verschiedene Laborparameter im Verlauf.

Die Kanülierung erfolgte in der Regel transthorakal über die vorhandenen Anschlüsse der Herz-Lungen-Maschine und nur in den Ausnahmefällen ohne vorherige Operation transfemoral.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten durchschnittlich für  $5,1 \pm 5,6$  Tage mit der ECMO verbunden waren. Insgesamt konnte ein 30-Tage-Überleben von 40,7 % verzeichnet werden. Nach einem Jahr lag die Gesamtüberlebensrate bei 36,1 %. Die besten Ergebnisse im Gesamtüberleben wurden in der Gruppe der Kinder (24/35; 65,7 %) und bei Erwachsenen mit Zustand nach Herztransplantation (9/21; 42,9 %) erzielt. Am ungünstigsten verlief die Therapie für Patienten nach Bypass- und/oder Klappenoperationen (4/33; 12,1 %) und bei anderen Operationen (0/6; 0 %).

Gründe für das Versterben der Patienten waren Multiorganversagen (40,6 %), Blutungen (23,2 %), fortbestehendes Low Cardiac Output (21,7 %), thrombembolische Ereignisse (8,7 %) und Transplantatversagen (5,8 %).

Patientenalter und -gewicht (und die damit korrespondierende Körperoberfläche) konnten statistisch als signifikant prädiktive Einflussgrößen für das Patientenüberleben erkannt werden. Darüber hinaus erwiesen sich bei Kindern hohe Kreatininwerte, bei Erwachsenen erhöhte Werte für AST/GOT und niedrige Thrombozytenzahlen als prognostisch ungünstig.

Zusammenfassend ergeben sich aus der vorliegenden Studie die besten Ergebnisse für Kinder und herztransplantierte Erwachsene. Bei diesen Patienten ist davon auszugehen, dass die myokardiale Schädigung noch umkehrbar und eine Erholung der Pumpleistung nach einer kurzen Zeit der mechanischen Unterstützung möglich ist. Bei älteren, meist multimorbiden Patienten können derartige Erfolge aufgrund der mangelnden Ressourcen und irreversiblen Schäden häufig nicht mehr erreicht werden.

Verschiedene Laborkonstellationen lassen auf ein beginnendes Multiorganversagen schließen und können richtungsweisende Hilfen für eine weitere Therapieplanung (Herztransplantation, Bridge-to-bridge, Abbruch der Therapie) geben.

Eine Studie zur Auswertung der Langzeitergebnisse, insbesondere der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ist geplant.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Agati S, Mignosa C, Ciccarello G, Salvo D, Ündar A. Initial european clinical experience with pulsatile extracorporeal membrane oxygenation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25 (4): 400 – 403.
2. Bakhtiary F, Keller H, Dogan S, Dzemali O, Oezaslan F, Meininger D, Ackermann H, Zwissler B, Kleine P, Moritz A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock: clinical experiences in 45 adult patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135 (2): 382 – 388.
3. Balasubramanian SK, Tiruvoipati R, Amin M, Aabideen KK, Peek GJ, Sosnowski AW, Firmin RK. Factors influencing the outcome of paediatric cardiac surgical patients during extracorporeal circulatory support. *J Cardiothorac Surg.* 2007; 11; 2:4.
4. Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *Asaio J.* 2005; 51 (5): 487 – 489.
5. Chan T, Thiagarajan RR, Frank D, Bratton SL. Survival after extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in infants and children with heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 136: 984 – 992.
6. Chaturvedi RR, Macrae D, Brown KL, Schindler M, Smith EC, Davis KB, Tsang V, Elliott M, de Leval M, Gallivan S, Goldman AP. Cardiac ECMO for biventricular hearts after pediatric open heart surgery. *Heart.* 2004; 90: 545 – 551.
7. Chen YS, Ko WJ, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen RJC, Chou NK, Hsu RB, Lin FY, Wang SS, Chu SH, Yu HY. Risk factor screening scale to optimise treatment for potential heart transplant candidates under extracorporeal membrane oxygenation. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1818–1825
8. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal

- membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36 (5): 1404 – 1411.
9. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal life support registry report 2004. *Asaio J.* 2005; 51 (1): 4 – 10.
  10. Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, Nolan PE, McClellan D, Smith RG, Slepian MJ. Total artificial hearts: bridge to transplantation. *Cardiol Clin.* 2003; 21 (1): 101 – 113.
  11. Doll N, Kiaii B, Borger M, Bucerius J, Krämer K, Schmitt DV, Walther T, Mohr F. Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77 (1): 151 – 157.
  12. Duncan BW, Hraska V, Jonas RA, Wessel DL, Del Nido PJ, Laussen PC, Mayer JE, Lapierre RA, Wilson JM. Mechanical circulatory support in children with cardiac disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 117 (3): 529 – 542.
  13. Edmunds LH. Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (6): 2220 – 2223.
  14. Fischer U, Mehlhorn U. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP). In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg). *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungenmaschine.* Steinkopff. Darmstadt. 2006; 217 – 223.
  15. Fiser SM, Tribble CG, Kaza AK, Long SM, Zacour RK, Kern JA, Kron IL. When to discontinue Extracorporeal Membrane Oxygenation for postcardiotomy support. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 210–214.
  16. Ghez O, Horea, Feier, Ugehtto F, Fraisse A, Kreitmann B, Metras D. Postoperative extracorporeal life support in pediatric cardiac surgery: recent results. *Asaio J.* 2005; 51(5): 513-516.

17. Hamrick SEG, Gremmels DB, Keet CA, Leonard CH, Connel JK, Hawgood S, Peicuch RE. *Pediatrics*. 2003; 111: e672 – e675.
18. Haworth WS. The development of the modern oxygenator. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76 (6): 2216 – 2219.
19. Hoefler D, Ruttman E, Poelzl G, Kilo J, Hoermann C, Margreiter R, Laufer G, Antretter H. Outcome evaluation of the bridge to bridge concept in patients with cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82 (1): 28 – 33.
20. Hoshi H, Shinshi T, Takatani S. Third-generation blood pumps with mechanical noncontact magnetic bearings. *Artif Organs*. 2006; 30 (5): 324 – 338.
21. Huang SC, Wu ET, Chen YS, Chang Ci, Chiu IS, Chi NH, Wu MH, Wang FY, Ko WJ. Experience with extracorporeal life support in pediatric patients after cardiac surgery. *ASAIO J*. 2005; 51(5): 517-521.
22. Iwahashi H, Yuri K, Nosé Y. Development of the Oxygenator: past, present and future. *J Artificial Organs*. 2004; 7 (3): 111 – 120.
23. Jarjour IT, Ahdab-Barmada M. Cerebrovascular lesions in infants and children dying after extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Neurol*. 1994; 10 (1): 13 – 19.
24. Kaczmarek I, Sachweh J, Groetzner J, Gulbins H, Mair H, Kozlik-Feldmann R, Zysk S, Reichart B, Daebritz S. Mechanical circulatory support in pediatric patients with the MEDOS assist device. *Asaio J*. 2005; 51 (5): 498 – 500.
25. Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15: 508 – 514.
26. Kinsella J, Gerstmann DR, Rosenberg AA. The effect of extracorporeal membrane oxygenation on coronary perfusion and regional blood flow distribution. *Pediatr Res*. 1992; 31 (1): 80 – 84.

27. Klotz S, Loehner A, Drees G, Scheld HH. Chirurgische Therapie der Herzinsuffizienz. *Herz*. 2006; 31 (5): 445 – 454.
28. Klotz S, Rukosujew A, Welp H, Schmid C, Tjan TDT, Scheld HH. Primary extracorporeal membrane oxygenation versus primary ventricular assist device implantation in low cardiac output syndrome following cardiac operation. *Artificial Organs*. 2007; 31 (5): 390 – 394.
29. Ko WJ, Lin CY, Chen RJ, Wang SS, Lin FY, Chen YS. Extracorporeal membrane oxygenation support for adult postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 2002; 73 (2): 538 – 545.
30. Kolovos NS, Bratton SL, Moler FW, Bove EL, Ohye RG, Bartlett RH, Kulik TJ. Outcome of pediatric patients treated with extracorporeal life support after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76: 1434 – 1442.
31. Kopp R, Henzler D, Dernbinski R, Kuhlen R. Extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten Lungenversagen. *Anaesthesist*. 2004; 53: 168 – 174.
32. Lange R. Herzchirurgie. In: Siewert JR. *Chirurgie*, 8. Auflage. Springer. 2006; 361 – 432.
33. Lequier L. Extracorporeal life support in pediatric and neonatal critical care: a review. *J. Intensive Care Med*. 2004; 19 (5): 243 – 258.
34. Lequier L, Joff AR, Robertson CMT, Dinu IA, Wongswadiwat Y, Anton NR, Ross DB, Rebeyka IM. Two-year survival, mental, and motor outcomes after cardiac extracorporeal life support at less than five years of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008; 136: 976 – 983.
35. Lewandowski K. Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens. *Intensivmed*. 2001; 38: 426 – 436.



36. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*. 2006; 61 (10): 984 – 995.
37. Linneweber J, Dohmen PM, Kertzsch U, Affeld K, Nosé Y, Konertz W. The effect of surface roughness on activation of the coagulation system and platelet adhesion in rotary blood pumps. *Artif Organs*. 2007; 31 (5): 345 – 351.
38. Magovern GJ Jr, Simpson KA. Extracorporeal membrane oxygenation for adult cardiac support: the Allegheny experience. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68 (2): 655 – 661.
39. Massetti M, Tasle M, Le Page O, Deredec R, Babatasi G, Buklas D, Thuaudet S, Charbonneau P, Hamon M, Grollier G, Gerard JL, Khayat A. Back from irreversibility: extracorporeal life support for prolonged cardiac arrest. *Ann Thorac Surg*. 2005; 79 (1): 178 – 183.
40. Muehrcke DD, McCarthy PM, Stewart RW, Foster RC, Ogella DA, Borsh JA, Cosgrove DM. Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg*. 1996; 61 (2): 684 – 691.
41. Muellenbach RM, Wunder C, Nuechter DC, Smul T, Trautner H, Kredel M, Roewer N, Brederlau J. Early treatment with arteriovenous extracorporeal lung assist and high-frequency oscillatory ventilation in a case of severe acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51 (6): 766 – 769.
42. Münch F, Cesnjevar R, Harig F. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) – Spezifikation und Einsatz in der Pädiatrie. In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg). *Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungenmaschine*. Steinkopff. Darmstadt. 2006; 261 – 279.
43. Murphy GJ, Angelini GD. Side effects of cardiopulmonary bypass: what is the reality? *J Card Surg*. 2004; 19 (6): 481 – 488.
44. Noon GP, Lafuente JA, Irwin S. Acute and temporary ventricular support with BioMedicus centrifugal pump. *Ann Thorac Surg*. 1999; 68 (2): 650 – 654.

45. Preuße CJ, Schulte D. Intraaortale Ballongegenpulsation (IABP): Eine Standortbestimmung. In: Korb H, Borowski A, de Vivie ER. Neue Wege in der Herz-Lungen-Maschinen-Technik und der assistierten Kreislaufzirkulation. Steinkopff. Darmstadt. 1992; 9 – 17.
46. Rastan AJ, Krämer K, Doll N, Mohr FW. Kardiale Indikationen zur extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). In: Feindt P, Harig F, Weyand M (Hrsg). Empfehlungen zum Einsatz und zur Verwendung der Herz-Lungenmaschine. Steinkopff. Darmstadt. 2006; 243 – 259.
47. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, Lehmann S, Wittekind C, Mohr FW. Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs* 2006; 29 (12): 1121 – 1131.
48. Rastan AJ, Gummert JF, Lachmann N, Walther T, Schmitt DV, Falk V, Doll N, Caffier P, Richter MM, Wittekind C, Mohr W. Significant value of autopsy for quality management in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 (6): 1292 – 1300.
49. Schmid C. 2002. Leitfaden Erwachsenenherzchirurgie, 1. Auflage. Steinkopff, Darmstadt.
50. Schulz CM, Pritisanac A, Schütz A, Kilger E, Platzer H, Reichart B, Wildhirt SM. Effects of phospholipid-coated extracorporeal circuits on clinical outcome parameters and systemic inflammatory response in coronary artery bypass graft patients. *Heart Surg Forum*. 2002; 6 (1): 47 – 52.
51. Shah SA, Shankar V, Churchwell KB, Taylor MB, Scott BP, Bartilson R, Byrne DW, Christian KG, Drinkwater DC. Clinical outcomes of 84 children with congenital heart disease managed with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery. *ASAIO J*. 2005; 51(5): 504-507.

52. Smedira NG, Blackstone EH. Postcardiotomy mechanical support: Risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2001; 71: 60 – 66.
53. Smedira NG, Moazami N, Godine CM, McCarthy PM, Apperson-Hansen C, Blackstone EH, Cosgrave DM. Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 122 (1): 92 – 102.
54. Tayama E, Hayashida N, Akasu K, Kosuga T, Fukunaga S, Akashi H, Kawara T, Aoyagi S. Biocompatibility of heparin-coated Extracorporeal bypass circuits: new heparin bonded bioline system. *Artif Organs.* 2000; 24 (8): 618 – 623.
55. Taylor KM. Brain damage during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 65 (4 Suppl 1): S20 – S26, S27 - S28.
56. Wolfson PJ. The development and use of extracorporeal membrane oxygenation in neonates. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (6): 2224 – 2229.
57. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirche EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski A, Miller RG. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomised prospective study. *JAMA.* 1979; 242 (20): 2193 – 2196.

## **7. PUBLIKATION**

Brenner P, Kainzinger S, Deutsch MA, Kaczmarek I, Sodian R, Ueberfuhr P, Meiser B, Schmoeckel M, Reichart B. Extracorporeal membrane oxygenation in 108 patients with low cardiac output – a single center study. - on going

## 8. DANKSAGUNG

Ich danke Herrn Prof. Dr. B. Reichart für die Möglichkeit, an seiner Klinik promovieren zu dürfen und die Überlassung des Themas.

Ich möchte Herrn PD Dr. P. Brenner für sein großes Engagement, seine Betreuung und seine stets hilfreiche Beratung danken. Er hat bei mir das Interesse für die Herzchirurgie geweckt und mich stets motiviert, ein ganzheitliches Bild der Patienten zu sehen. Durch seine fortdauernd positive Einstellung und Förderung verlor ich nie den Spaß an der Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn PD Dr. I. Kaczmarek bedanken, der mich mit seinem herzchirurgischen und statistischen Wissen unterstützt und selbst nach der Klinikarbeit noch Zeit gefunden hat, mir statistische Grundlagen klarzumachen, Daten zu sortieren und Grafiken und Statistiken zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt den Dres. W. Hattensperger, G. Girisch und C. Schmitt-Hausser. Über all die langen Jahren haben sie immer persönliches Interesse an mir und meinem Werdegang gezeigt, stets Verständnis und ein offenes Ohr für mich gehabt und mir den klinischen Alltag und das praktische Arbeiten eines Arztes näher gebracht. Meine Entwicklung wurde durch die Arbeit in ihrer Iatros-Klinik entscheidend beeinflusst.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden, insbesondere bei meinen Eltern bedanken. Als niedergelassene HNO-Ärzte haben sie mich nie unnötig unter Druck gesetzt, mir aber immer die Freude an ihrem Beruf vermittelt. Vielen Dank für eure grenzenlose Geduld, das Verständnis und die Unterstützung.

## 9. LEBENSLAUF

Name: Sandra Maria Kainzinger

Geboren: 18. Juli 1983 in München

Schulbildung: 1989 – 1993 Grundschule am Niederbronnerweg Fürstenfeldbruck  
1993 – 2002 Graf-Rasso-Gymnasium Fürstenfeldbruck

Studium: 2002 – 2008 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-  
Maximilians-Universität München

08/2004 Physikum

2007 – 2008 Praktisches Jahr  
Innere Medizin:  
Klinikum Starnberg, Lehrkrankenhaus der LMU  
Chirurgie:  
Ospedale Regionale di Lugano, Schweiz  
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde:  
Klinikum München-Pasing, Lehrkrankenhaus der  
LMU

12/2008 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Berufliche Laufbahn: seit 01/2009 Assistenzärztin der HNO in der Praxis Dres.  
Kainzinger, Fürstenfeldbruck