
Aus der Herzchirurgischen Klinik und Poliklinik.

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Extra Corporeal Life Support
und linksventrikuläre Entlastung

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

vorgelegt von

Frank Hans Born

aus Hammelburg

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Hagl

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. Sabina Günther

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2020

Bibliographische Beschreibung

Frank Hans Born, Master Cardiovascular Technology

Promotion 2020

Extra Corporeal Life Support und
linksventrikuläre Entlastung

LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT

HERZCHIRURGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Hagl

99 Seiten, 35 Literaturangaben, 62 Abbildungen, 9 Tabellen

Widmung

Für meine Familie

Eidesstattliche Versicherung

Born, Frank Hans

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Extra Corporeal Life Support und linksventrikuläre Entlastung

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wörthsee, den 15.05.2020

Ort, Datum

Frank Born

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|--|----|
| 1 | Einleitung..... | 7 |
| 1.1 | Geschichte und Entwicklung der extrakorporalen Systeme..... | 7 |
| 1.2 | Prinzip und Funktion der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) | 7 |
| 1.2.1 | Ersatz der Herzfunktion | 9 |
| 1.2.2 | Ersatz der Lungenfunktion | 9 |
| 1.2.3 | Reservoir | 10 |
| 1.2.4 | Kardioplegie | 10 |
| 1.2.5 | Sauger Pumpen..... | 11 |
| 1.2.6 | Wärmetauscher | 11 |
| 1.2.7 | Normo-/Hypothermiegerät | 12 |
| 2 | Etablierung minimierter Systeme | 13 |
| 2.1 | Extrakorporaler Lungenersatz | 14 |
| 2.2 | Extrakorporaler Herz-Lungen-Ersatz (v-a ECMO)..... | 16 |
| 2.3 | Die ECLS als Vergleich zu alternativen Verfahren | 20 |
| 2.4 | Struktur des ECLS Programms an der LMU | 24 |
| 3 | Komplikationen während der ECLS Therapie | 29 |
| 3.1 | Thromboembolische Komplikationen..... | 29 |
| 3.2 | Blutungen | 31 |
| 3.3 | Harlequin Syndrom | 32 |
| 3.4 | Fehllage der Kanülen | 33 |
| 3.5 | Mikroblasenaktivität und Luftembolie..... | 34 |
| 3.6 | Linksventrikuläre Belastung | 37 |
| 3.7. | Linksventrikuläre Entlastung | 38 |
| 3.7.1 | Linksventrikuläre Ventkatheter Anlage | 39 |

| | | |
|-------|---|----|
| 3.7.2 | Künstlicher Vorhof Septum Defekt..... | 40 |
| 3.7.3 | Impella® | 42 |
| 4 | Fragestellung..... | 44 |
| 5 | Linksventrikuläre Entlastung..... | 45 |
| 5.1 | Material und Methode | 45 |
| 5.2 | Vorversuche | 48 |
| 5.3 | Versuchsaufbau | 50 |
| 6 | Statistische Datenanalyse | 55 |
| 7 | Linksventrikuläre Entlastung..... | 56 |
| 7.1 | Ergebnisse bei einem Hämatokritwert von 25,1% | 56 |
| 7.2 | Ergebnisse bei einem Hämatokritwert von 30,4% | 58 |
| 7.3 | Ergebnisse bei einem Hämatokritwert von 35,1% | 60 |
| 8 | Diskussion..... | 65 |
| 9 | Schlussfolgerung..... | 68 |
| 10 | Abkürzungsverzeichnis | 69 |
| 11 | Literatur | 71 |
| 12 | Anhang..... | 74 |
| 12.1 | Abbildungsverzeichnis | 74 |
| 12.2 | Tabellen Verzeichnis..... | 78 |
| 13 | Publikationsliste..... | 94 |
| 14 | Danksagung | 99 |

1 Einleitung

1.1 Geschichte und Entwicklung der extrakorporalen Systeme

Die erste Operation am Herzen wurde von Ludwig Rehn 1896 in Frankfurt am Main durchgeführt, indem er eine Stichverletzung am rechten Herzen mittels Direktnaht versorgte. Dieser heroische und zuletzt auch erfolgreiche Eingriff gilt noch heute als Geburtsstunde der modernen Herzchirurgie.

Ausgelöst durch Rehns Pioniergeist wurden weitere Operationen primär am schlagenden Herzen durchgeführt. Wesentliche Meilensteine stellten die von William Bigelow verwendete Oberflächenhypothermie 1950 [1] und die Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation 1953 durch J. H. Gibbon dar [2]. Zusammen entwickelten sie ein geschlossenes System, welches aus einer steuerbaren Pumpe sowie einer Vorrichtung zum Gasaustausch mit der Möglichkeit einer Beeinflussung der Körpertemperatur bestand. Damit war es möglich, das Herz temporär still zu stellen und zunächst Vorhof Septum – später auch Ventrikel Septum Defekte zu verschließen. Im Weiteren folgte der Austausch von Herzklappen und der Ersatz der herznahen Körperschlagader. Dennoch waren die ersten Operationen mit zahlreichen Nebenwirkungen der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) assoziiert, so dass diese über die Jahre kontinuierlich verbessert und weiterentwickelt wurden. Diese Entwicklung stellte letztlich die Voraussetzung für eine moderne Herzchirurgie dar, so dass im Jahre 2019 in Deutschland über 80.000 Operationen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation durchgeführt wurden [3].

1.2 Prinzip und Funktion der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ)

Eingriffe am offenen Herzen und an den großen Gefäßen sind in der Regel nur am nichtschlagenden Herzen durchführbar. Hierbei werden das Herz und die Lungen aus dem normalen Kreislauf ausgeschaltet und deren Funktion von einer sog. Herz-Lungen-Maschine (HLM) übernommen. Diese als EKZ oder kardiopulmonaler Bypass bezeichnete Technik stellt die Basis für viele operative Eingriffe am Herzen dar. In der Regel besteht die HLM aus einer Vielzahl von Komponenten (*siehe Abbildung 1*). Neben dem Oxygenator mit integriertem

Wärmetauscher enthält das System ein venöses Reservoir, Filtersysteme und Pumpen, die durch Schläuche das Blut vom Herzen weg oder in den Körper transportieren. Die einzelnen Komponenten können dabei unterschiedlich angeordnet werden und sorgen für eine sichere Durchführung der EKZ. In der Regel wird die HLM über Kanülen im venösen und arteriellen System entweder zentral oder unter Umständen auch an periphere Gefäße angeschlossen. Grundsätzlich gilt es mit Hilfe der HLM ein Herzzeitvolumen (HZV) zu erreichen, um die peripheren Organe und das für Ischämie sehr sensible Gehirn ausreichend zu versorgen.

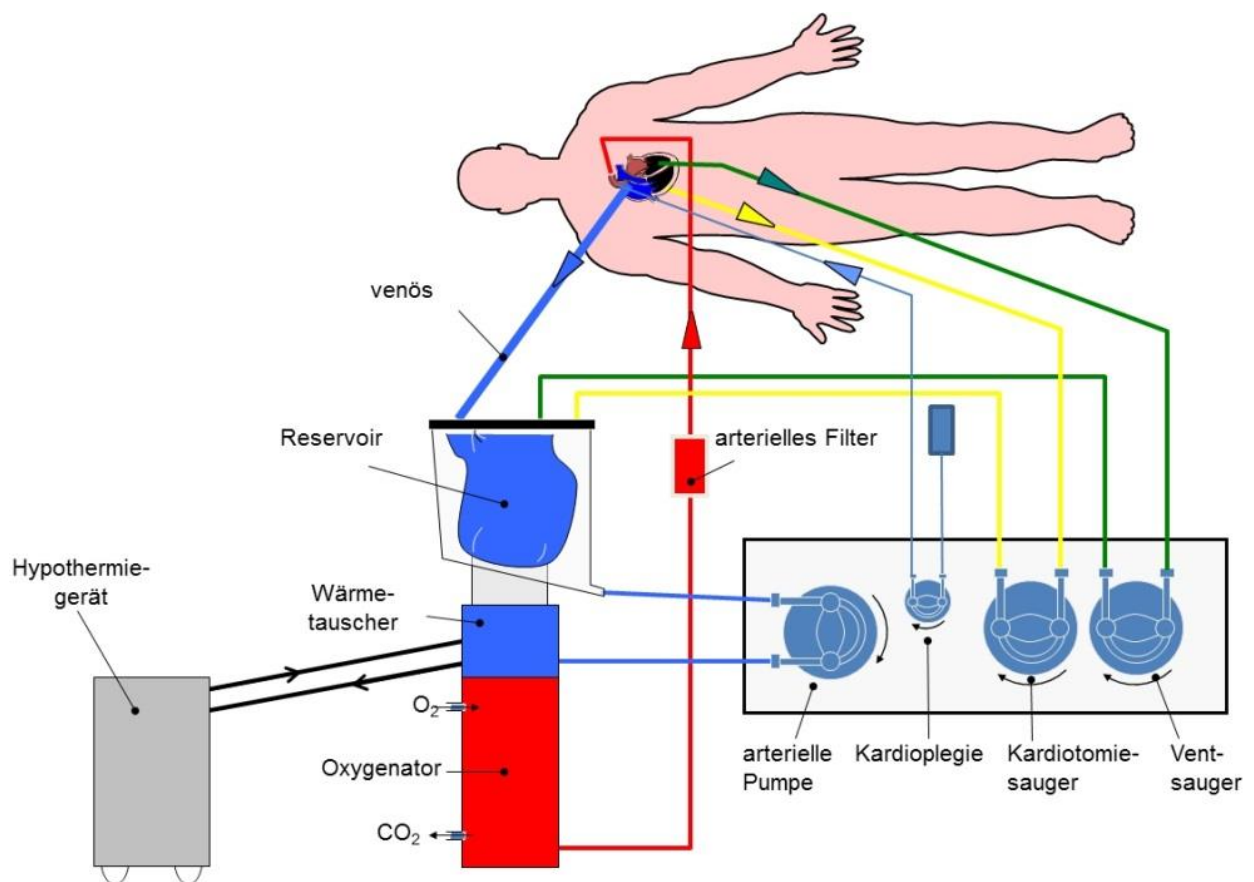


Abbildung 1: Herz-Lungen Maschine mit allen Komponenten: arterielle Pumpe, Oxygenator, Reservoir, Kardioplegie, Hypothermiegerät und Saugerpumpen

1.2.1 Ersatz der Herzfunktion

An der HLM wird die Herzfunktion durch die arterielle Pumpe übernommen. Das benötigte Herz-Zeit-Volumen (HZV) berechnet sich aus der Körperoberfläche (KOF) und dem Cardiac Index (CI) entsprechend der folgenden Formel:

$$\text{KOF nach du Bois} = \sqrt{\text{cm}/\text{Größe} \times \text{kg}/\text{Gewicht}} \times 0,01672 \text{ m}^2.$$

Das HZV wird wie folgt berechnet: $\text{HZV} = \text{KOF} \times \text{CI}$

Unter normothermen Bedingungen beträgt der angestrebte CI 2,4 l/min/m², unter hypothermen Bedingungen (< 30° Celsius) kann die Flussrate durch Reduktion des Metabolismus auf 1,8 l/min/m² reduziert werden. Grundsätzlich gilt, dass eine Temperaturabhängigkeit zwischen der notwendigen Perfusionsrate und der Temperatur besteht [4]. Die Steuerung erfolgt dann durch die arterielle Pumpe, das Flussmuster ist in der überwiegenden Zahl der Fälle nicht pulsatil.

1.2.2 Ersatz der Lungenfunktion

Die arterielle Pumpe saugt das venöse Blut aus dem Reservoir und pumpt es in den Membran Oxygenator. Dort findet die Sauerstoff (O₂) Anreicherung und die Kohlendioxid (CO₂) Elimination statt.

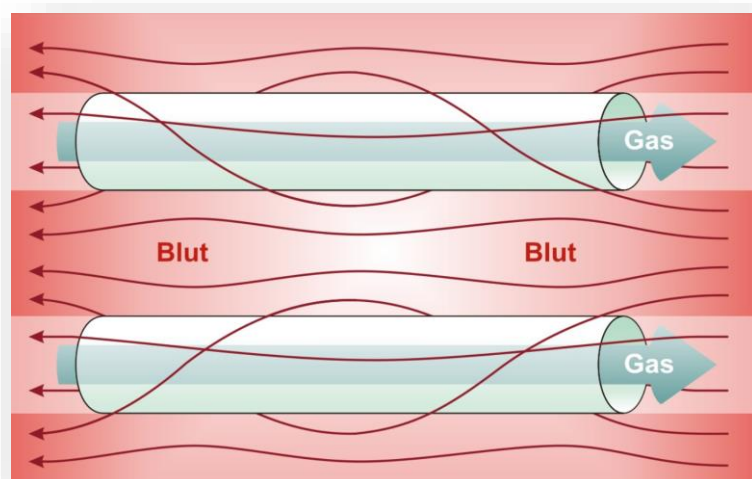


Abbildung 2: Funktion der Hohlfasermembran

In der Faser der Oxygenator Membran (*siehe Abbildung 2*) fließt das Beatmungsgas, außerhalb der Faser das Blut. Gase können in beide Richtungen durch eine semipermeable, hydrophobe Membran diffundieren. Richtung und Diffusionsmenge werden durch die Partialdruckdifferenz des betreffenden Gases zwischen Blut und Gas bestimmt.

Sauerstoff diffundiert also von der Gas- zur Blutseite, CO₂ in umgekehrter Richtung. Ganz wesentlich hängt die Gasaustauschmenge auch von der Oberfläche des Membranmaterials ab. Physikalisch ist die Sauerstoffdiffusionsmenge durch die O₂-Konzentration in der Luft, die Diffusionsgeschwindigkeit des O₂ im biologischen Material und der Löslichkeit des O₂ im Blut bzw. im Gewebe definiert.

1.2.3 Reservoir

Das Reservoir dient zum Filtern und Entschäumen des venösen Blutes, darüber hinaus wird es zum Befüllen des Perfusionssystems benötigt und erfüllt die Speicherfunktion während der EKZ.

1.2.4 Kardioplegie

Unter dem Begriff Kardioplegie versteht man den künstlich herbeigeführten reversiblen Herzstillstand. Dieser ist bei einer Vielzahl von Eingriffen am Herzen notwendig, um dem Chirurgen bewegungsfreies und blutarmes Operationsgebiet zu schaffen. Zudem ist es die Voraussetzung, um den Herzmuskel oder herznahe Gefäße eröffnen zu können, um an Klappen oder innen liegenden Strukturen zu gelangen. Das Herbeiführen eines kardioplegischen Herzstillstandes wird in der Regel mit einer zusätzlichen Myokardprotektion kombiniert. Dabei werden unterschiedliche Konzepte und Techniken angewendet, deren Nutzen kontrovers diskutiert wird [5]. Ziel ist es bei allen Verfahren, den still gestellten Herzmuskel von Zellschäden durch Ischämie, Hypoxie und Reperfusion zu schützen.

1.2.5 Sauger Pumpen

Sauger Pumpen sind Rollenpumpen, die Blut aus dem Operationsfeld in das Reservoir fördern. Rollenpumpen beruhen auf dem Prinzip der Förderung eines geschlossenen Volumens als "geschlossene Volumenpumpe". Dabei wird der Blutstrom in Form positiver Volumenverdrängung durch Zusammendrücken eines im Pumpengehäuse fixierten elastischen Schlauches (meist aus Silikon) durch zwei parallel liegende Rollen gegen die Rückwand des Pumpengehäuses erzeugt. Das Blut wird so von den Rollen aus den Schläuchen gedrückt (siehe Abb. 3).

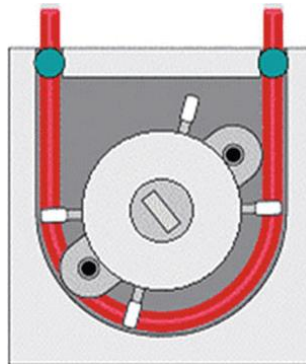


Abbildung 3: Prinzip der Rollenpumpe

Die Wirksamkeit der Förderung hängt dabei von der Verschlussstellung (Okklusion) der Rollen gegen die Wand des Pumpengehäuses ab. Übersteigt dabei der positive und/oder der negative Druck den mechanischen Widerstand der Erythrozyten Membran, kann das Blut Schaden (mechanische Hämolyse) nehmen.

1.2.6 Wärmetauscher

Ein Wärmetauscher wird benötigt, um während der EKZ die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten (Normothermie) oder um eine generalisierte Patientenabkühlung (Hypothermie), sowie die nach erfolgter Operation notwendige Wiedererwärmung an der HLM durchzuführen.

Der Wärmetauscher ist integrierter Bestandteil des Oxygenators und ist mit einem Normo-/Hypothermiegerät verbunden (siehe Abbildung 4). Er besteht entweder aus Edelstahl,

Metallspiralen oder aus Kunststoffkapillaren, die auf der venösen Seite des Oxygenators eingearbeitet sind.

1.2.7 Normo-/Hypothermiegerät

Normo-/Hypothermiegeräte (*siehe Abbildung 4*) ermöglichen eine schnelle, präzise Regelung der Bluttemperatur des Patienten während des kardiopulmonalen Bypasses. In der Regel wird das Gerät während aufwändigerer Operationen zur Kühlung und nach durchgeführter Operation zur Wiedererwärmung des Patienten verwendet. Grundsätzlich gilt, dass vor allem die Wiedererwärmung zur Vermeidung von reperfusionsbedingten Ischämieschäden nicht zu schnell erfolgen sollte. Das Normo-/Hypothermiegerät ist ein selbstständig arbeitendes Gerät mit einem oder mehreren Wasserkreisläufen.



Abbildung 4: Normo-/Hypothermiegerät der Firma Sorin Typ 3 T

2 Etablierung minimierter Systeme

Im Rahmen weiterer Verbesserungen der EKZ wurde im Jahr 2001 das erste minimierte geschlossene EKZ System (CORx- System, Cardio Vention Inc. USA) von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Mit Hilfe dieser Perfusionstechnologie war es möglich, minimalinvasive Eingriffe leichter durchzuführen. Diese Systeme wurden speziell für Eingriffe in der Koronarchirurgie entwickelt. Die Vorteile dieser Minimized Extra Corporeal Circulation (MECC, *siehe Abbildung 5*) waren die kleine beschichtete Oberfläche, geringes Füllvolumen und der fehlende Blut-Luft Kontakt. Dies führte in der Anwendung zu höheren Hämoglobinwerten und einem reduzierten Bedarf an Vasopressoren.

Durch technische Weiterentwicklung erfuhren diese minimierten Perfusionssysteme eine rasante Entwicklung, wobei speziell die komplette Beschichtung inklusive des Diffusions Oxygenator die Systeme revolutioniert haben.

Basierend auf diesen Erfolgen wurde im Jahre 2005 das erste extrakorporale Membran Oxygenierung (ECMO) System mit einer 5 Tage Validierung zugelassen (ECCO.5, Sorin Group Italy). Noch im selben Jahr gelang es unserer Arbeitsgruppe (Born *et al.*). [6] eine veno-arterielle ECMO Therapie mit einem MECC System bei einem kardiologischen Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR) erfolgreich durchzuführen.

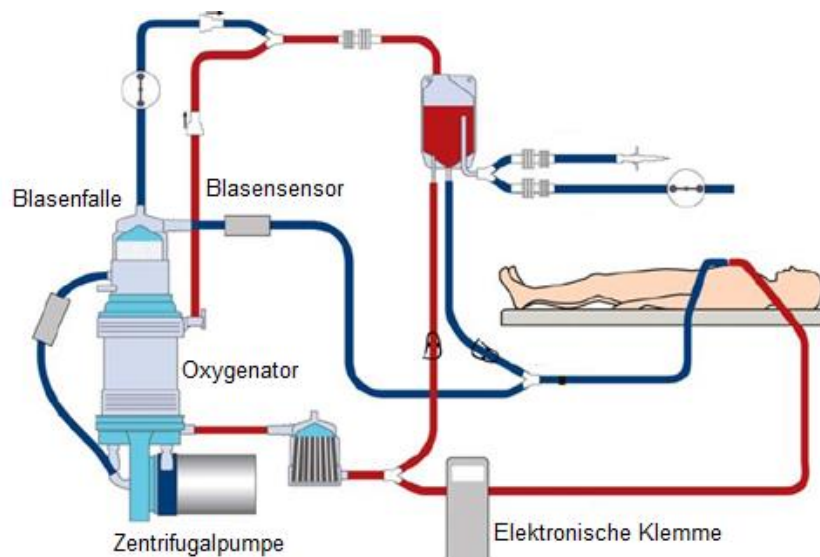


Abbildung 5: MECC System mit Oxygenator, Zentrifugalpumpe, Blasenfalle, Blasensensor und elektronischer Klemme

2.1 Extrakorporaler Lungenersatz

Der extrakorporale Lungenersatz erfolgte ebenfalls unter Verwendung minimaler Perfusionssysteme als veno-venöse (v-v) ECMO. Bei dieser technischen Methode wird ein Oxygenator in ein externes Perfusionsgerät integriert und übernimmt die Unterstützung oder den Ersatz der Lungenfunktion, d. h. die Oxygenierung und Decarboxylierung.

In der Regel erfolgt die Kanülierung in der Vena femoralis sowie der Vena jugularis oder Vena subclavia. Dabei wird sauerstoffarmes Blut aus der unteren Körperhälfte angesaugt und nach Aufsättigung und Decarboxylierung zentral reinfundiert (siehe Abbildung 6).

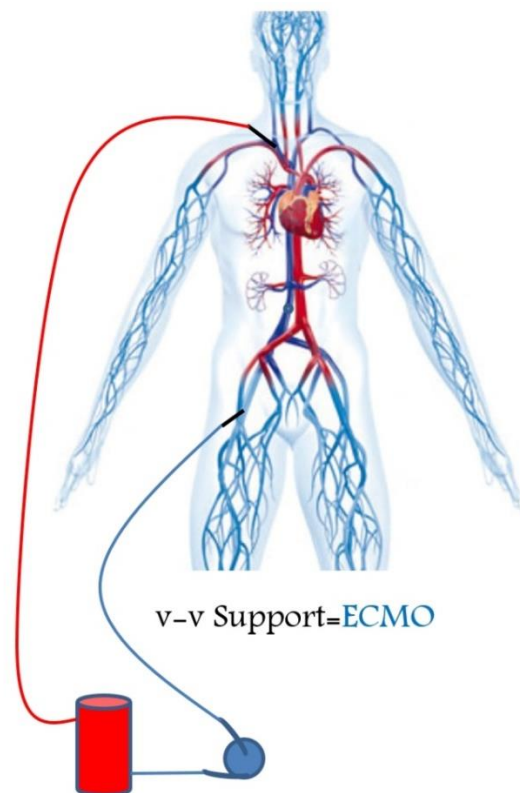


Abbildung 6: Schema der veno/venösen Extra Corporalen Membran Oxygenierung (ECMO)

Die erste erfolgreiche Therapie eines akuten Lungenversagens (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) wurde 1971 von Hill *et al.* durchgeführt und beschrieben. [7] (siehe Abbildung 7).

Obwohl dieser erste erfolgreiche Einsatz für Furore sorgte, waren die überdimensionierten Gerätschaften für einen flexiblen Routineeinsatz noch nicht geeignet.



Abbildung 7: erste erfolgreiche extrakorporale Oxygenierung, Santa Barbara, CA, 1971

Trotzdem wurde aufgrund dieser positiven Erfahrungen in den USA die erste multizentrische Studie zur Behandlung des ARDS mit veno – venöser ECMO gestartet. Aufgrund von vielen Problemen (Technik der ECMO, Blutungen) und schlechten Ergebnissen führten zu einer vorzeitigen Beendigung [8]. Im Weiteren folgte die Etablierung des von Kolobow *et al.* [9] entwickelten extrakorporalen veno-venösen Verfahren zur CO₂-Elimination (v-v-ECCO₂-E). 1992 wurden nun erstmals von Stenach *et al.* [10] künstliche Oberflächen mit Heparin beschichtet, was zu einer deutlichen Reduktion der inflammatorischen Reaktion durch Fremdoberflächenaktivierung inklusive der Thrombosebildung führte.

Heute gilt die v-v ECMO als etabliertes Verfahren (*siehe Abbildung 8*) zur Therapie des akuten und chronischen Lungenversagens und wird mittlerweile auch zunehmend als technisches Überbrückungsverfahren zur Lungen Transplantation genutzt.

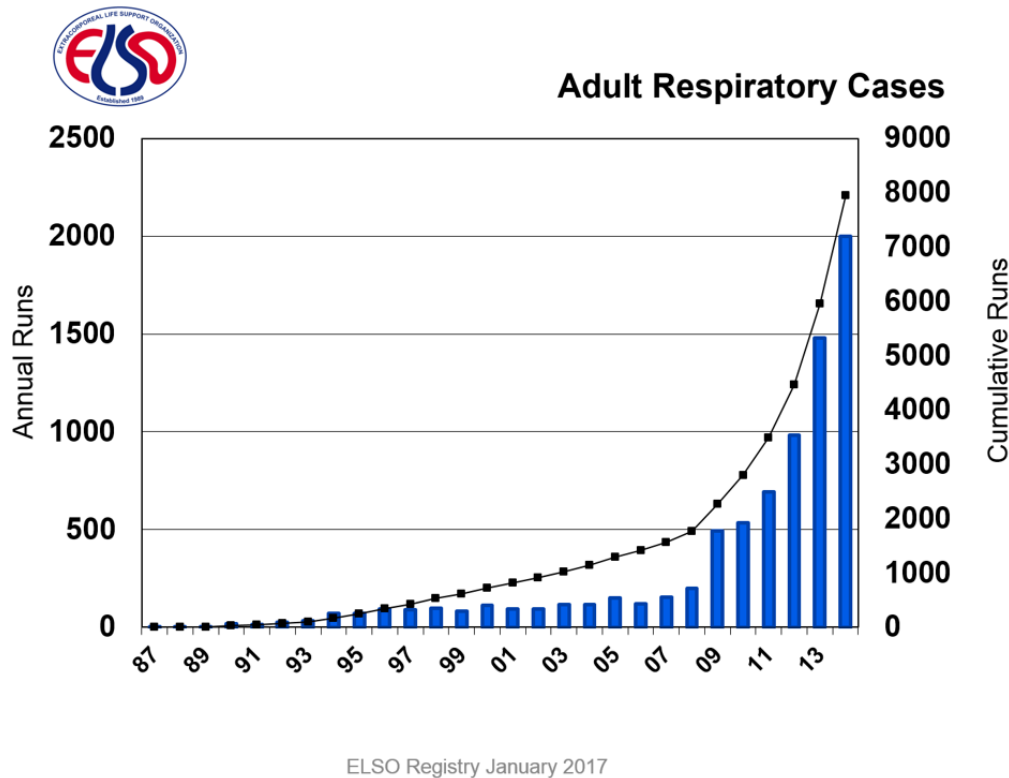


Abbildung 8: Zunahme der weltweiten ECMO Implantation von 1987 bis 2015. Zahlen aus dem ELSO Register (Extracorporeal Life Support Organisation)

2.2 Extrakorporaler Herz-Lungen-Ersatz (v-a ECMO)

Der extrakorporale Herz-Lungen-Ersatz ist ein Verfahren zur Unterstützung von Patienten mit akutem Lungen- und Herz-Kreislauf-Versagen. Das adäquate HZV wird hier durch eine Zentrifugalpumpe gewährleistet, die Oxygenierung und Decarboxylierung erfolgt wie bei einer klassischen intraoperativen HLM über einen Oxygenator. In Abhängigkeit der Position der venösen Kanüle (in der Regel linke oder rechte Vena femoralis wird das Blut (siehe Abbildung 9) nach Durchlauf durch einen Oxygenator in das arterielle System zurückgepumpt. Ziel ist es, ein adäquates HZV zu etablieren, die häufig instabile Kreislauftsituation zu stabilisieren und den Bedarf an Katecholaminen zu reduzieren. Neben der Vermeidung einer Neubildung von sauren Metaboliten stellt der Erhalt oder die Verbesserung der Endorganfunktion einen der wesentlichen Effekte dieses Verfahrens dar.

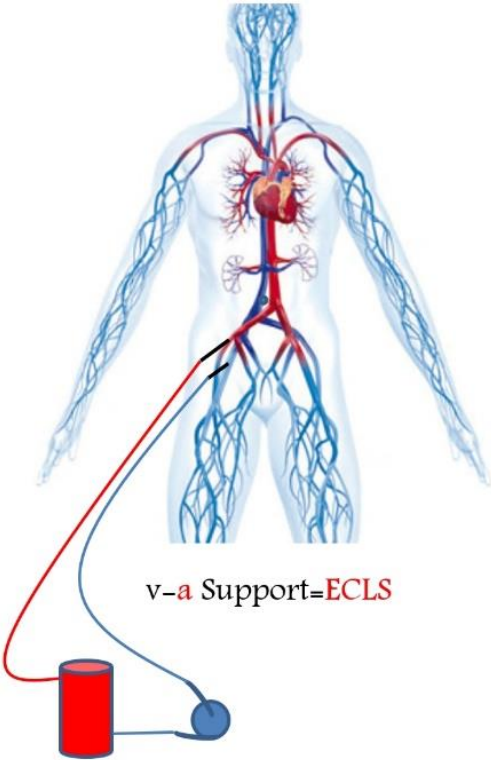


Abbildung 9: Kanülierung bei veno-/arteriellen Extra Corporalen Life Support (ECLS)

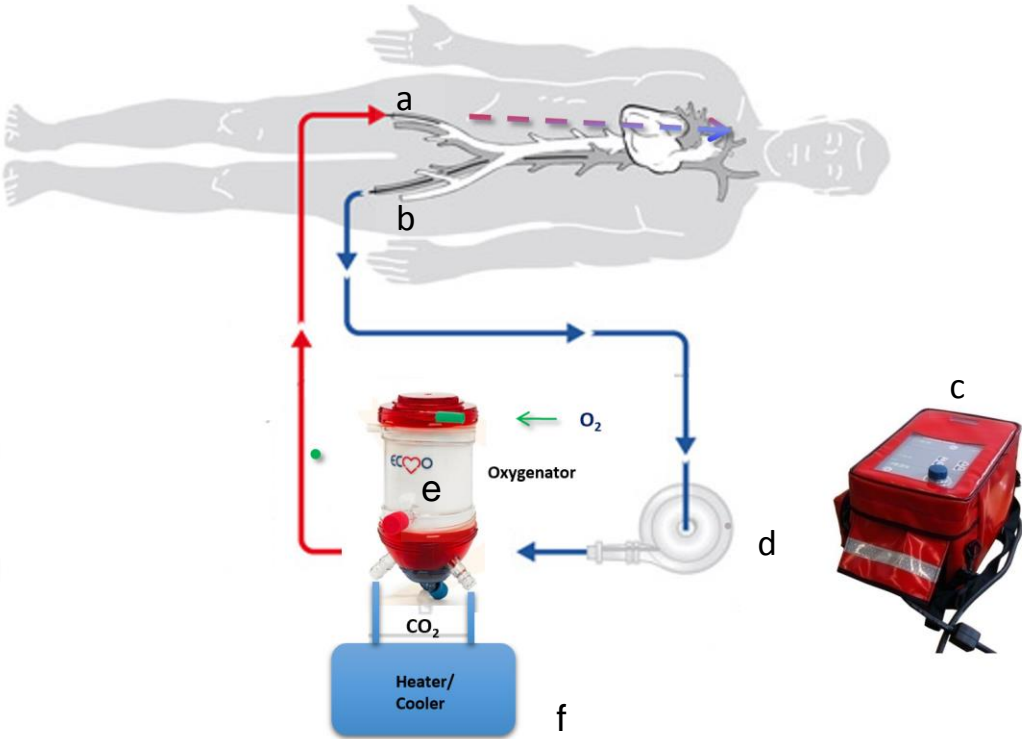


Abbildung 10: ECMO/ECLS Prinzip: Kanülen (a+b), Steuereinheit c, Pumpenkopf (d), Oxygenator e, Heater/Cooler (f) Abbildung 11: LifeBox ECLS System

Wie bereits bei der klassischen HLM wurde auch bei den transportablen Perfusionssystemen die Miniaturisierung vorangetrieben. (siehe *Abbildung 10*). Im Jahr 2008 wurden die ersten ECLS Systeme (siehe *Abbildung 11*) für Transporte zugelassen. Die Kanülierung erfolgte in der Regel in Seldinger-Technik [11] zur Vermeidung von Beinischämien wurde in der Regel eine zusätzliche distale Perfusion angelegt (siehe *Abbildung 10a und 12*). Die Größe der zu verwendeten Kanülen hängt vom Patienten ab, unter Umständen ist (vor allen Dingen bei Kindern) das Aufnähen von Grafts mit Kanülierung derselben notwendig. Die venöse Kanüle (siehe *Abbildung 10 b*), die in verschiedenen Größen (a: 17 – 23, b: 15 – 19 Fr.) vorhanden sind, werden in die entsprechenden Gefäße eingebracht und mit den Schläuchen des ECLS Systems luftleer konnektiert.

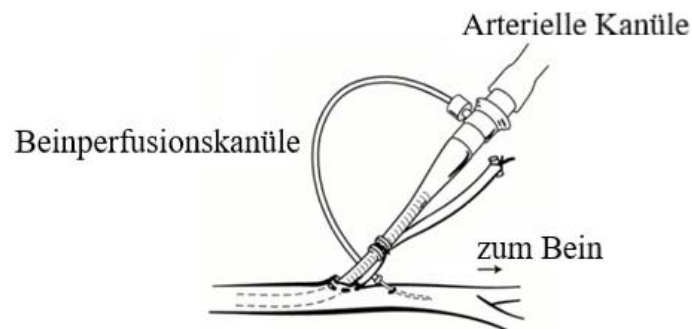


Abbildung 12: distale Beinperfusion

Nach Fixation der Kanülen und Etablierung der distalen Beinperfusion wird die Zentrifugalpumpe (siehe *Abbildung 10 d*) gestartet und das angesaugte venöse Blut in den Diffusions Oxygenator (siehe *Abbildung 10 e*) gepumpt. Im Diffusions Oxygenator findet die Oxygenierung und die CO₂ Elimination statt. Durch eine dünne Schicht um die Poren (PMP = Polymethylpenten) verhindert die plasmadichte Membran eine Plasmaleckage (siehe *Abbildung 13*).

Moderne Systeme besitzen heute einen integrierten Edelstahl/Kunststoff-Wärmeaustauscher, über den die Patiententemperatur reguliert werden kann, indem dieser mit einem Heater/Cooler-System (siehe *Abbildung 10 f*) verbunden ist.

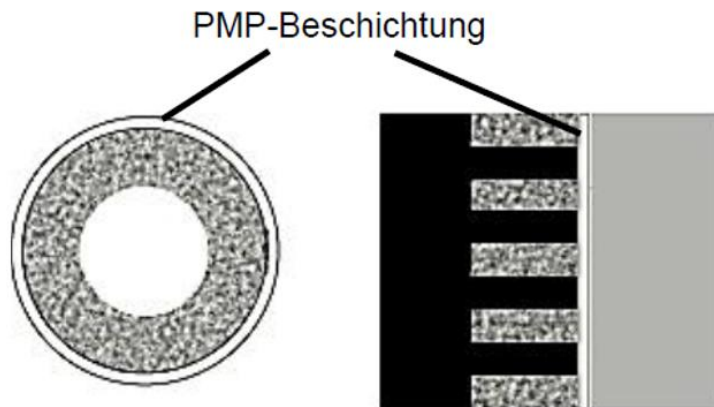


Abbildung 13: Prinzip des Gasaustausches im Diffusionsoxygenator

Heutzutage gilt die ECLS Therapie als Verfahren zur Behandlung des therapierefraktären kardiogenen Schocks und kann auch unter Reanimationsbedingungen eingebracht werden [12]. Die Entwicklung der Implantationszahlen über die letzten 28 Jahre ist in Abbildung 14 dargestellt (siehe Abbildung 14).

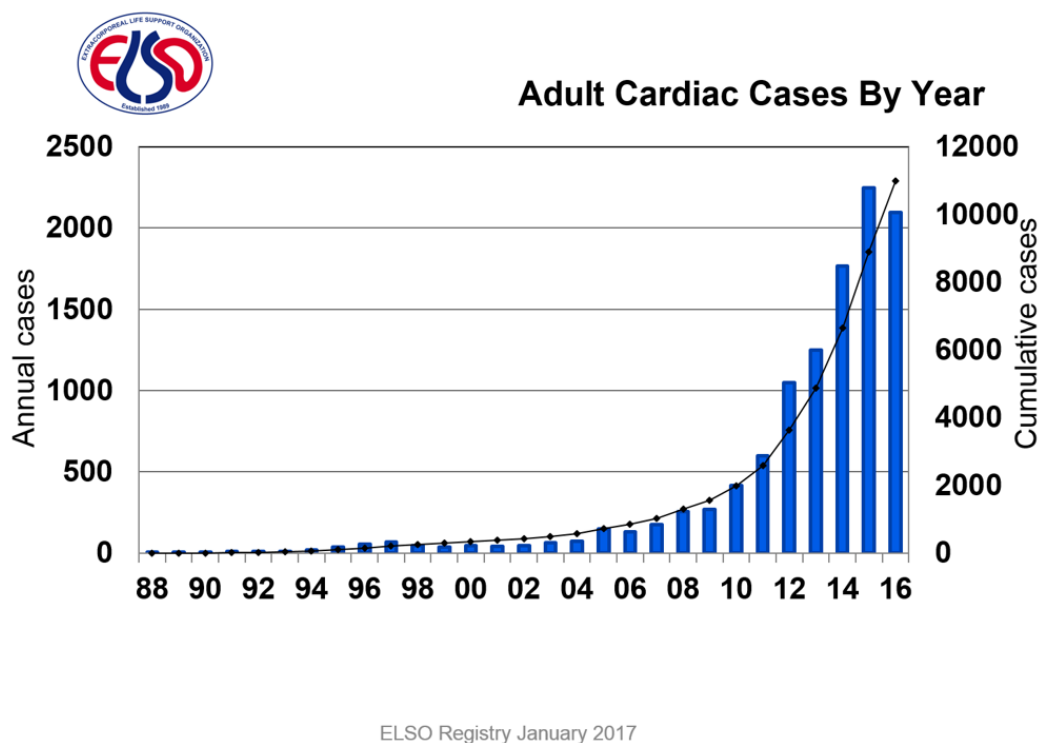


Abbildung 14: Zunahme der weltweiten ECLS Implantation von 1988 bis 2016. Zahlen aus dem ELSO Register (Extracorporeal Life Support Organisation)

2.3 Die ECLS als Vergleich zu alternativen Verfahren

Bereits lange bevor extrakorporale Unterstützungsverfahren genutzt wurden, war die Intraaortale Ballonpumpe (IABP), das Mittel der Wahl bei Patienten im kardiogenen Schock. Das Wirkprinzip der intraaortalen Gegenpulsation (*siehe Abbildung 15*) ist wie folgt: ein Polyurethanballon wird herzyklussynchronisiert in der Diastole (Aortenklappen Schluss) mit Helium aufgeblasen (Aortenklappen Schluss) und in der Systole leergesaugt. Dies führt zu einer verbesserten Koronarperfusion und einer Reduktion der Nachlast. Trotz dieses positiven Effekts ist das System allerdings im Vergleich zur ECLS nicht in der Lage, einen Blutfluss/Blutdruck-Unterstützung zu gewährleisten.

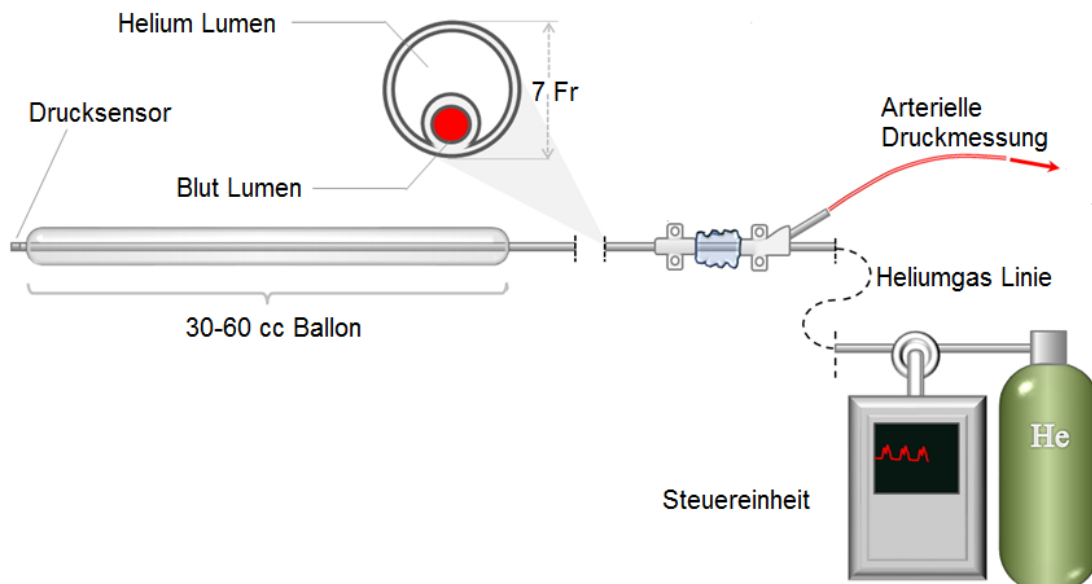


Abbildung 15: Prinzip der Gegenpulsation

Nach jahrelanger kontroverser Diskussion über den Nutzen wurde 2012 eine Studie im New England Journal of Medicine publiziert, die die Implantation einer IABP mit schlechterem Outcome der Patienten in Verbindung brachte, Thiele *et al.* [13]. In einer zweiten Studie, die im darauffolgenden Jahr im The Lancet [14] publiziert wurde, konnten die Ergebnisse bestätigt werden, so dass die IABP insgesamt an Bedeutung verloren hat.

Ein komplett anderes Konzept stellte die Impella® Pumpe dar (siehe Abbildung 16). Bei dieser Therapie wird ein Katheter, in dem sich eine Mikropumpe (14 F) befindet, über die linke oder rechte Femoral Arterie durch die Aortenklappe im linken Ventrikel positioniert. Der Impeller saugt Blut aus dem linken Ventrikel und pumpt das Volumen in die ascendierende Aorta. In Abhängigkeit von der Größe der Pumpe kann hiermit ein Fluss bis 5 l/min generiert werden.

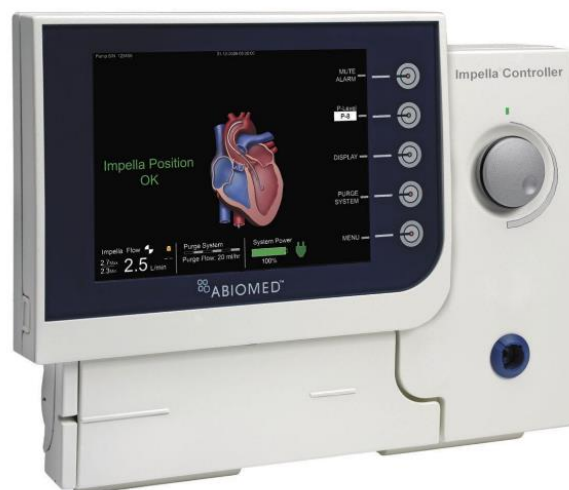


Abbildung 16: Impella® Herzunterstützungssystem

Die Auswirkungen der Shock II Studie sowie die positiven Ergebnisse von Chen *et al.*, [15] bei frustraner Reanimation eine ECLS zu implantieren, führten zu einem Anstieg der innerklinischen ECLS Therapie, da dieses Verfahren deutlich mehr Therapieoptionen eröffnet. Grundsätzlich können die Systeme bis zu 7,5 l/min Blutfluss generieren, sind bis zu 30 Tage validiert und können die Oxygenierung des Patienten übernehmen oder unterstützen. Darüber hinaus sind einige Systeme für Transporte zugelassen, so dass schwerst kranke Patienten vor Ort mit einer ECLS stabilisiert und anschließend in entsprechende Kompetenzzentren transportiert werden können. Die ELSO Organisation berichtet im ECLS Registry Report im Januar 2018 [16] von einer Überlebensrate von Patienten im kardiogenen Schock von 29 Prozent. Copolla *et al.* berichten [17] über ECMO Transporte von Kindern von einer Überlebensrate von 65 %. Diese Transporte wurden überwiegend bodengebunden durchgeführt. Im Zeitraum 1985 – 2007 mussten luftgebundene Transporte aufgrund des

fehlenden Kabinen Druckausgleichs in einer Höhe von 2500 m geflogen werden, was sehr lange Transportzeiten zur Folge hatte.

Der erste Transatlantik Flug eines Patienten mit Unterstützung durch die ECLS wurde im Jahr 2010 von Guadeloupe nach Frankfurt a. Main erfolgreich durchgeführt [18] (*siehe Abbildung 17*).



Abbildung 17: Weltweit erster Langstrecken-Transport von Guadeloupe nach Frankfurt a. Main (30.01.2010)

Da jedoch zu dieser Zeit die meisten Transportsysteme keine Zulassung hatten, mussten die Halterungen verkleinert und für den Transport evaluiert werden. Hierfür wurde vom Autor eine spezielle Transporthalterung patentiert (HeLuRe[®], Europäisches Patent Nummer 11782525.7 PCT/CH2011/000265 Anmelder Born Frank). Zudem musste auf die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie bei chronischen oder akutem Nierenversagen oder Einbau eines Hämoadsorbens, durch entsprechende Veränderungen des Systems bzw. von Halterungen reagiert werden. Heute können Transporte mit zugelassenen und patentierten Systemen durchgeführt werden. Eine entsprechende Konfiguration ist in der folgenden Abbildung dargestellt (*siehe Abbildung 18 a und b*).

Die Sauerstoffflasche ist im Halter integriert, zusätzlich kann eine weitere Therapie mittels eines Hämofilters/Adsorbens parallel zum Herz-Lungen-Unterstützungsverfahren

durchgeführt werden. Eine Blasenfalle kann auf der Halterplatte fixiert werden, somit wird eine mögliche Luftembolie verhindert.

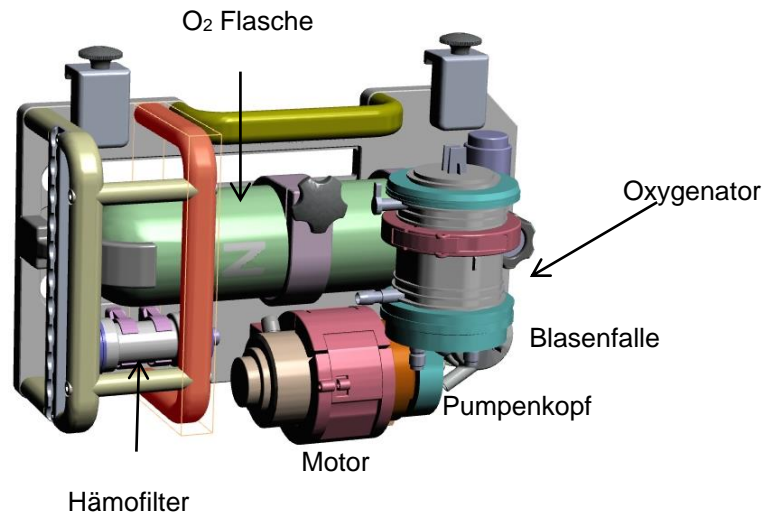


Abbildung 18 a: Beschreibung Heart Lung Renal Assist HeLuRe



Abbildung 18 b: Transporthalterung Heart Lung Renal Assist HeLuRe

An der Unterseite des Halters befinden sich flexible Fittinge zur Verankerung im Boden des Transportmittels (siehe Abbildung 18 b), bedingt durch diese Flexibilität deckt der Halter alle üblichen Schienenabstände der Transportmittel ab.

Wichtig ist dabei, dass ein Haltersystem bei der Fixation z. B. in einem Helikopter/Jet präzise Anforderungen an die Schwerkraft (g, N) erfüllt [19]. Unter Zuhilfenahme der Finiten

Elemente Methode (FEM), welches ein numerisches Verfahren ist, können bei dem zu untersuchenden Bereich einer Halterung die einwirkenden Schwerkkräfte beim Starten eines Flugzeugs oder bei starken Turbulenzen simuliert werden.

Folgende Grenzwerte der Schwerkraftlast müssen Halterungen während Lufttransporten standhalten.

Europäische Vorgaben bei Flugtransporten

| Ausrichtung | Schwerkraftlast (g in N) |
|-------------|--------------------------|
| Nach oben | 4 |
| Vorwärts | 16 |
| Seitlich | 8 |
| Nach unten | 20 |
| Rückwärts | 1,5 |

Quelle: European Aviation Safety Agency (EASA)

2.4 Struktur des ECLS Programms an der LMU

Zur Durchführung der ECLS Therapie wird speziell qualifiziertes Personal und modernste Technik für alle Komponenten einer transportablen HLM benötigt. Die häufig erschwerten örtlichen Gegebenheiten erfordern besondere Anforderungen an ein Perfusionssystem. Speziell die Region Oberbayern hat ein sehr großes Einzugsgebiet, aus dem im Notfall Transporte boden- und/oder luftgebunden durchgeführt werden. Aus diesem Grund wurde das Rescueperfusion Network Munich (RNM) an der LMU gegründet und stellt einen 24/7 Rufdienst für den internen bzw. externen ECLS-Einsatz (*siehe Abbildung 19*).

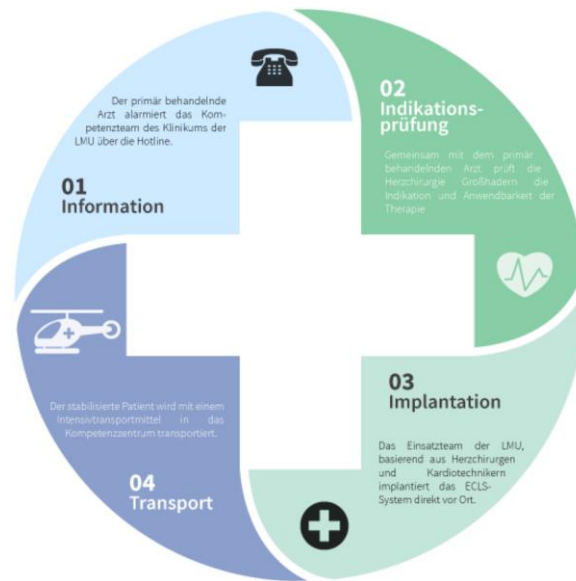


Abbildung 19: LMU Rescueperfusion 24/7

In der Regelarbeitszeit (7:00-15:30 Uhr) wie auch im Bereitschaftsdienst (15:30–7:00 Uhr) steht ein Mitarbeiter/in der Kardiotechnik wie auch ein ärztlicher Mitarbeiter/in zur internen/externen ECLS Implantation zur Verfügung. Sowohl das kardiotechnische wie auch das ärztliche ECLS Team bestehen aus speziell geschulten Mitarbeitern mit entsprechender Expertise. Für den Transport müssen spezifische Anforderungen an die Ausrüstung erfüllt werden.

Für externe Einsätze steht zusätzlich ein Transportsystem (*siehe Abbildung 20*) mit entsprechendem Zubehör bereit (Rucksack, Kanülen-Köcher, etc.), das einen sofortigen Einsatz ermöglicht. Patienten dieser speziellen Gruppe müssen im Stadtgebiet bodengebunden in ein Krankenhaus mit einer 24 Stunden Herzchirurgie/Herzkatheter Bereitschaft unter mechanischer CPR (mCPR) (LUCAS®-/Autopuls® Thoraxkompressionssystem) zur ECLS Implantation transportiert werden [20].



Abbildung 20: Transportsystem außerhalb der Klinik

Die gesetzlichen Vorgaben für den bodengebundenen Interhospital Transfer (IHT) sind nach RTW DIN EN 1789 Typ A, B und C geregelt.

Ein ECMO/ECLS Transportsystem muss folgende Bedingungen erfüllen:

- ✓ geringe Größe
- ✓ geringes Gewicht
- ✓ einfache Handhabung
- ✓ ausreichende Akkukapazität

Finden ECLS Transporte in der Nacht statt, können nur wenige Luftrettungsorganisationen agieren, weshalb der Transport am Boden durchgeführt werden muss.

Gerade in ländlichen Regionen [21] sind Rettungstransportwagen (RTW) selten mit 220 V an Bord ausgestattet. Die tägliche Praxis zeigt, dass Umlagern von Patienten und lokal beengte Verhältnisse (Aufzüge über mehrere Ebenen) häufig enorm viel Zeit und somit Batterieleistung benötigen.

Neben dem flexiblen Einsatzteam steht an der LMU München Campus Großhadern in der Notaufnahme ein interdisziplinäres Team bereit, wenn Patienten unter Reanimation eingeliefert werden. Nach zügiger Evaluation anhand des Algorithmus wird über die Implantation eines ECLS Systems entschieden. Hierfür steht jederzeit ein komplett aufbereitetes, vorgefülltes System zur Verfügung. Ein spezieller Trolley ist mit allen notwendigen Verbrauchsartikeln in der Nothilfe (*siehe Abbildung 21*) verfügbar und das ECLS System nach entsprechender Standard Operating Procedure (SOP) bereits vorgefüllt. Damit sind die Voraussetzungen für eine schnelle Implantation geschaffen, um das Zeitfenster unter Reanimation bis zur Implantation zu minimieren.



Abbildung 21: ECLS System in der Klinik

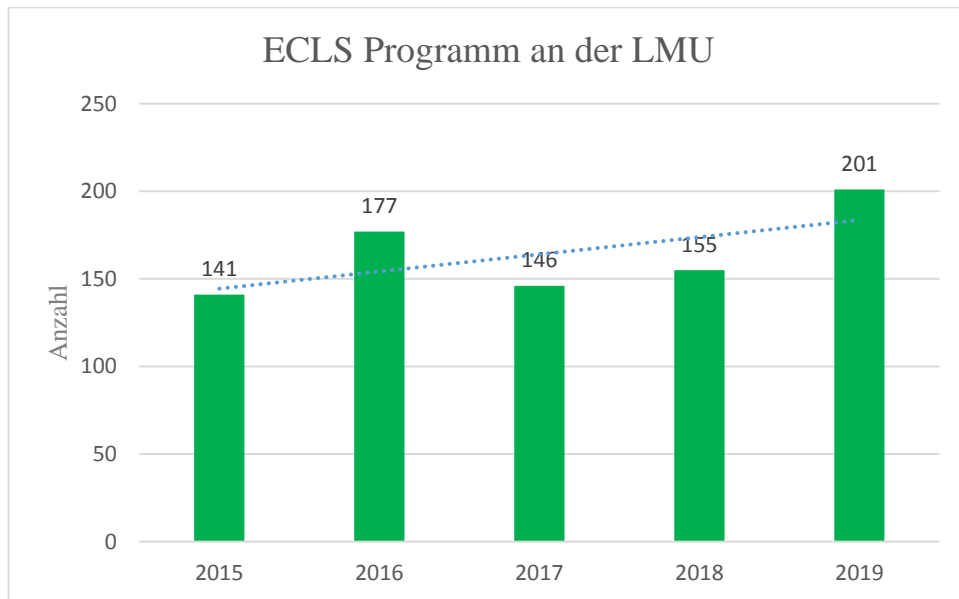


Abbildung 22: Entwicklung des ECLS Programms an der LMU München

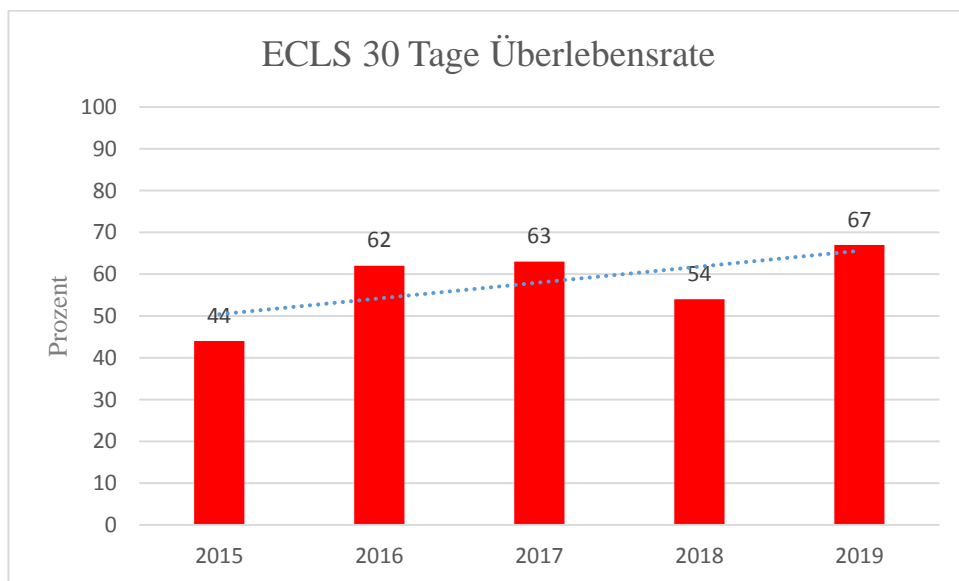


Abbildung 23: 30 Tage Überlebensrate nach ECLS Implantation an der LMU München

3 Komplikationen während der ECLS Therapie

An der LMU beträgt die Dauer der ECLS Therapie bei kardiologischen Patienten im Mittel 5,7 Tage, bei herzchirurgischen Patienten (Postkardiotomie) 6,8 Tage. Mehrmals am Tag wird eine spezielle ECLS Visite seitens der Kardiotechnik durchgeführt, um auftretende Komplikationen zu erkennen und zu verhindern. Diese beinhaltet u. a. eine visuelle Kontrolle des Perfusionssystems, Dokumentation des Druckabfalls über dem Oxygenator, Durchführung von Blutgasanalysen (BGA) und Beurteilung des Oxygenierungs- und CO₂ Eliminationsverhaltens des Oxygenators. Mehrmals am Tag wird ein spezielles Labor wie auch die Blutgerinnung bestimmt.

3.7 Thromboembolische Komplikationen

Wichtige Parameter für die Gerinnung sind die Activated Clotting Time (ACT, Normwert 100 – 130 Sek.) wie auch die partielle Thrombinzeit (PTT, Normwert 20–40 Sek.). Unter laufender ECLS Therapie unter Heparinisierung sollte der therapeutische Wert der ACT zwischen 150 und 180, die PTT zwischen 50 und 60 Sekunden betragen.

Eine besondere Herausforderung in Bezug auf thromboembolische Ereignisse stellt die Entwöhnung (Weaning) von der ECLS dar. Nach einem strikten Protokoll werden Parameter wie Katecholamin Bedarf, mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und echokardiographisch die Kontraktilität des Myokards kontrolliert. Abhängig von diesen Werten wird die ECLS Unterstützung entsprechend reduziert. Bedingt durch Reduktion des Blutflusses der ECLS kommt es zu einer Erhöhung der Kontaktzeit des Blutes mit der Fremdoberfläche. Wenn in dieser Weaning-Phase die Blutgerinnung nicht engmaschig überwacht wird, kann es zu erheblichen thromboembolischen Komplikationen kommen. Beispiele hierfür sind in Abbildung 24, 25, 26 dargestellt.



Abbildung 24: Thrombus in Pumpenkopf

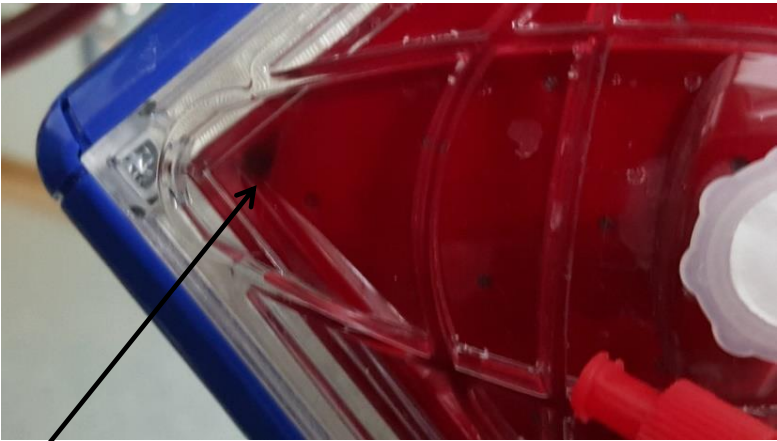


Abbildung 25: Thromben im Oxygenator

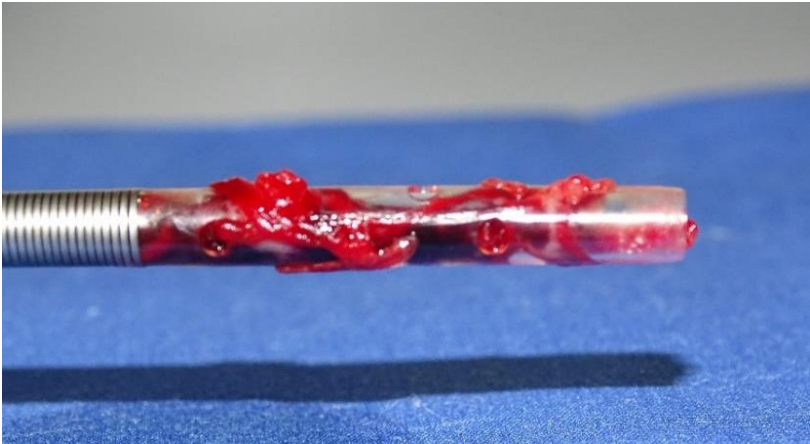


Abbildung 26: Thrombus in der arteriellen Kanüle

Neben dieser klinisch sichtbaren Komplikationen kann auch ein Anstieg von weiteren Laborwerten, wie Laktatdehydrogenase (LDH, Normwert bei Erwachsenen 120-240 U/l) und D-Dimere (Spaltprodukt des Fibrins, Normwert 20–400 $\mu\text{g/l}$) als Marker für eine Thrombosierung im ECLS System gesehen werden. Sind Veränderungen wie der Anstieg des ΔP (=Differenz: Druck Einlass Oxygenator zum Druck Auslass Oxygenator) vorhanden, so muss im Zweifel der Oxygenator bzw. das komplette Perfusionssystem gewechselt werden.

3.2 Blutungen

Neben thromboembolischen Komplikationen stellen Blutungen eine weitere gefürchtete Komplikation der ECLS Therapie dar.

Da das Blut direkten Fremdoberflächenkontakt hat, müssen die Patienten wie in 3.1. beschrieben heparinisiert werden. Trotz engmaschiger Überwachung der Gerinnungsparameter kann es auf Grund unterschiedlicher Ursachen zu lebensbedrohlichen Blutungen im gastrointestinalen Trakt oder schlimmstenfalls zu einer intrazerebralen Blutung kommen. (siehe Abbildung 27). Entsprechend ist bei unklarem Hämoglobin Abfall eine Ursachenforschung indiziert.



Abbildung 27: Zerebrale Computertomographie mit intrazerebraler Blutung

3.3 Harlequin Syndrom

Die ECLS wird im Notfall meistens über die Leistengefäße implantiert. Da der ECLS Fluss entgegen dem physiologischen aortalen Blutstrom gerichtet ist kann es bei Normalisierung der Herzfunktion zu konkurrierenden Flüssen in der Aorta kommen. Während in der Frühphase bei fehlendem kardialen Auswurf die Oxygenierung durch die ECLS erfolgt, kann die Erholung der Herzfunktion zu einer Verschlechterung der Oxygenierung der oberen Körperhälfte führen. Dies ist damit zu erklären, dass trotz verbesserter myokardialer Funktion, bedingt durch die vorherige Stauung oder einer Pneumonie, die eigene Lunge noch nicht in der Lage ist eine suffiziente Oxygenierung/Decarboxylierung zu gewährleisten.

Das ECLS System, welches teilweise die Oxygenierung des Patienten übernimmt, kann nicht ausreichend sauerstoffreiches Blut in die obere Körperhälfte perfundieren. Das klinische Bild zeigt eine gut oxygenierte untere Körperhälfte und eine schlecht oxygenierte obere Körperhälfte. Wird die Pulsoxymetrie isoliert an der linken Hand implementiert, entsteht (bei guter arterieller Sauerstoff Sättigung (SaO_2) der Trugschluss, dass der Patient ausreichend mit Sauerstoff versorgt ist. Diese in Abbildung 29 dargestellt höchstrelevante Situation wird als Harlequin Syndrom bezeichnet.

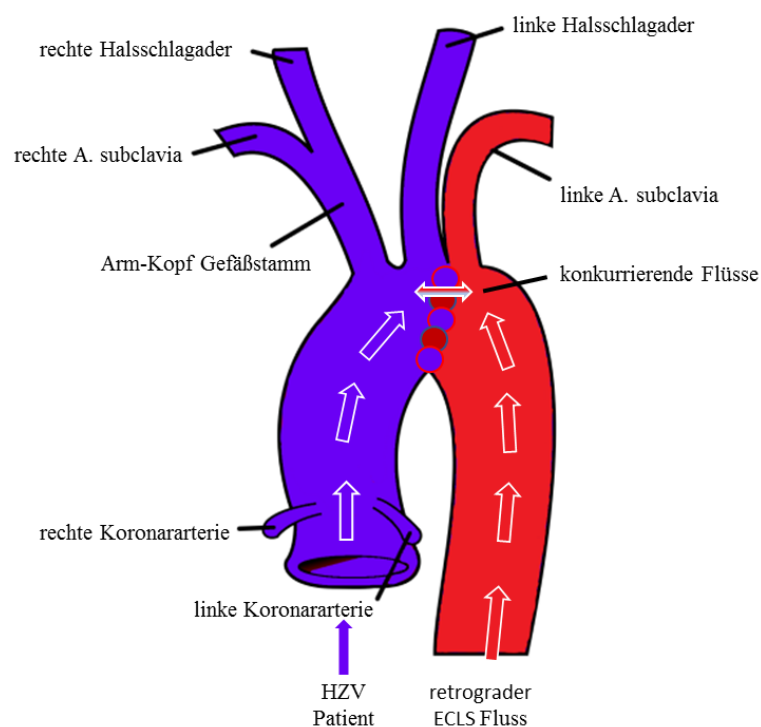


Abbildung 28: Harlequin Syndrom

Wird dieses Harlequin Syndrom nicht rechtzeitig bemerkt, kann es bedingt durch die Sauerstoffunterversorgung zu kardialen (Hypoxie der Koronararterien) oder zerebralen Schäden kommen [22]. Entsprechend ist die Sauerstoff Sättigung an der rechten oberen Extremität eine *Conditio sine qua non*.

3.4 Fehllage der Kanülen

Die Punktion der Femoralgefäße kann bei Vorliegen einer arteriellen Verschluss Krankheit oder während der Reanimation zu einer großen Herausforderung werden. Nicht selten sind neben Fehlpunktionen auch Gefäßrupturen und Dissektionen beschrieben, die in Einzelfällen einen letalen Ausgang bedeuten können. Zudem kann die Beurteilung, ob es sich bei dem punktierten Gefäß um ein arterielles oder venöses handelt, unter mechanischer Reanimation äußerst problematisch sein.

Arterielle Femoral Kanülen sind in der Regel zwischen 15-18 cm lang. Beim Einbringen der arteriellen Kanülen kann es zu Gefäßkomplikationen (*siehe Abbildung 29*) bis hin zur Gefäßruptur kommen.

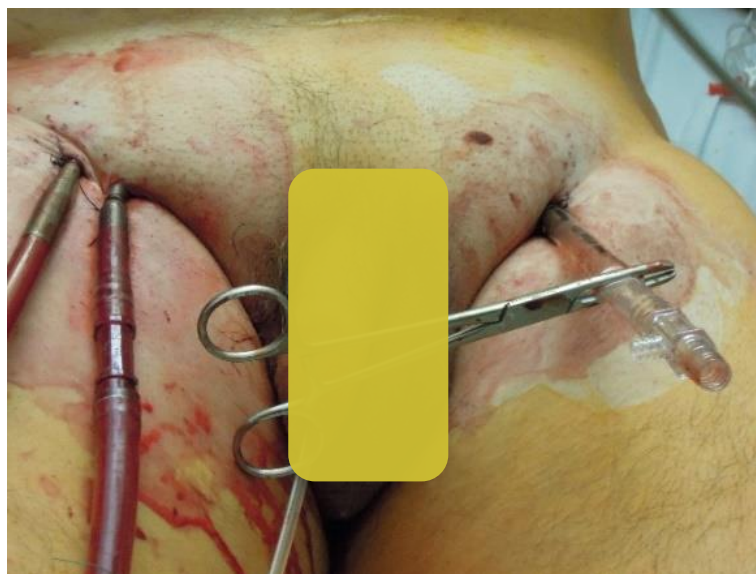


Abbildung 29: Malpunktion der linken Arteria femoralis

Auch das Legen von venösen Kanülen (Länge zwischen 60-75 cm) kann zu Komplikationen führen (*Abbildung 30*). Führt man die Kanüle in das Gefäß ein, kann es zu einer Knick- bzw. Schleifenbildung kommen, dieses wird als Kinking bezeichnet. Ursächlich hierfür sind spezifische anatomische Verhältnisse, die ein Vorschieben des Drahtes und damit die Kanülierung schwierig machen. Ein Beispiel hierfür ist in *Abbildung 30* zu sehen.

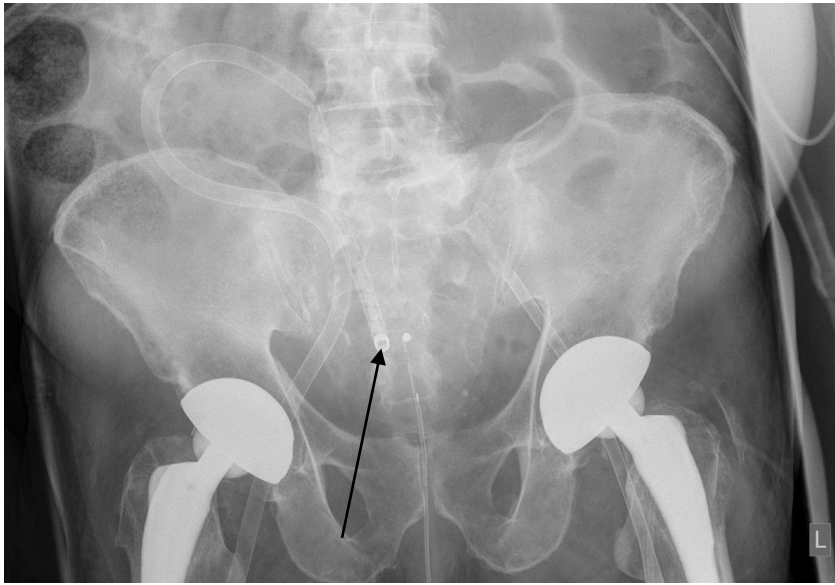


Abbildung 30: Kinking der Kanüle in der rechten Vena femoralis

3.5 Mikroblasenaktivität und Luftembolie

Der akute kardiogene Schock und die Implantation eines ECLS Systems führen über eine Entzündungsaktivierung in vielen Fällen im Sinne eines multifaktoriellen Geschehens zu einem Kapillarleck Syndrom [23] und dadurch zu einer relativen Hypovolämie. Durch die Zunahme der Gefäßdurchlässigkeit im Kapillarbereich treten Eiweißstoffe aus dem Plasma ins Interstitium über. Das Wasser strömt aufgrund des reduzierten kolloidosmotischen Drucks in den interstitiellen Raum, wodurch eine Volumenverschiebung von Plasma und Plasmaproteinen erfolgt (*siehe Abbildung 31*).

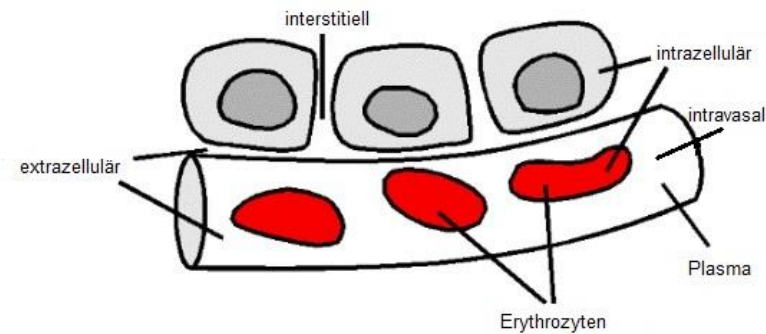


Abbildung 31: Flüssigkeitsräume

Dies bedeutet, dass durch den relativen intravasalen Volumenmangel sich die venöse Kanüle durch Okklusion an der Vena cava intermittierend ansaugt und damit der negative Druck enorm ansteigen kann. Berdais *et al.* [24] konnten zeigen, dass dadurch Spitzenwerte von bis zu -280 mmHg in der venösen Linie erzeugt werden können. Durch diese stark negativen Drücke ist ein Eindringen von Luft in das ECLS System möglich. Abhängig von der Menge der eindringenden Luft handelt es sich hier um eine sog. Mikroblasenaktivität oder im schlimmsten Fall um eine signifikante Luftembolie, die zu irreversiblen Schäden führen kann. Die Gefahr der Luftembolie ist besonders dann gegeben, wenn an einer im venösen System liegenden Schleuse, einem Katheter oder Dreiwegehahn manipuliert wird (*siehe Abbildung 32*).

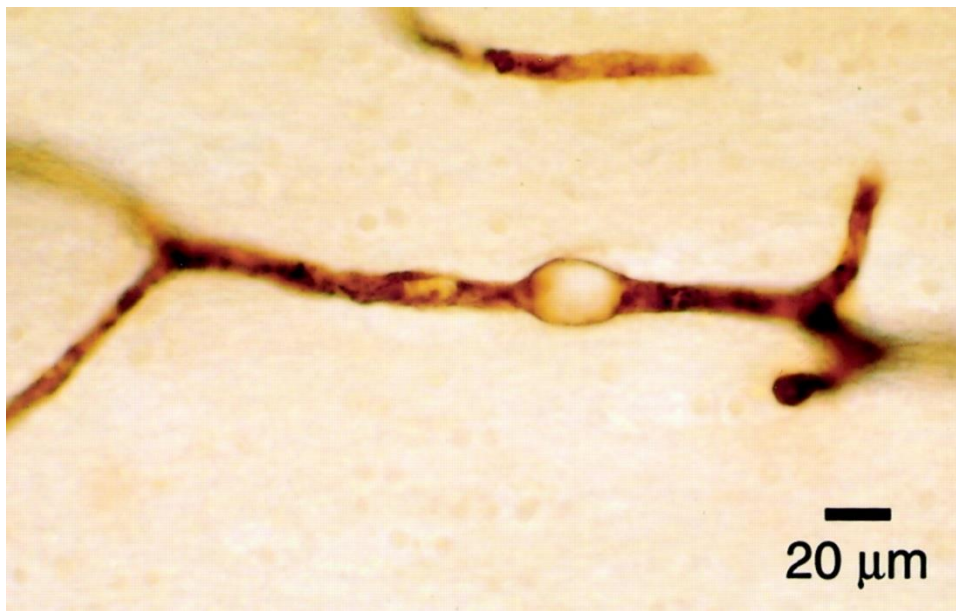


Abbildung 32: Verschluss einer Arteriole nach EKZ

Born et al. konnten in einer Untersuchung [25] zeigen, dass ein exponentieller Zusammenhang zwischen der Mikroblasen Aktivität (MBA) (Volumen und Anzahl) und dem venösem Kanülendruck besteht (siehe Abbildung 33 und 34). Während der negative venöse Kanülendruck sinkt, erhöht sich erhöht sich die MBA im ECLS System.

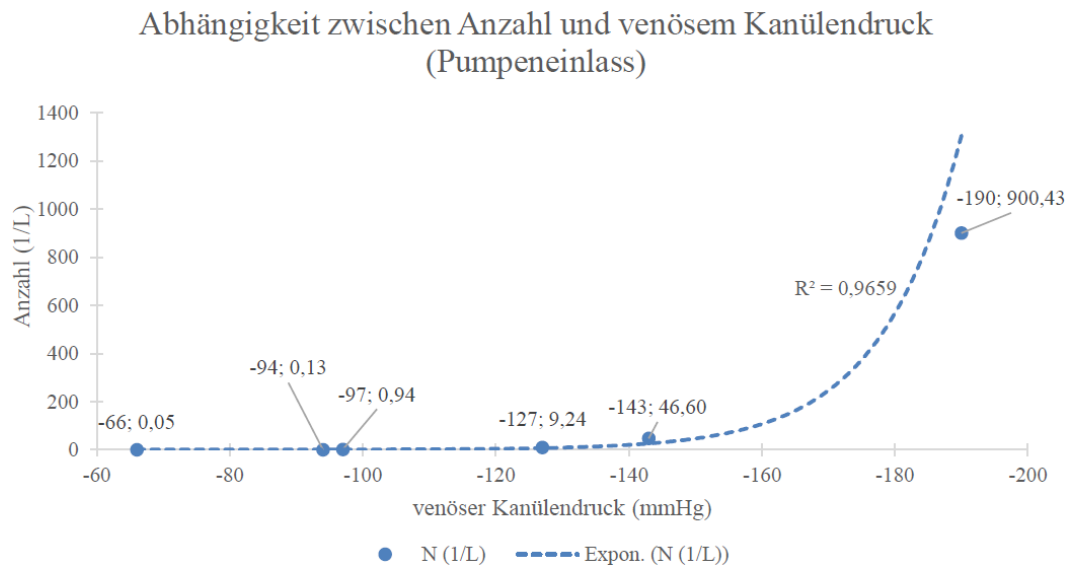


Abbildung 33: exponentieller Zusammenhang zwischen Anzahl MB und dem negativen Druck

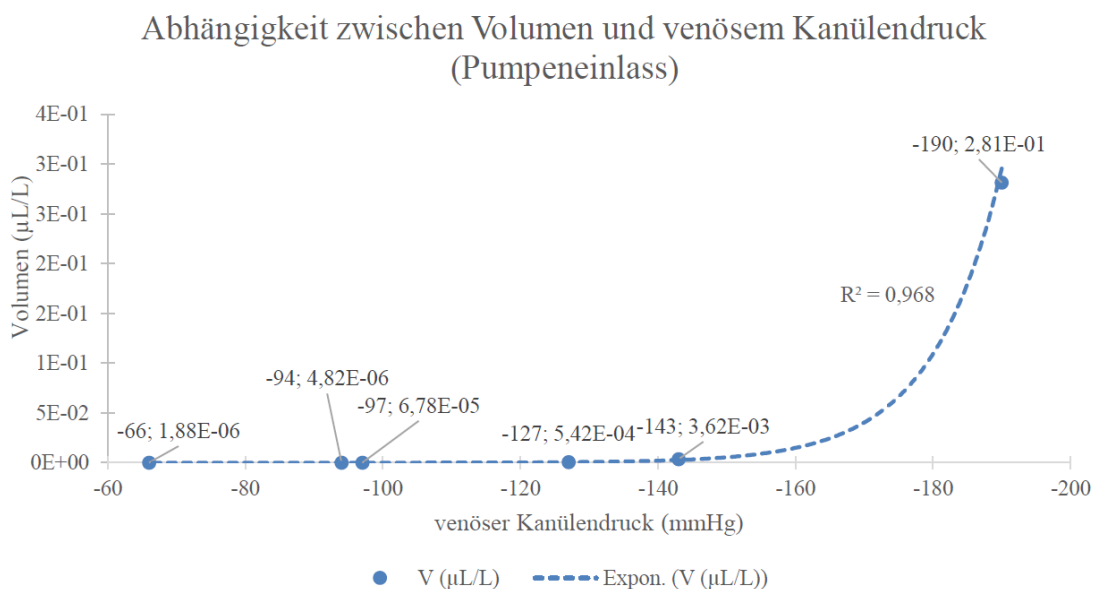


Abbildung 34: exponentieller Zusammenhang zwischen Volumen der MB und dem negativen Druck

3.6 Linksventrikuläre Belastung

Der Frank Starling Mechanismus beschreibt die autonome Regulation des Herzens. Hier steht der Zusammenhang zwischen Füllung und Auswurfleistung im Vordergrund. Kommt es aufgrund eines Infarktes oder einer anderen Ursache zum Versagen der linksventrikulären Funktion, so resultiert neben einem Anstieg des linksventrikulären und atrialen Füllungsdruck durch Rückstau in die Lunge ein Lungenödem. Dieses Szenario wurde erstmals von Frank Starling [26] beschrieben. Unter Normalbedingungen wird das Volumen, welches das rechte Herz aufnimmt, an das linke Herz abgegeben (siehe Abbildung 35).

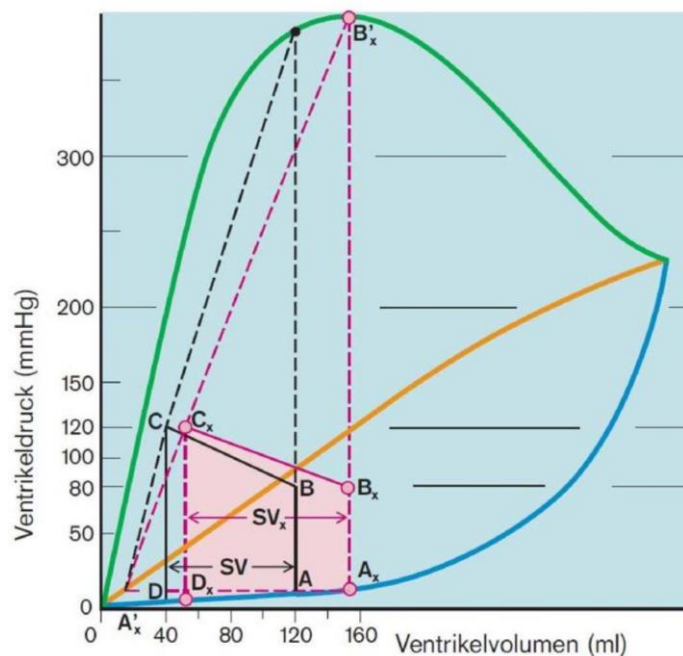


Abbildung 35: Druck-Volumen Beziehung nach Frank Starling aus S. Silbernagl, Lehrbuch der Physiologie 5. Thieme Verlag Auflage 2005 S.157

In Tabelle 1 sind die normalen Drucke des Herzens dargestellt [27].

| | Drücke im Herzen und abführenden Arterien (Normalwerte) | | | |
|---------------|---|------------|----------------|---------------|
| | Druck in mmHg | | Volumen in ml | |
| | diastolisch | systolisch | enddiastolisch | endsystolisch |
| r. Vorhof | 0-2 | 1-5 | | |
| r. Ventrikel | 0-4 | 20-25 | ~140 | ~60 |
| A. pulmonalis | 7-10 | 20-25 | | |
| l. Vorhof | 5-9 | ~10 | | |
| l. Ventrikel | 2-8 | ~120 | ~140 | ~60 |
| Aorta | 70-80 | ~120 | | |

Tabelle 1: Entnommen aus Speckmann et al. Physiologie 5. Auflage 2008

3.7. Linksventrikuläre Entlastung

Bei Anlage einer peripheren ECLS über die Leistengefäße (*siehe Abbildung 9*) kann es bedingt durch den retrograden Blutfluss und die fehlende Auswurfleistung des Herzens zu einer unzureichenden Entlastung des linken Ventrikels kommen. Durch die Nachlasterhöhung sind Krankheitsbilder wie eine Lungenstauung mit Lungenödem möglich. Zusätzlich mindert die hohe Nachlast das Erholungspotential des Herzmuskels. Pathophysiologisch lässt sich ein extrem erhöhter linksventrikulärer enddiastolischer Druck (= Druck im linken Vorhof) nachweisen. Zudem steigt die Wandspannung des linken Ventrikels (LVEDP), was wiederum zu einer Reduktion der Koronarperfusion führen kann. Somit kann die ECLS trotz der Bereitstellung eines suffizienten Herz-Zeit-Volumens für die Endorgane ein Circulus vitiosus in Bezug auf die Herzerholung darstellen. Entsprechend werden verschiedene Methoden zur Reduktion des LVEDP klinisch angewendet.

3.7.1 Linksventrikuläre Ventkatheter Anlage

Zur Entlastung des linken Ventrikels kann ein Entlastungskatheter (Ventkatheter) chirurgisch in die Herzspitze (Apex) implementiert werden. Allerdings muss hierbei eine mediane Sternotomie durchgeführt werden, um den Ventkatheter in der Herzspitze zu positionieren (siehe Abbildung 36).

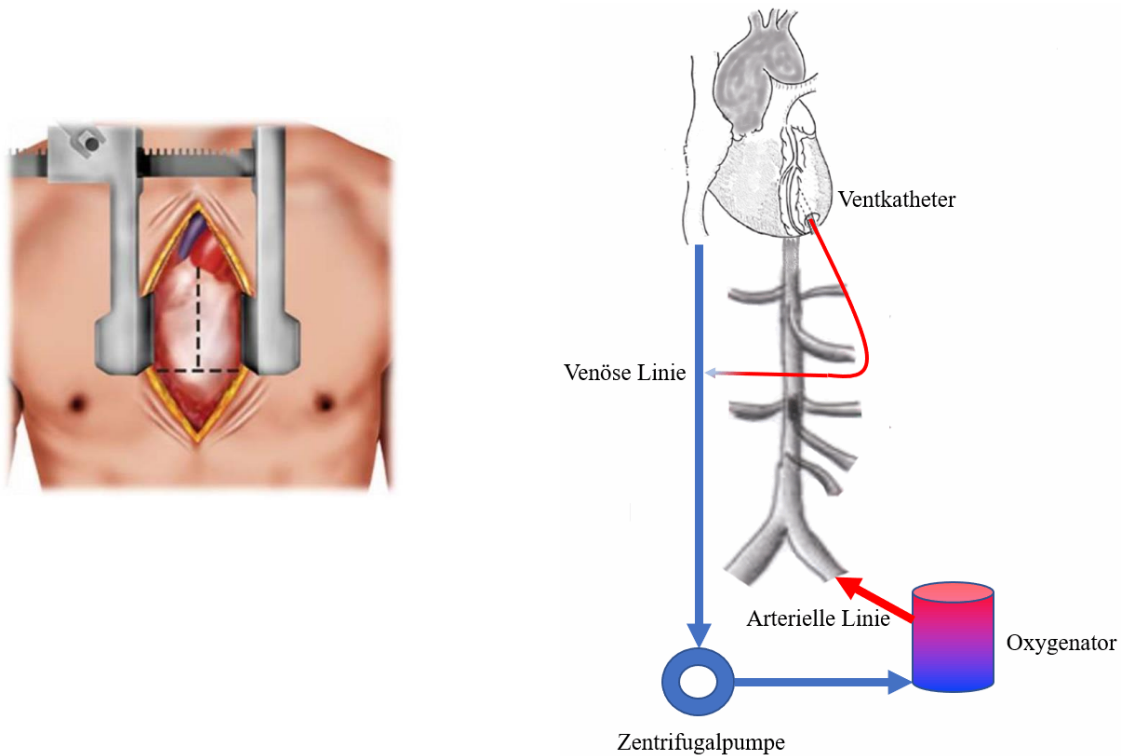


Abbildung 36 links: mediane Sternotomie, rechts Ventkatheter in der Herzspitze verbunden mit dem ECLS System

Das distale Ende des Ventkatheters wird mit der venösen Linie des ECLS Systems verbunden. Durch den negativen Druck in der venösen Linie wird der linke Ventrikel entlastet, allerdings unkontrolliert.

3.7.2 Künstlicher Vorhof Septum Defekt

Eine weitere therapeutische Maßnahme ist die Schaffung eines künstlichen Vorhof Septum Defektes [28] (siehe Abbildung 37).

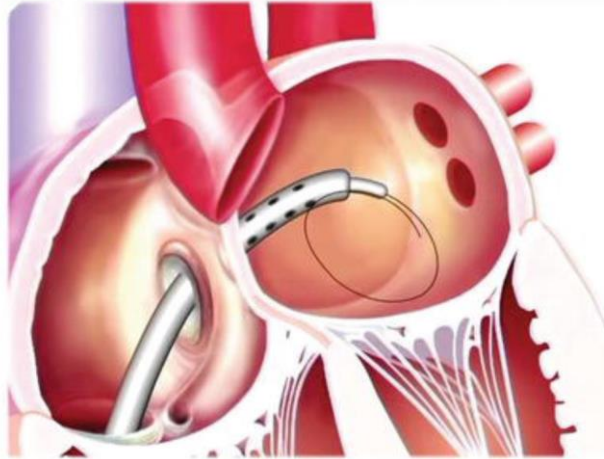


Abbildung 37: Tandem Heart Kaniüle

Die Abbildung 38 zeigt eine peri-interventionelle Röntgenaufnahme mit (A) der transeptalen Positionierung des Ballons und (B) des aufgeblasenen Ballons über dem Vorhof Septum Defekt, geführt von einem steifen Draht in der oberen linken Lungenvene.

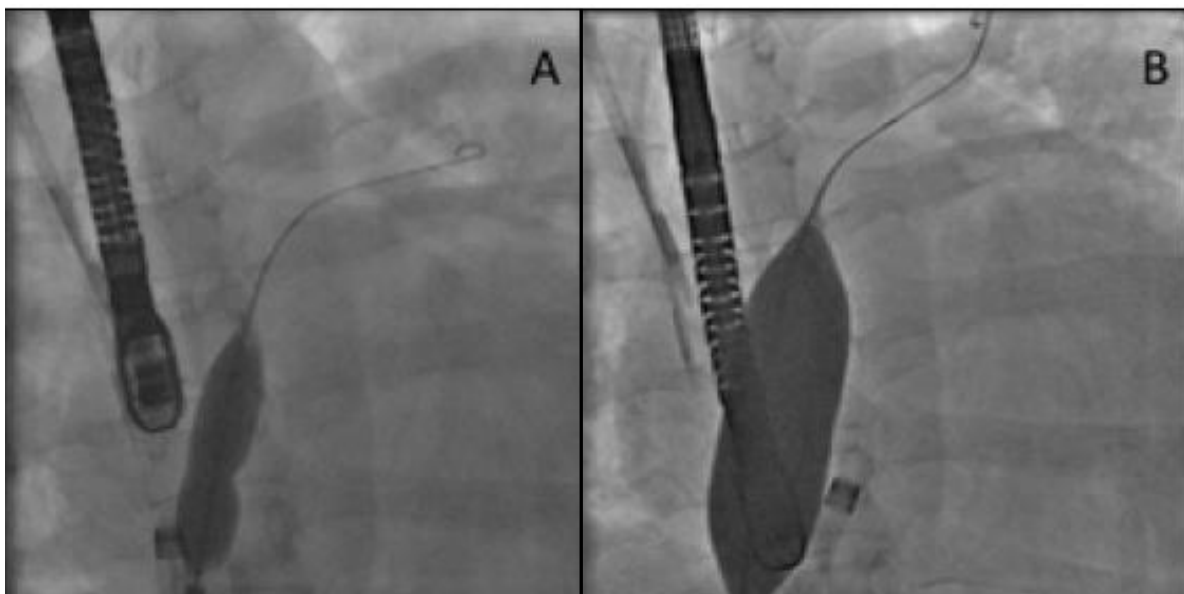


Abbildung 38: Durchführung eines künstlichen Vorhof Septum Defektes

Abbildung 39 zeigt eine CT Aufnahme mit erfolgreicher venöser Entlastung des linken und rechten Vorhofs über den künstlichen Septum Defekt. LA = linkes Atrium, PA = Lungenarterie, RA = rechtes Atrium.

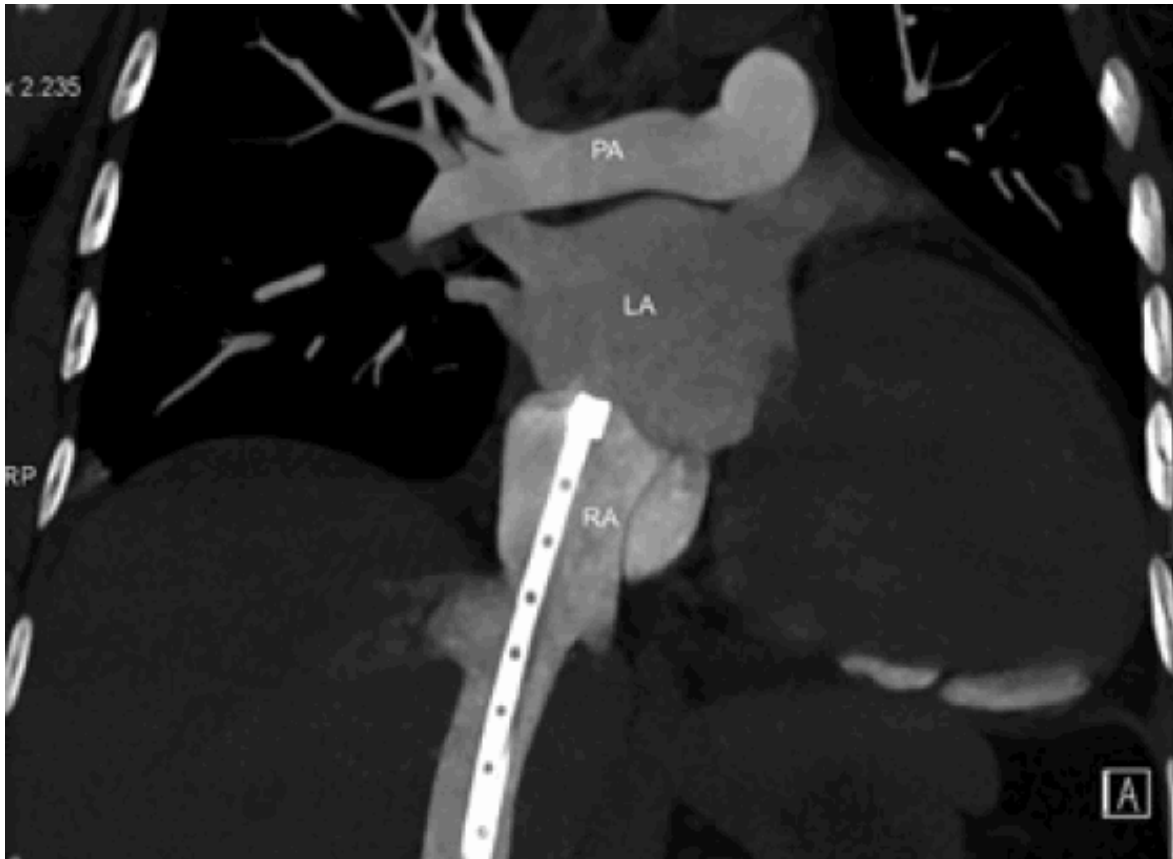


Abbildung 39: Die venöse Kanüle drainiert sowohl den rechten und linken Vorhof

Die venöse Kanüle wird durch den künstlichen Vorhof Septum Defekt im linken Vorhof platziert. An der Kanülen Spitze befinden sich über eine Strecke von ca. 15 cm mehrere Seitenlöcher, dadurch wird das linke und das rechte Herz drainiert und entlastet.

3.7.3 Impella®

Perkutanes mechanisches Pumpensystem

Die in 3.7.1 und 3.7.2 beschriebenen Verfahren unterscheiden sich deutlich vom Prinzip der Impella®. Diese nutzen den negativen Druck der venösen ECLS Linie zur Entlastung des linken Ventrikels.

Der Impella® Controller ist ein mechanisches perkutanes Pumpensystem, welches mittels einer mikroaxialen Pumpe den linken oder rechten Ventrikel unterstützen bzw. entlasten kann. Diese Therapieoption ist aktuell das am häufigsten verwendete Entlastungsverfahren. (*siehe Abbildung 40*).

Zum Ausschluss von Kontraindikationen, z.B. linksventrikulärer Thrombus, Aortenklappen Vitium, mechanische Aortenklappenprothese, Aneurysma/ Dissektion der Aorta, sollte eine transthorakale Ultraschall Untersuchung erfolgen [29].

Ähnlich wie bei der Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) wird die Impella Implantation mittels der kontralateralen Angiographie im Herzkatheter Labor durchgeführt.

Das Impella® System wird über eine 14 French Schleuse in die rechte oder linke Arteria femoralis bzw. über die Aorta unter Durchleuchtung durch die Aortenklappe im linken Ventrikel implantiert. Der Impeller arbeitet mit einer Umdrehungszahl von bis zu 50 000 Umdrehungen pro Minute. Das mechanische Pumpensystem saugt, je nach Höhe der Drehzahl, Volumen aus dem linken Ventrikel und pumpt es in die ascendierende Aorta [30].

Das Verfahren ist mit einer fünf Tage Validierung zeitlich limitiert.

Die Impella® wird überwiegend in der Kardiologie eingesetzt und erlangte dort einen klinischen Stellenwert [31]. In einer 2019 veröffentlichten Register Studie beschrieben jedoch Schrage et al. [32] erhöhte Blutungs- und Gefäßkomplikationen in der Impella-Kohorte.

In der Herzchirurgie kann dieses Verfahren in Kombination mit einem ECLS System zur linksventrikulären Entlastung eingesetzt werden [33].

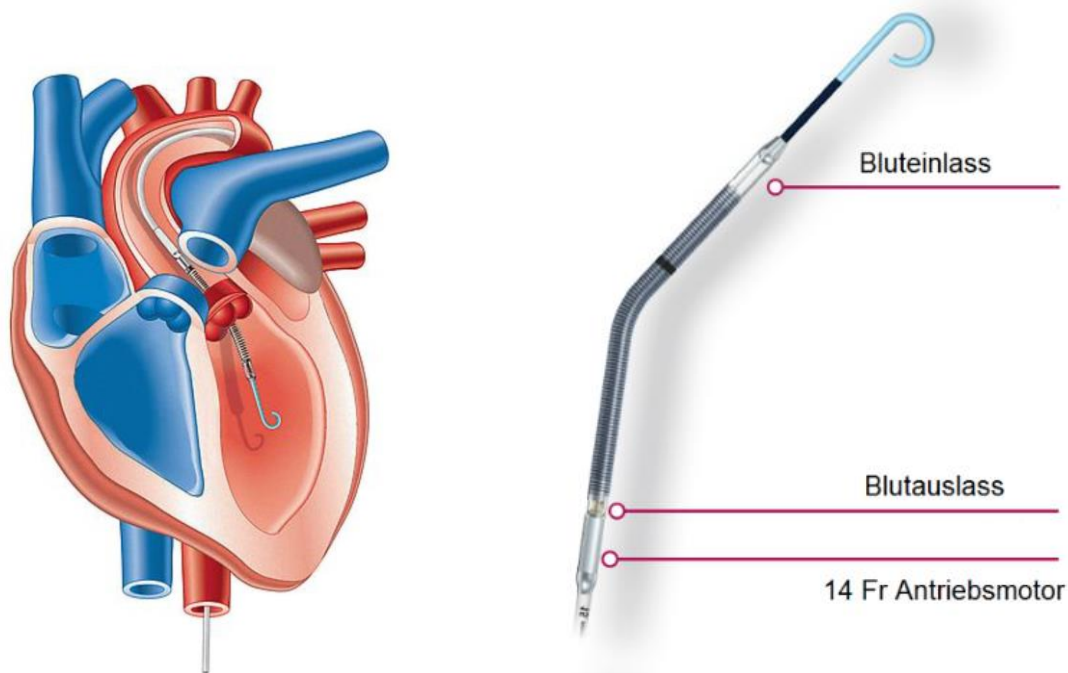


Abbildung 40 links: Impella® Katheter im linken Ventrikel, rechts Funktion des Katheters

Durch die aktive Volumenentlastung wird eine Dilatation des linken Ventrikels verhindert. Neben den bereits erwähnten Blutungs- und Gefäßkomplikationen ist, bedingt durch die hohe Umdrehungszahl und damit verbundenen mechanischen Überbeanspruchung des Blutes, eine substantielle Hämolyse Rate zu beobachten [34].

4 Fragestellung

Trotz der kontinuierlichen Weiterentwicklung von ECLS Systemen sind diese auch heute noch mit einigen potenziellen Fehlerquellen behaftet. Diese können durch die technischen Voraussetzungen, aber auch durch Anwenderfehler bedingt sein.

Die vorliegende Promotionsschrift beschäftigt sich mit einem relevanten Aspekt der modernen ECLS Therapie.

Diese Arbeit befasst sich mit Möglichkeiten der linksventrikulären Entlastung während dieser Therapieform bei komplettem Herzversagen. In einem ex-vivo-Modell wurde deshalb die technische Machbarkeit eines minimalinvasiven Entlastungssystems evaluiert. Ziel dieser Untersuchung war es, die Volumenreduktion im linken Ventrikel in Abhängigkeit vom negativen Druck im venösen Schenkel des ECLS Systems zu quantifizieren.

Für jede Fragestellung wurden spezifische Versuchsaufbauten entwickelt, die im Kapitel Material und Methoden detailliert dargestellt sind.

5 Material und Methode zur linksventrikulären Entlastung

5.1 Material und Methode

In diesem Versuchsaufbau wird die linksventrikuläre Entlastung in einem ECLS System in vitro untersucht. Wie in Kapitel 3.6 beschrieben, kann es während ECLS Therapie zu einem enormen Anstieg des LVEDP kommen. Hierfür wird in der Studie ein artifizierender ECLS Kreislauf mit 3 verschiedenen Pigtail-Kathetern zur linksventrikulären Entlastung eingesetzt. Im Folgenden werden die einzelnen Komponenten des Versuchsaufbaus im Detail beschrieben. Der vollständige Aufbau wird in Kapitel 6.3 dargestellt

Drucksensor

Die verwendeten Drucksensoren (Smiths Medical GmbH, Grasbrunn, Germany) sind Bestandteil der HLM (Typ S 5, LivaNova Group S.p.A., Mailand, Italy). Der Messbereich dieser Sensoren liegt zwischen -200 mmHg und +700 mmHg, die Druckaufnehmer wurden entsprechend dem Null-Abgleich Prozedere kalibriert.

ECLS-/ECMO-Bedienkonsole

Bei der ECLS-/ECMO-Bedienkonsole handelte es sich um die ECMO Einheit SCPC (Sorin Group S.p.A., Mailand, Italy). Diese Konsole kommt bei der klinischen ECLS Therapie zum Einsatz. Neben dem Netzanschluss ist auch ein Akku eingebaut, der das Gerät bei Vollaadung zwei Stunden lang betreiben kann. An der Bedienungsfläche kann man die Drehzahl der Zentrifugalpumpe und den Blutfluss steuern, die Drücke im Perfusionssystem messen sowie die Mikroblasenaktivität überwachen (*siehe Abbildung 41*).



Abbildung 41: links Bedienoberfläche LivaNova S 5,

rechts ECMO Konsole Fa. LivaNova

Perfusionssystem

Zur Flussgenerierung kommt eine Zentrifugalpumpe im ECMO-/ECLS-System zum Einsatz. Die Zentrifugalpumpe hat ein Pumpengehäuse aus Polycarbonat und ist ein Einwegartikel. In dem Gehäuse befindet sich ein Impeller (siehe Abbildung 40 rechts), der über eine magnetische Kupplung zum Rotieren gebracht wird und dadurch Flüssigkeiten fördern kann. (siehe Abbildung 42). Durch die Rotation wird ein negativer Druck im Zentrum des Pumpengehäuses und ein hoher positiver Druck am Auslass der Pumpe erzeugt. Die Flüssigkeit wird durch den negativen Druck ins Pumpengehäuse eingesaugt und durch die Zentrifugalkraft in Richtung des Auslasses gepumpt.



Abbildung 42: Aufbau der Zentrifugalpumpe Revolution Fa. LivaNova

Der Einlass der Pumpe befindet sich an der Spitze des Pumpengehäuses und der Auslass befindet sich an der unteren Peripherie des Gehäuses. Die Flussrate, die erreicht werden kann, ist von der eingestellten Drehzahl abhängig. Dabei kann mit einer maximalen Drehzahl von 3500 Umdrehungen/min (U/min) eine Flussrate von bis zu 8 l/min erzielt werden.

Zur Oxygenierung und Decarboxylierung wird ein Diffusionsmembran Oxygenator mit integriertem Wärmetauscher (ECMO ADULT, Eurosets S.r.l., Medolla, Italy) (siehe Abbildung 43) verwendet. Dieser Oxygenator hat eine Membranoberfläche von 1,81 m², eine 14 Tage Validierung und eine maximale Blutflussrate von 7 l/min. Das komplette ECLS System ist mit Phosphorylcholin[®] beschichtet.



Abbildung 43: Diffusionsmembran Oxygenator Fa. Eurosets

5.2 Vorversuche

Um standardisierte Daten zu generieren, wurde in der vorliegenden Arbeit ein vereinfachter Versuchsstand entwickelt. Die Messungen wurden dabei mit vier unterschiedlichen Infusionslösungen mit unterschiedlicher Viskosität durchgeführt. Für die Probemessungen wurde ein Pigtail Guiding Cath 7 F (Cordis Corporation, Piscataway, USA) verwendet.

Die Infusionslösungen waren wie folgt:

1. Jonosteril 500 ml
2. HAES 6% 500 ml
3. Glukose 20% 500 ml
4. Voluven 6% 500 ml

Folgende negativen Drücke wurden simuliert:

1. -40 mmHg
2. -50 mmHg
3. -75 mmHg
4. -100 mmHg
5. -125 mmHg

Mit der Infusionslösung Jonosteril (geringste Viskosität), konnten die höchsten Flussraten erzielt werden. Die Lösungen HAES 6% und Voluven 6% hatten aufgrund der deutlich höheren kolloidalen Anteile (Viskosität) die schlechteren Flussraten.

Die Vorversuche mit unterschiedlichen Infusionslösungen zeigt *Tabelle 2*:

| neg. Druck mmHg | Jonosteril ml | HAES 6% ml | Glukose 20% ml | Voluven 6% ml |
|-----------------|---------------|-------------|----------------|---------------|
| -40 | 117,3 ± 0,9 | 67,7 ± 0,9 | 89,5 ± 0,7 | 62,0 ± 1,2 |
| -50 | 144,0 ± 0,6 | 82,0 ± 0,8 | 111,6 ± 0,9 | 81,2 ± 1,2 |
| -75 | 161,3 ± 0,6 | 96,7 ± 0,9 | 124,3 ± 0,6 | 95,5 ± 0,5 |
| -100 | 200,5 ± 2,4 | 114,0 ± 0,9 | 145,3 ± 0,6 | 111,0 ± 1,0 |
| -125 | 215,2 ± 0,6 | 119,5 ± 1,1 | 149,6 ± 0,5 | 118,7 ± 1,3 |

Tabelle 2: Vereinfachter Vorversuch - Messungen mit Infusionslösungen

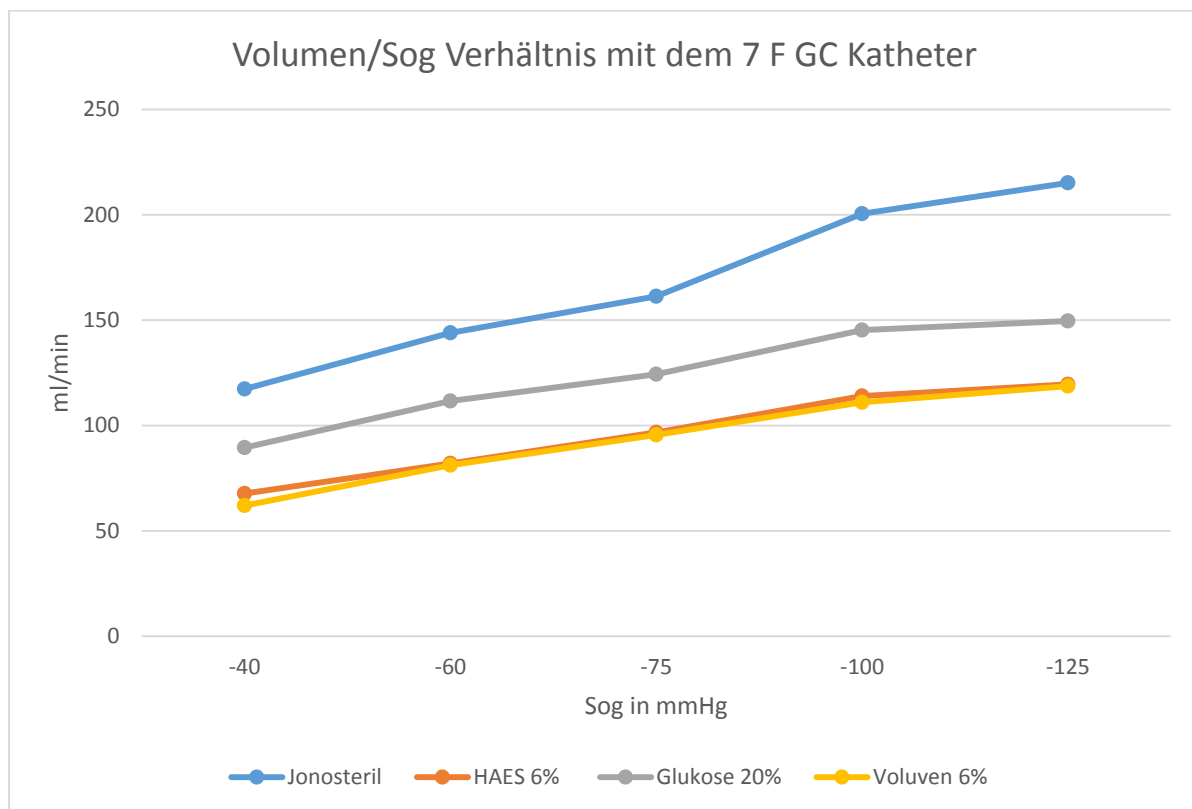
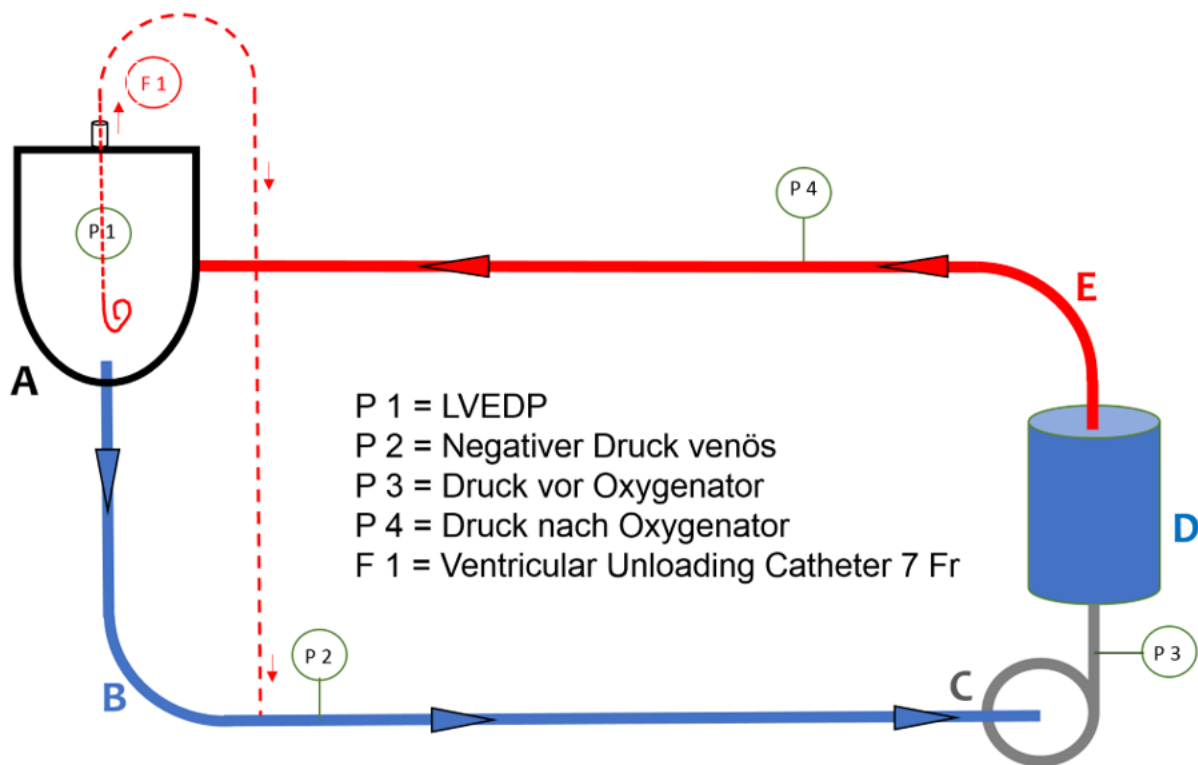


Abbildung 44: Verhältnis Sog/Volumen

Aus den Messungen (n=20) ergibt sich, dass mit Zunahme des negativen Druckes die Volumenförderung zunimmt, es besteht also ein annähernd linearer Zusammenhang zwischen der Viskosität einer Flüssigkeit und der Höhe des negativen Druckes (siehe Abbildung 44).

5.3 Versuchsaufbau

Es wurde ein experimenteller Aufbau (siehe Abbildung 45) etabliert, um verschiedene Situationen während laufender ECLS Therapie zu simulieren. Der ECLS Kreislauf im Versuchsaufbau entspricht exakt dem, der an der LMU zum Einsatz kommt.



A = linker Ventrikel B = venöse Linie C = Zentrifugalpumpe D = Oxygenator E = arterielle Linie

Abbildung 45: Versuchsaufbau Ventricular Unloading

Wie im klinischen Bild der ECLS Therapie konnte im Versuchsaufbau ein linearer Verlauf sowohl von der Umdrehungszahl (RPM) und dem Fluss (l/min) (siehe Abbildung 46) wie auch vom negativen Druck (Sog) und dem Fluss (l/min) gezeigt werden (siehe Abbildung 47). Durch das Einbringen des 7 F GC Katheters in den Versuchsaufbau, konnte wie bei der Impella[®], eine Entlastung des linken Ventrikels gezeigt werden. Wie in Abbildung 44 dargestellt ist die Effektivität der Entlastung auch von der Viskosität der Lösung abhängig.

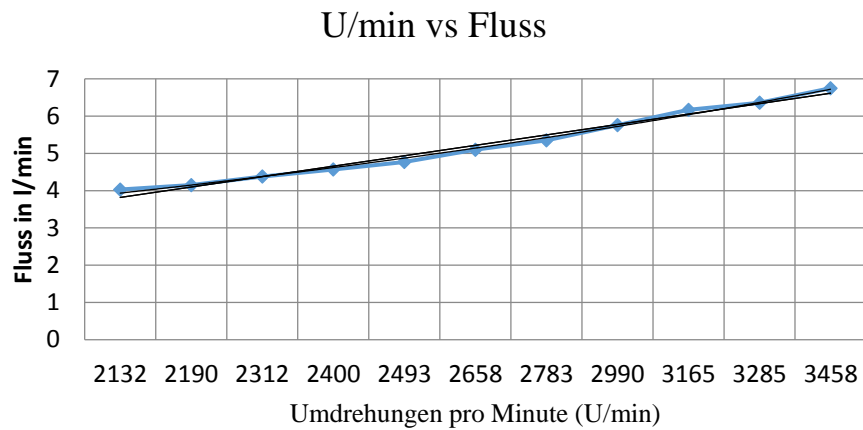


Abbildung 46: Verhältnis U/min/Fluss

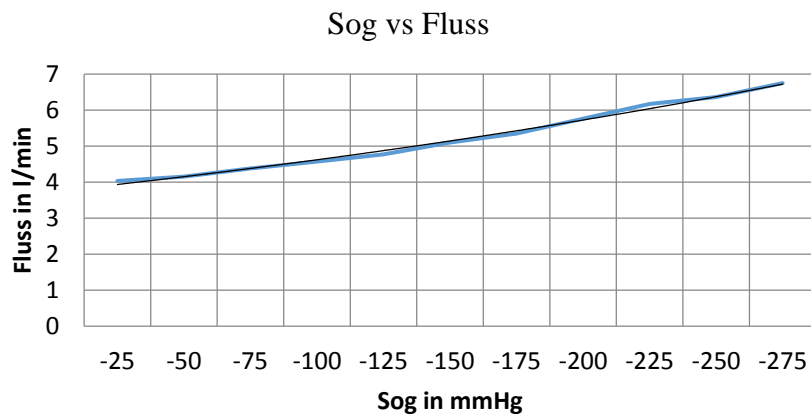


Abbildung 47: Verhältnis Sog/Fluss

In einem geschlossenen Perfusionssystem können je nach Volumenstatus des venösen Gefäßsystems sehr hohe negative Drücke erzeugt werden. Durch Fluss Erhöhung von 4,03 l/min zu 4,77 l/min erhöht sich der negative Druck von -25 mmHg auf -125 mmHg. (siehe Abbildung 48, 49).



Abbildung 48: Blutfluss 4,03 l/min Sog -25 mmHg



Abbildung 49: Blutfluss 4,77 l/min Sog -125 mmHg

Wie in Tabelle 3 dargestellt, verzeichnet man in der klinischen Routine bereits ab Flussraten von 4,5 l/min sehr hohe negative Druckwerte auf der venösen Seite eines ECLS Systems.

| | | | | | | | | | | | |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Sog (mmHg) | -25 | -50 | -75 | -100 | -125 | -150 | -175 | -200 | -225 | -250 | -275 |
| U/min | 2132 | 2190 | 2312 | 2400 | 2493 | 2658 | 2783 | 2900 | 3165 | 3285 | 3458 |
| Fluss (l/min) | 4,03 | 4,15 | 4,38 | 4,57 | 4,77 | 5,10 | 5,35 | 5,76 | 6,17 | 6,36 | 6,75 |

Tabelle 3: Verhältnis Sog in U/min und Fluss

Pigtail-Katheter

Ein Pigtail-Katheter ist ein Katheter, der in der Urologie und Kardiologie zur Anwendung kommt. Das Ende des Katheters ist zu einem Kringel („Schweineschwänzchen“) aufgewunden, um eine Dislokation nach der Positionierung des Katheters zu vermeiden. Beim Einschub des Katheters wird das aufgewundene Ende durch einen Führungsdraht gestreckt, nach der Entfernung des Führungsdrahts rollt sich das Katheter Ende selbst ein. Mit einem Pigtail-Katheter der Größen von 6 F bzw. 7 F ist es möglich, Flüssigkeiten mit unterschiedlicher Viskosität aus einem geschlossenen System mittels eines negativen Drucks zu drainieren. Grundsätzlich können die Katheter unterschiedlich konfiguriert sein (siehe Abbildungen 50 + 51 + 52). Neben der Konfiguration der Pigtail Katheter (Cordis Corporation, Piscataway, USA) spielt auch die Viskosität eine wichtige Rolle, was in den Vorversuchen gezeigt wurde (S. 50).

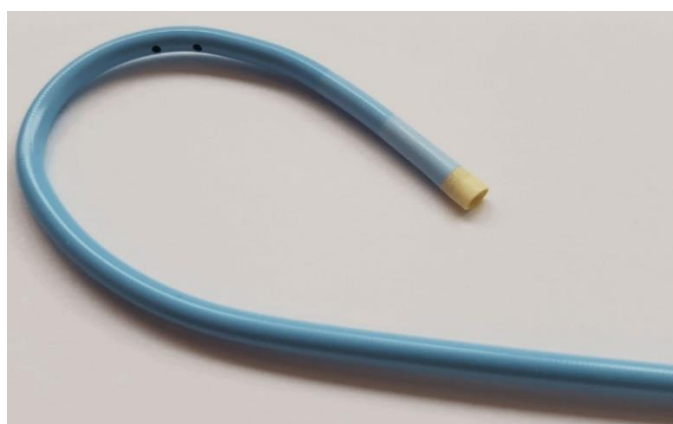


Abbildung 50: 7 F Pigtail Guiding Cath mit 2 Seitenlöchern und einer zentralen Öffnung

Der 7 F Guiding Katheter hat eine zentrale Öffnung und 2 kleine seitliche Öffnungen. Dieser Katheter wird in der Angiographie/Kardiologie als Führungskatheter zur Diagnostik verwendet (siehe Abbildung 50).

Der Pigtail Katheter 7 F 12 SH (Side Holes) wird als Diagnostikkatheter verwendet und hat insgesamt 13 Öffnungen, davon eine zentrale und 12 seitliche (siehe Abbildung 49).

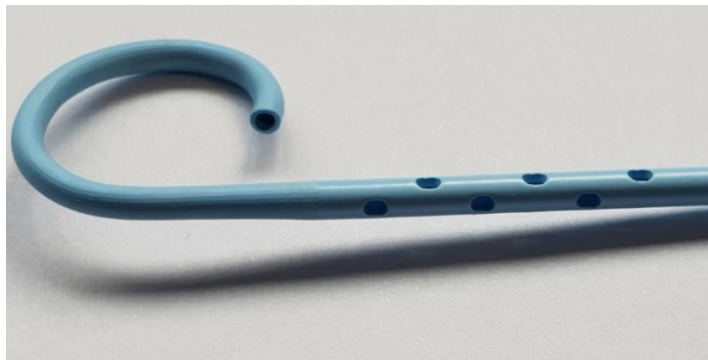


Abbildung 51: Pigtail Katheter 7 F 12 SH mit 12 Seitenlöchern und einer zentralen Öffnung

Der Pigtail-Katheter 6 F 6 SH (Side Holes) wird als Diagnostikkatheter verwendet und hat insgesamt 7 Öffnungen, davon eine zentrale und 6 seitliche (siehe Abbildung 52).

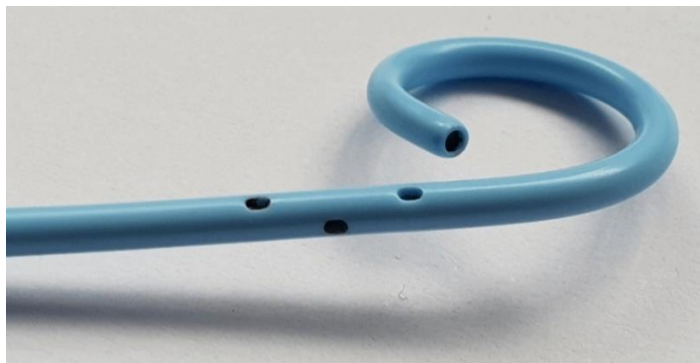


Abbildung 52: 6 F 6 SH mit 6 Seitenlöchern und einer zentralen Öffnung

Durch das Befüllen des Versuchsaufbau mit Blut ergaben sich in den drei Untersuchungsgruppen folgende Hämatokritwerte: 25,1%, 30,4% und 35,1%. Das klinische Bild der ECLS Therapie zeigt Hämatokritwerte zwischen 30% und 35%. Die unterschiedlichen Hämatokritwerte wurden bei Flussraten (siehe Tabelle 3) in Abhängigkeit von

der Höhe des negativen Druckes (-25 mmHg, -50 mmHg, -75 mmHg -100 mmHg, und -125 mmHg) in der venösen Linie untersucht.

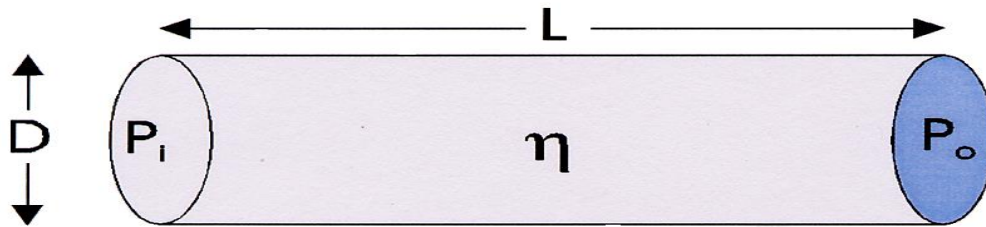


Abbildung 53: Flussverhalten in Abhängigkeit von Variablen

Faktoren, die den Fluss beeinflussen (siehe Abbildung 53):

- Breite des Flusswegs/Durchmesser (D)
- Länge des Flusswegs/ (L)
- Druckabfall im Flussweg ($\Delta P = P_i - P_o$)
- Viskosität der Flüssigkeit ($\eta = \text{Schubspannung} / \text{Scherrate}$)

6 Statistische Datenanalyse

Die Daten wurden in Microsoft® Office Excel 2014 für Windows angelegt. Die statistischen Analysen der Arbeit wurden mit Microsoft® Office Excel 2014 vorgenommen. Alle Daten wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt.

Jede Versuchsreihe wurde mit $n = 20$ durchgeführt und die Ergebnisse dokumentiert.

Im Anschluss wurden eine multifaktorielle Regressionsanalyse mit Wechselbeziehungen mit dem Statistikprogramm R (www.R-project.org) vorgenommen. Ein beidseitiger ANOVA Test wurde verwendet, um die Signifikanz der gewählten Prädiktoren (Katheter Strategie = PIGTAIL und Sog) für jeden Hämatokritwert zu berechnen. In einer Post-Hoc Analyse wurde mittels Tukey-Tests ein paarweiser Vergleich der Strategien vorgenommen. Das α -Level (Signifikanzniveau) wurde mit 0.05 angesetzt. Für die Erstellung der Statistik wurde der Beratungsservice des Lehrstuhls für Mathematische Statistik (TUM|Stat; Fakultät für Mathematik; Technische Universität München) konsultiert.

7 Ergebnisse Linksventrikuläre Entlastung

7.1 Ergebnisse bei einem Hämatokritwert von 25,1%

Unter klinischen Bedingungen, bei laufender ECLS Therapie, misst man negative Drücke im Perfusionssystem in einem Bereich zwischen -75 bis -125 mmHg. Im Fokus dieser Studie wurde das größte Augenmerk auf diese Werte gerichtet. In der *Tabelle 4* sind die Ergebnisse mit einem Hämatokrit von 25,1% mit 5 unterschiedlichen Sogwerten dargestellt. Mit dem 7 F Guiding Cath (GC) konnte bei allen Versuchen die höchsten Flussraten erzielt werden. Der 7 F 12 SH Katheter konnte bei negativen Drücken zwischen -75 und -125 mmHg zwischen 65 und 86 ml/min drainieren, hingegen konnte der 6 F 6 SH nur ca. 28 bis 39 ml/min absaugen.

| mmHg | 7 F GC ml/min | 7 F 12 SH ml/min | 6 F 6 SH ml/min | Signifikanz |
|------|---------------|------------------|-----------------|-------------|
| -25 | 86 ± 0,57 | 53 ± 0,49 | 19 ± 0,49 | ** |
| -50 | 96 ± 0,47 | 64 ± 0,49 | 23 ± 0,54 | ** |
| -75 | 105 ± 0,59 | 65 ± 0,48 | 28 ± 0,34 | ** |
| -100 | 120 ± 0,74 | 85 ± 0,49 | 35 ± 0,31 | ** |
| -125 | 130 ± 0,59 | 87 ± 0,48 | 40 ± 0,48 | ** |

Tabelle 4: Linksventrikuläre Entlastung aller Pigtail Katheter in ml/min, n=20 Hämatokrit 25,1%

Die *Abbildung 54* zeigt das lineare Flussverhalten der verschiedenen Katheter bei einem Hämatokrit von 25,1%. Der Pigtail 7 F Guiding Cath drainiert bei -125 mmHg Sog bis zu 130 ml pro Minute. Der Pigtail 7 F 12 SH entlastet ca. 86 ml pro Minute, hingegen entlastet der 6 F SH nur mit 39 ml pro Minute.

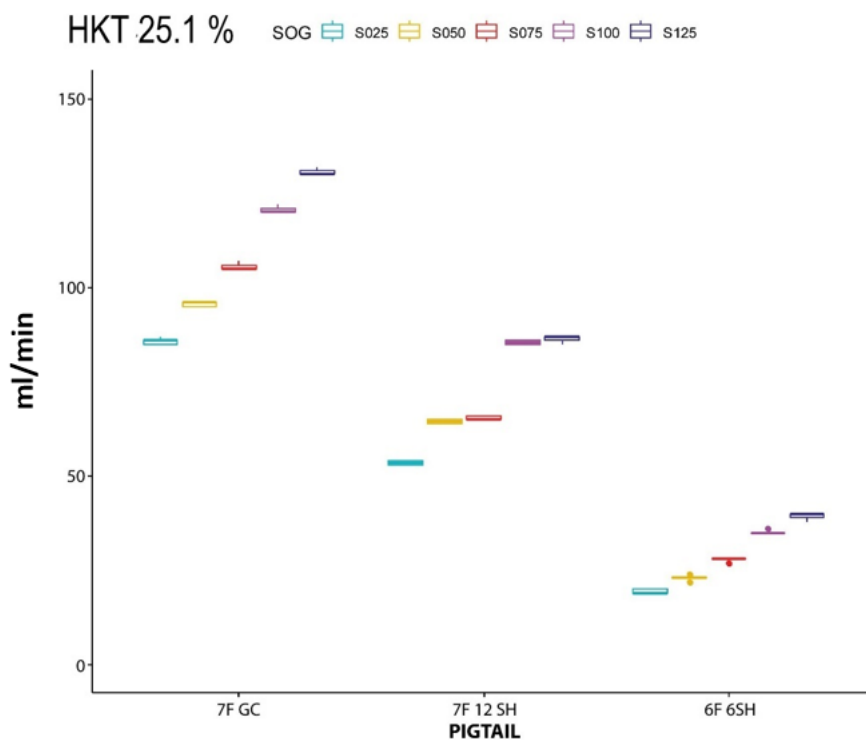


Abbildung 54: Entlastung des linken Ventrikels in ml/min, gemessen am linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP (mmHg) bei angelegtem Sog und einem Hämatokrit von 25,1%

Der Ausgangswert des Left Ventricular End Diastolic Pressure (LVEDP) startete in diesem Versuchsaufbau bei 34 mmHg (siehe Tabelle 5), was eine deutliche Druckbelastung des linken Ventrikels simuliert.

| | | | | |
|--------------------------------------|--------|--------------|--------------|--------------------|
| <i>7 F GC Hkt 25,1%, -75 mmHg</i> | 1Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 29,45 ± 0,49 | 25,6 ± 0,49 | 20,5 ± 0,50 |
| Entlastung in %/min | | | | 39,7 ± 1,49 |
| <i>7 F 12 SH Hkt 25,1%, -75 mmHg</i> | 1 Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 30,4 ± 0,47 | 26,95 ± 0,80 | 23,9 ± 0,30 |
| Entlastung in %/min | | | | 29,9 ± 1,04 |
| <i>6 F 6 SH Hkt 25,1%, -75 mmHg</i> | 1 Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 32,5 ± 0,50 | 31,5 ± 0,50 | 30,5 ± 0,50 |
| Entlastung in %/min | | | | 10,3 ± 1,48 |

Tabelle 5: Druckentlastung bei einem Hämatokrit 25,1% über 60 Sekunden in Prozent pro Minute

Nach 60 Sekunden Dauer des Sogs am Katheter konnte der LVEDP bei einem negativen Druck von -75 mmHg mit dem 7 F GC Katheter um 39,7 % reduziert werden. Der 7 F 12 SH Katheter reduzierte den LVEDP um 29,9%, der 6 F 6 SH dagegen nur um 10,3% (siehe *Abbildung 55*).

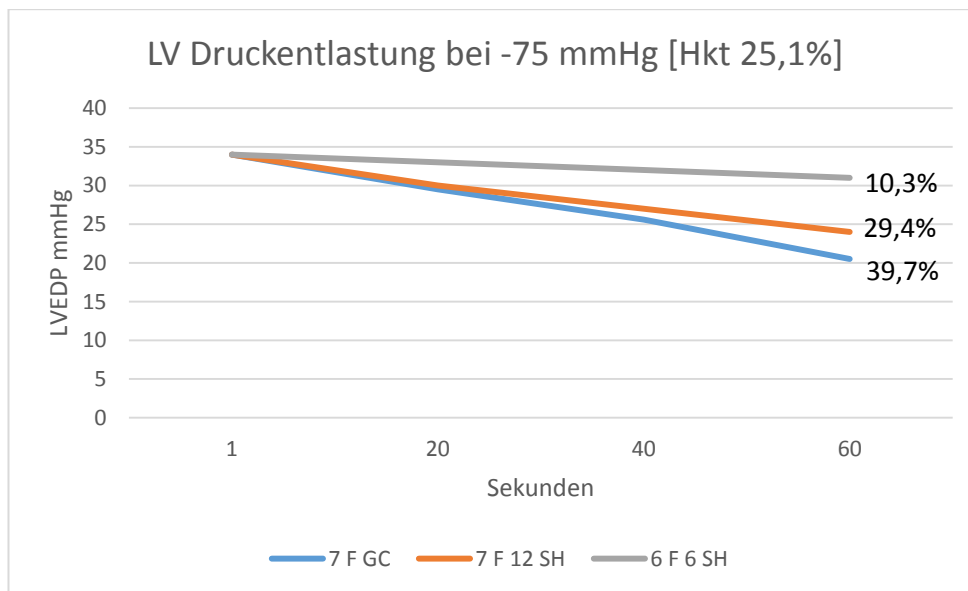


Abbildung 55: Entlastung des linken Ventrikels, gemessen am linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP (mmHg) bei angelegtem Sog (-75 mmHg) und einem Hämatokrit von 25,1%

7.2 Ergebnisse bei einem Hämatokritwert von 30,4%

Der 7 F GC Katheter konnte bei negativem Drücken von -75 und -125 mmHg zwischen 130 und 149 ml/min, der 7 F 12 SH konnte 57 bis 67 ml/min absaugen. Der 6 F 6 SH saugte 29 bis 39 ml/min ab (siehe *Tabelle 6*).

| mmHg | 7 F GC ml/min | 7 F 12 SH ml/min | 6 F 6 SH ml/min | Signifikanz |
|------|---------------|------------------|-----------------|-------------|
| -25 | 100 ± 0,52 | 41 ± 0,63 | 20 ± 0,54 | ** |
| -50 | 115 ± 0,97 | 48 ± 0,31 | 23 ± 0,44 | ** |
| -75 | 130 ± 0,40 | 57 ± 0,48 | 30 ± 0,40 | ** |
| -100 | 139 ± 0,95 | 60 ± 0,49 | 35 ± 0,46 | ** |
| -125 | 149 ± 0,75 | 68 ± 0,40 | 40 ± 0,46 | ** |

Tabelle 6: Linksventrikuläre Entlastung in ml/min aller Pigtail Katheter, n=20 Hämatokrit 30,4%

Die *Abbildung 56* zeigt das lineare Flussverhalten der verschiedenen Katheter bei einem Hämatokrit von 30,4%. Der Pigtail 7 F GC drainiert bei -125 mmHg Sog bis zu 149 ml pro Minute. Der Pigtail 7 F 12 SH entlastet ca. 68 ml pro Minute, hingegen entlastet der 6 F SH nur mit 39 ml pro Minute.

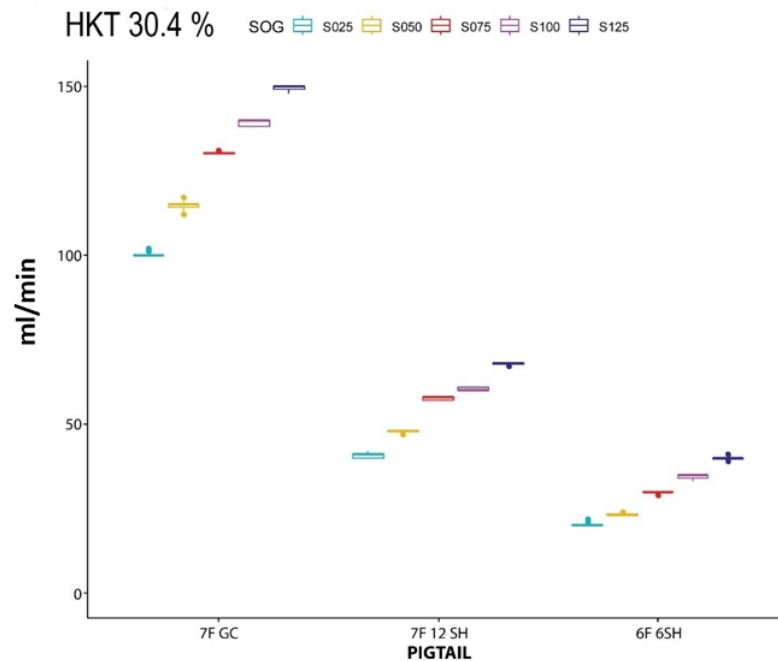


Abbildung 56: Entlastung des linken Ventrikels in ml/min, gemessen am linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP (mmHg) bei angelegtem Sog und einem Hämatokrit von 30,4%

Der Ausgangswert des Left Ventricular End Diastolic Pressure (LVEDP) startete in diesem Versuchsaufbau bei 34 mmHg (*siehe Tabelle 7*), was eine deutliche Druckbelastung des linken Ventrikels simuliert.

| <i>7 F GC Hkt 30,4%, -75 mmHg</i> | 1Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
|--------------------------------------|--------|-------------|-------------|--------------------|
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 27,9 ± 0,30 | 21,9 ± 0,30 | 15,9 ± 0,30 |
| Entlastung in %/min | | | | 53,2 ± 0,88 |
| <i>7 F 12 SH Hkt 30,4%, -75 mmHg</i> | 1 Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 31,7 ± 0,45 | 27,9 ± 0,30 | 25,6 ± 0,48 |
| Entlastung in %/min | | | | 24,7 ± 1,45 |
| <i>6 F 6 SH Hkt 30,4%, -75 mmHg</i> | 1 Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 32,1 ± 0,30 | 31,1 ± 0,30 | 30,1 ± 0,30 |
| Entlastung in %/min | | | | 11,5 ± 0,88 |

Tabelle 7: Druckentlastung bei -75 mmHg und einem Hämatokrit Wert von 30,4% in Prozent pro Minute

Nach 60 Sekunden konnte der LVEDP bei einem negativen Druck von -75 mmHg mit dem 7 F GC Katheter um 53,2 % reduziert werden. Der 7 F 12 SH Katheter reduzierte den LVEDP um 24,7%, der 6 F 6 SH dagegen nur um 11,5% (siehe Abbildung 57).

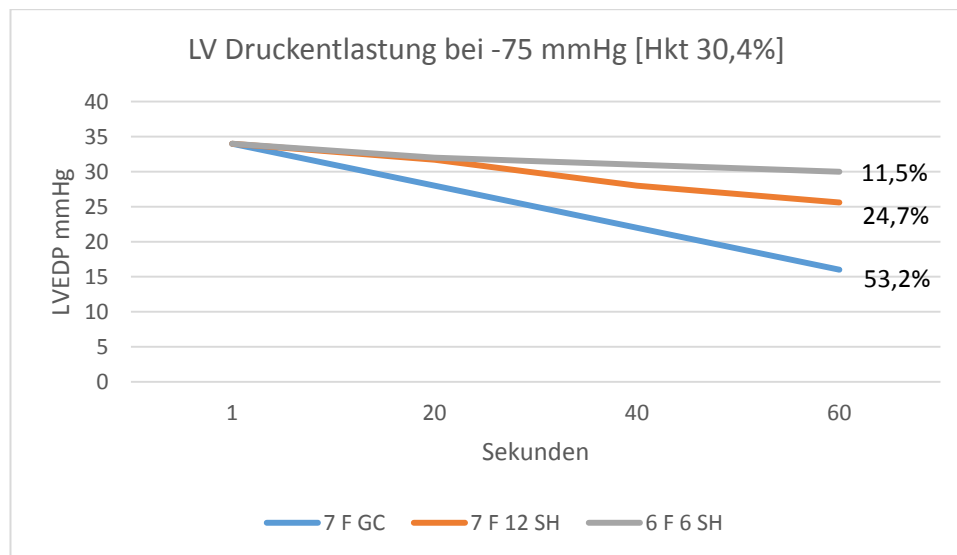


Abbildung 57: Entlastung des linken Ventrikels, gemessen am linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP (mmHg) bei angelegtem Sog (-75 mmHg) und einem Hämatokrit von 30,4%

7.3 Ergebnisse bei einem Hämatokritwert von 35,1%

Der 7 F GC Katheter konnte bei negativen Drücken von -75 und -125 mmHg zwischen 130 und 169 ml/min, der 7 F 12 SH konnte 64 bis 84 ml/min absaugen. Der 6 F 6 SH saugte 33 bis 40 ml/min ab (siehe Tabelle 8).

| mmHg | 7 F GC ml/min | 7 F 12 SH ml/min | 6 F 6 SH ml/min | Signifikanz |
|------|---------------|------------------|-----------------|-------------|
| -25 | 99 ± 0,81 | 49 ± 0,74 | 22 ± 0,49 | ** |
| -50 | 109 ± 0,87 | 55 ± 0,49 | 26 ± 0,49 | ** |
| -75 | 130 ± 0,80 | 64 ± 0,49 | 35 ± 0,46 | ** |
| -100 | 149 ± 0,81 | 68 ± 0,46 | 38 ± 0,44 | ** |
| -125 | 169 ± 0,89 | 84 ± 0,49 | 40 ± 0,56 | ** |

Tabelle 8: Linksventrikuläre Entlastung aller Pigtail Katheter in ml/min, n=20 Hämatokrit 35,1%

Die *Abbildung 58* zeigt das lineare Flussverhalten der verschiedenen Katheter bei einem Hämatokrit von 35,1%. Der Pigtail 7 F GC drainiert bei -125 mmHg Sog bis zu 169 ml pro Minute. Der Pigtail 7 F 12 SH entlastet ca. 85 ml pro Minute, hingegen entlastet der 6 F 6 SH nur mit 40 ml pro Minute.

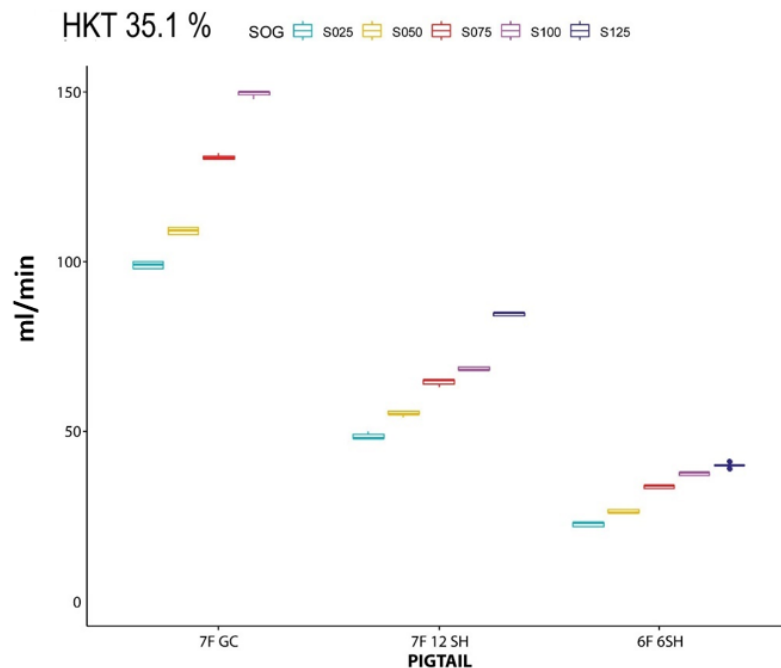


Abbildung 58: Entlastung des linken Ventrikels in ml/min, gemessen am linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP (mmHg) bei angelegtem Sog und einem Hämatokrit von 35,1%

Der Ausgangswert des LVEDP startete in diesem Versuchsaufbau bei 34 mmHg (*Tabelle 9*), was eine deutliche Druckbelastung des linken Ventrikels simuliert.

| <i>7 F GC Hkt 35,1%, -75 mmHg</i> | 1Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
|--------------------------------------|--------|--------------|--------------|--------------------|
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 27,89 ± 0,30 | 21,89 ± 0,30 | 17,6 ± 0,49 |
| Entlastung in %/min | | | | 48,3 ± 1,45 |
| <i>7 F 12 SH Hkt 35,1%, -75 mmHg</i> | 1 Sek | | | |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 30,5 ± 0,49 | 27,5 ± 0,49 | 24,5 ± 0,49 |
| Entlastung in %/min | | | | 27,9 ± 1,45 |
| <i>6 F 6 SH Hkt 35,1%, -75 mmHg</i> | 1 Sek | 20 Sek | 40 Sek | 60 Sek |
| LVEDP in mmHg | 34 ± 0 | 31,9 ± 0,30 | 30,2 ± 0,40 | 28,2 ± 0,40 |
| Entlastung in %/min | | | | 17,1 ± 1,17 |

Tabelle 9: Druckentlastung bei -75 mmHg und einem Hämatokrit Wert von 35,1% in Prozent pro Minute

Nach 60 Sekunden konnte der LVEDP bei einem negativen Druck von -75 mmHg mit dem 7 F GC Katheter um 48,3 % reduziert werden. Der 7 F 12 SH Katheter reduzierte den LVEDP um 27,9%, der 6 F 6 SH dagegen nur um 17,1% (siehe Abbildung 59).

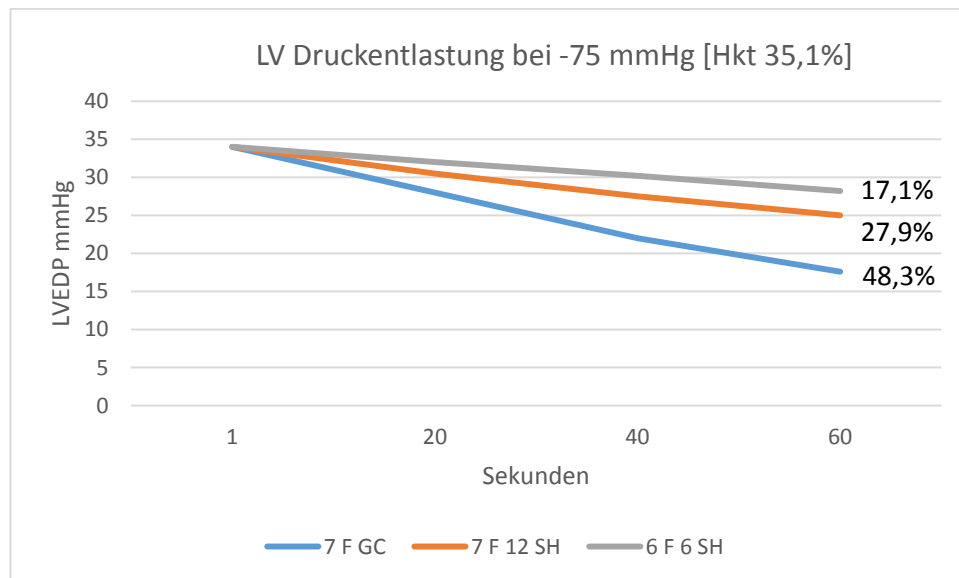


Abbildung 59: Entlastung des linken Ventrikels, gemessen am linksventrikulären enddiastolischen Druck LVEDP (mmHg) bei angelegtem Sog (-75 mmHg) und einem Hämatokrit von 35,1%

Beim Vergleich aller Messungen ergab sich folgendes Bild:

Aufgrund der Bauart des 7 F GC Katheters mit einer zentralen Öffnung in der Spitze (siehe Abbildung 50) ist eine kontinuierliche Entlastung bis zu einem Hämatokritwert von 30% zu messen (siehe Abbildung 57). Bei Hkt-Werten größer als 30% lässt allerdings die Entlastung nach.

Bei den beiden Kathetern 7 F 12 SH (siehe Abbildung 51) und 6 F 6 SH (siehe Abbildung 52) steigert sich die Entlastung ab einem Hkt von 30% (siehe Abbildung 60). Ein Vergleich der paarweisen Konfidenz-Intervalle belegt die statistische Signifikanz dieser Beobachtungen (siehe Abbildung 61).

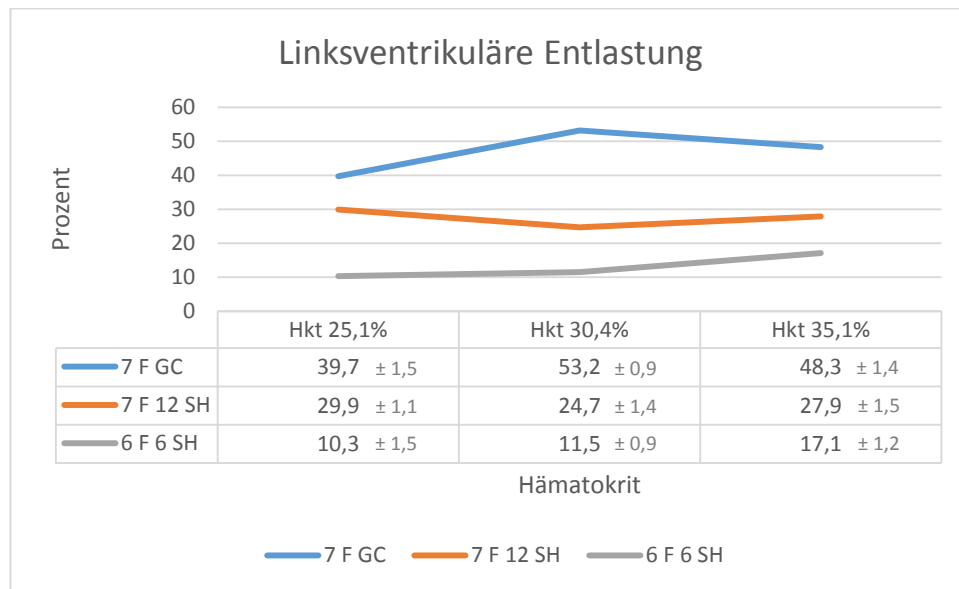


Abbildung 60: Gesamtübersicht der Reduktion der linksventrikulären Druckbelastung (LVEDP) in % in Abhängigkeit von verwendetem Katheter und dem Hämatokrit (Hkt)

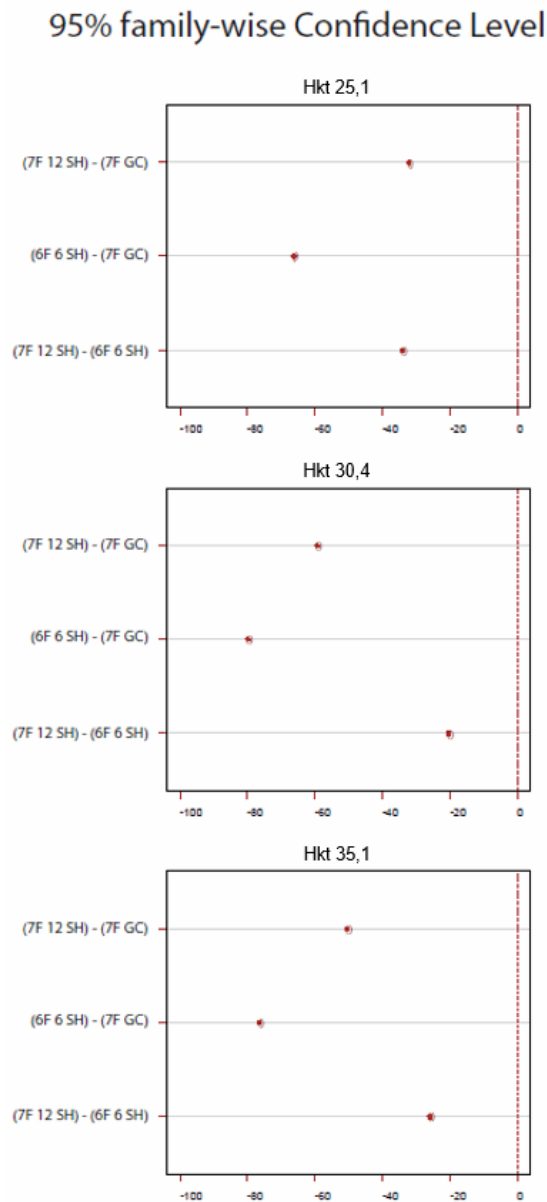


Abbildung 61: Konfidenz-Intervall der Katheter-Strategie im paarweisen Vergleich

Die grafische Darstellung des multiplen Mittelwertvergleichs der einzelnen Gruppen (hier die Pigtail Größen 7 F GC, 7 F 12 SH, 6 F 6 SH) erfolgt hier über Konfidenzintervalle für die Mittelwertdifferenz. Hierbei gilt die Regel: Enthält ein Intervall die „0“, so unterscheiden sich die Mittelwerte nicht signifikant. Ist die „0“ aber nicht enthalten, so gilt die Differenz, also der Unterschied der betrachteten Gruppen, als signifikant auf dem gewählten Niveau des Konfidenzintervalls (hier 0,95).

Quelle: *Simultaneous inference in general parametric models*. Hothorn Torsten, Frank Bretz and Peter Westfall. Institut für Statistik LMU München

8 Diskussion

Linksventrikuläre Entlastung

Barbone *et al.* [35] berichteten über eine linksventrikuläre Entlastung mittels eines Pigtail-Katheters (Pigtail-Kat. 527-750 7 PIG 110 cm 12 SH, Cordis Corporation, Johnson Health Care Systems, Piscataway, USA) während der ECLS Therapie. In dieser Veröffentlichung wurde über drei Patienten berichtet, denen im kardiogenen Schock eine ECLS implantiert wurde. Unter Transösophageale Echokardiographie Kontrolle (engl. transesophageal echocardiography, Abk. TEE) wurde der Pigtail-Katheter über eine Femoral Arterie mittels Seldinger-Technik durch die Aortenklappe in den linken Ventrikel eingebracht. Das distale Ende des Katheters wurde über einen Luer Lock Anschluss mit dem venösen Schenkel des ECLS Systems verbunden. Die linksventrikuläre Volumenentlastung mittels eines Pigtail Katheters ist genau das Prinzip der Impella[®] Therapie. Die Entlastung wurde mittels Ultraschall bestimmt. Trotz der erfolgreichen Therapie konnten jedoch keine genauen Angaben zum Volumen der Reduktion (ml/min) gemacht werden.

Dieses Vorgehen wurde in der vorliegenden Arbeit standardisiert simuliert. Dabei zeigten die drei verschiedenen Pigtail Katheter, je nach Höhe des negativen Druckes und Viskosität der Flüssigkeit unterschiedliche Entlastungseigenschaften, wobei die Hämatokritwerte die entscheidende Rolle spielten. Durch die Erhöhung der Pumpendrehzahl verstärkt sich der negative Druck im venösen Schenkel eines ECLS Systems. Die Messungen wurden bei Hämatokrit-werten von 25,1%, 30,4%, 35,1% und mit unterschiedlichen negativen Drücken (-25, -50, -75, -100 und -125 mmHg) durchgeführt. Unter klinischen ECLS Bedingungen liegt der Hämatokritwert bei ca. 30 %, der negative Druck in der Ausflusslinie zwischen -75 und -100 mmHg. Die Messungen konnten zeigen, dass unter Verwendung des 7 F 12 SH Pigtail Katheter, bei negativem Drücken zwischen -75 und -100 mmHg mit einem Hkt von ca. 30%, der linke Ventrikel adäquat entlastet werden kann. Der Pigtail Katheter 7 F 12 SH konnte im Mittel ungefähr 60 ml/min drainieren, bei einem Hkt von 30,4% und einem Sog von -75 mmHg. Ab einem Hämatokritwert größer 30% reduzierte sich die linksventrikuläre Druckentlastung bei dem 7 F GC Katheter. Hingegen steigerte sich die Druckentlastung bei den 7 F 12 SH und 6 F 6 SH bei einem Hämatokritwert größer 30%, was durch eine bessere Verteilung der Saugflächen durch die seitlichen Öffnungen an den Kathetern zu erklären ist.

Betrachtet man die in der Arbeit beschriebenen alternativen Therapieoptionen der linksventrikulären Entlastung so ist die Pigtail-Variante des Entlastens klinisch wesentlich einfacher durchführbar (siehe Abbildung 62).

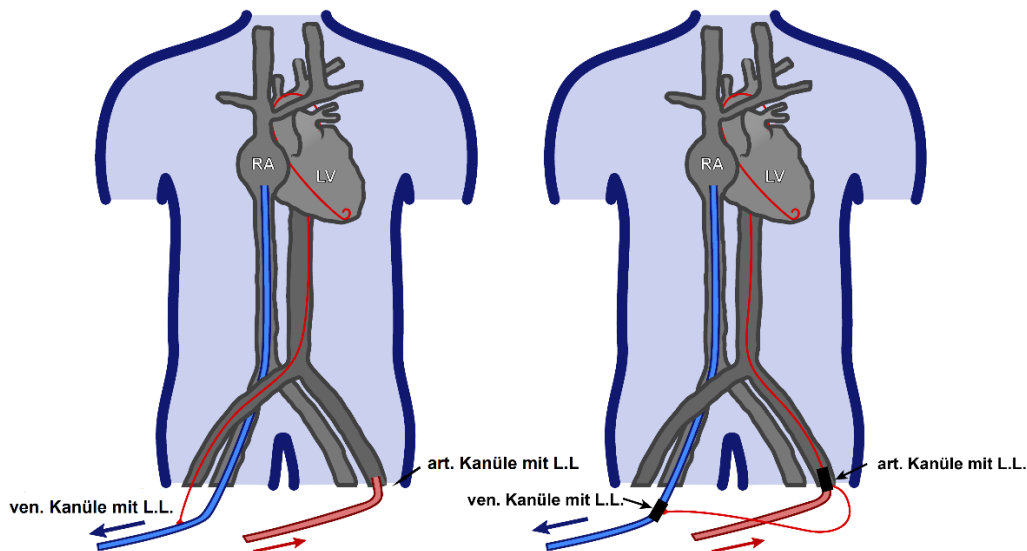


Abbildung 62: links: Pigtail Anlage über eine Femoral Arterie, rechts: oder über die femorale Aortenkanüle

Der Pigtail Katheter kann im Gegensatz zu anderen Entlastungsverfahren unter TEE Kontrolle implantiert werden. Anhand von den Tabellen im Anhang (siehe Seite 79-93) kann man abhängig, von der Höhe des Hämatokrit Wertes und des Sog Wertes, bestimmen wie viel Volumen pro Minute aus dem linken Ventrikel drainiert wird. Das distale Ende des Pigtail Katheters wird mittels eines Dreiwegehahns mit der venösen Linie luftblasenfrei verbunden. Zusätzlich kann man an diesem Dreiwegehahn eine Druckmessung anbringen und somit den LVEDP Wert messen, der ein wesentlicher diagnostischer Parameter für die weitere Therapie darstellt. Damit dient der Pigtail Katheter nicht nur zur Entlastung, sondern hat auch eine Monitoring Funktion, also eine Verbesserung der ECLS Therapie.

Das Einbringen eines Ventkatheters ist nicht nur traumatisch, sondern führt auch zur Notwendigkeit einer erneuten Thoratomie mit entsprechendem Blutungsrisiko. Bedingt durch die Größe des Ventkatheters findet häufig eine zu starke Entlastung statt, was aufgrund der Low Flow Situation gehäuft mit Thrombosen einhergehen kann.

Die zweite Option wäre das Einbringen einer speziellen venösen Kanüle, die das Vorhof Septum perforiert und damit auch die linke Seite des Herzens entlastet. Nachteil dieser Option

ist, dass nach dem Entfernen dieser Kanüle die Perforation entweder chirurgisch oder mit einem Schirm interventionell verschlossen werden muss.

Die dritte Option bedingt die Implantation einer Mikropumpe in den linken Ventrikel, die mit max. 50.000 U/min Blut aus dem Ventrikel via Aortenklappe in die Aorta ascendens fördert. Problematisch wird hier allerdings die mögliche Verletzung der Aortenklappe und die vermehrte Hämolyse gesehen. Die Kombination der Impella® im Rahmen der ECLS Therapie bedeutet das Implementieren eines zusätzlichen mechanischen Unterstützungsverfahren mit allen einhergehenden möglichen Komplikationen.

Ohne Zweifel führt die Entlastung des linken Ventrikels bei allen Verfahren zu günstigen physiologischen Effekten. Hierdurch wird der LVEDP, das enddiastolische Volumen (LVEDV) sowie der pulmonal-kapillare Druck (PCP) gesenkt. Durch die Reduzierung der Wandspannung verbessert sich die myokardiale Durchblutung und der Sauerstoffbedarf sinkt. Die einfache Handhabung des Pigtail Katheters und das geringe Implantations Risiko prädisponieren diese Technik für den klinischen Routineeinsatz. Dennoch müssen klinische randomisierte Studien erfolgen, um den tatsächlichen Vorteil zu dokumentieren.

9 Schlussfolgerung

Der Einsatz von ECLS Systemen ermöglicht als Ultima Ratio Therapie eine sofortige kardiopulmonale Unterstützung. Durch eine Verbesserung der ECLS Systeme können Komplikationen minimiert werden.

Die unzureichende Entlastung des linken Ventrikels ist eine der Hauptkomplikationen während der ECLS Therapie. Die Untersuchungen konnten zeigen, dass der linke Ventrikel mit einem Pigtail-Katheter deutlich und im Vergleich zu anderen Möglichkeiten atraumatisch und kostengünstig entlastet werden kann. Die Platzierung ist relativ einfach via Seldinger-Technik und unter Ultraschall Kontrolle durchführbar.

Durch Optimierung der Perfusionstechnik und Verbesserung der Struktur des ECLS Programms an der LMU konnten über die Jahre gute Ergebnisse erzielt werden.

Entscheidend für den Erfolg ist ein strukturiertes ECLS Programm und Etablierung eines Kompetenzzentrums. Die Entwicklung von SOP's und die konsequente Weiterbildung aller beteiligten Mitarbeiter stellt die Voraussetzung hierfür dar. Im Gegensatz zu anderen Arbeitsgruppen halten wir die Einbindung von Kardiotechnikern bei dieser Therapie für ein *Conditio sine qua non*. Zudem müssen durch Analysen große Patientenzahlen und die Etablierung von Registern Ausschluss dadurch geben, welche Patienten von diesem Verfahren profitieren.

Letztlich muss die Gesellschaft entscheiden, ob derartige Maximaltherapien mit dem aktuellen Kostendruck als auch dem Pflegemangel und den damit begrenzten Ressourcen angeboten werden sollen.

10 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------------------|---|
| ACT | Activated Clotting Time |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome |
| BGA | Blutgasanalyse |
| CI | Cardiac Index |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CPB | Cardio Pulmonaler Bypass |
| CPR | Cardio Pulmonale Reanimation |
| CVVH | Continuous Venous Venous Hemofiltration |
| dB | Dezibel |
| DIN | Deutsche Industrie Norm |
| ECC | Extra Corporeal Circulation |
| ECCO ₂ -E | Extra Corporeal CO ₂ Elimination |
| ECLS | Extra Corporeal Life Support |
| ECMO | Extra Corporeal Membrane Oxygenation |
| eCPR | extracorporeal Cardio Pulmonary Resuscitation |
| EKZ | Extra Korporale Zirkulation |
| ELSO | Extracorporeal Life Support Organisation |
| F | French |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FEM | Finite Elemente Analyse |
| EASA | European Aviation Safety Agency |
| G | Gravitation |
| GME | Gaseous Micro Embolism |
| HeLuRe | Heart-Lung-Renal Support |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| HZV | Herz Zeit Volumen |
| IABP | Intraaortale Ballonpumpe |
| IHT | Interhospital Transfer |
| ITS | Intensiv-Therapie-Station |
| KOF | Körper Oberfläche |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität |
| LVEDP | Left Ventricular End Diastolic Pressure |
| MB | Mikroblasen |

| | |
|------------------|---|
| MECC | Minimized Extra Corporeal Circulation |
| mCPR | mechanical Cardio Pulmonary Resuscitation |
| PTT | Partielle Thrombin Zeit |
| RNM | Rescue-Perfusion-Network Munich |
| RPM | Revolutions Per Minute |
| RTW | Rettungs-Transport-Wagen |
| SaO ₂ | Arterielle Sauerstoff Sättigung |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| V | Volumen |

11 Literatur

- [1] *Hypothermia – its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures.* Bigelow, W.G., Lindsay, W.K., Greenwood, W.F., (1950) *Ann Thorac Surg* 132: S. 849-866
- [2] *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery.* Gibbon, J.H. Jr (1954). *Minnesota Med* 36: S. 171–180
- [3] DGTHG, https://www.dgthg.de/sites/default/files/GRAFIKEN-DGTHG-Leistungsstatistik_2019_free-access_0.pdf
- [4] *Hypothermie.* Böttger, P.F. et al. Tschaut R., *Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis* S. 236-242
- [5] *Custodiol versus cold Calafiore for elective cardiac arrest in isolated aortic valve replacement: a propensity-matched analysis of 7263 patients.* Hoyer, A., Lehmann, S., Mohr, F.W., *Eur J Cardiothorac Surg.* 2017 Aug 1;52(2): S. 303-309
- [6] *ECMO bei einem kardiologischen Patienten.* Born, F., et al., *Kardiotechnik* 2/2005 S. 11-13
- [7] *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure AND (shocklung syndrome).* Hill, JD. O'Brien, TG. Murray, JJ., et al., in: *N Engl J Med.* 286, 1972, S. 629
- [8] *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. a randomized prospective study.* Zapol, WM., Snider, MT., Hill, JD. et al., *JAMA.* 242, 1979, S. 2193–2196.
- [9] *Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2 R): a new form of respiratory assistance.* Gattinoni, L., Kolobow, T., Damia, G., et al., *Int J Artif Organs* 1979; 2: S. 183-185
- [10] *The effects of heparin bound surface modification (Carmeda Bioactive Surface) on human platelet alterations during simulated extracorporeal circulation.* Stenach, N., et al., *J Extra Corpor Technol* 1992; 24(3): S. 97-102.
- [11] *Cannulation techniques for extracorporeal life support.* Pavlushkov et al., *Annals of translational medicine* Vol 5, No 4 (February 2017) S. 1-11

- [12] *Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR)*. Michels, G. Hagl, C., Born, F., Thiele, H., et al. (2018): Consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC, Med Klin Intensivmed Notfmed. 2018 Sep; 113(6): S. 478-486
- [13] *Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock*. Thiele, H., Zeymer, U., Werdan, K., et al., N Engl J Med 2012; 367: S. 1287-1296
- [14] *Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial*. Thiele, H., Zeymer, U., Neumann, F.J., The Lancet November 2013 Volume 382 Issue 9905 S. 1638-1645
- [15] *Cardiopulmonary resuscitation with assisted extracorporeal life-support versus conventional cardiopulmonary resuscitation in adults with in-hospital cardiac arrest: an observational study and propensity analysis*. Chen, Y.S., Lin, J.W., Yu, H.Y., et al., (2009) Lancet 2008; 372: S. 554–561
- [16] <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
- [17] *A 22-year experience in global transport extracorporeal membrane oxygenation*. Copolla, et al., J Pediatr Surg. 2008 Jan; 43(1): S. 46-52
- [18] *Transatlantikflug mit der transportablen Herz-Lungen-Maschine „Life Box“*. Born, F., et al., Kardiotechnik 3/2010 S. 65-69
- [19] www.easa.com European Aviation Safety Agency (EASA)
- [20] *Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen* Boeken, U., Assmann, A., Klotz, S., Born, F., Rieth, A., Schmid, C., March 2020 Publisher: Springer-Verlag, S. 174-182
- [21] *Ein Herz will weiterschlagen*. Güngerich, A., (2010) 1414 Gönnermagazin der schweizerischen Rettungsflugwacht Zürich, Schweiz 74: S. 12–13.
- [22] *Pitfalls in percutaneous ECMO cannulation Heart, Lung and Vessels*. Rupprecht, L., Lunz, D., Schmid, C., et al., 2015; 7(4): S. 320-326
- [23] *The intravascular volume effect of Ringer`s lactate is below 20% a prospective study in humans*. Jacob, M., Chappell, D., Hofmann-Kiefer K., et al. Crit care. 2012 May 16; 16(3): R86 S. 1-11
- [24] *Superior venous drainage in the „Life Box“: a portable extracorporeal oxygenator with a self-expanding venous cannula*. Berdajs, D., Born, F., Crosset, M., et al., (2010) Perfusion 25: S. 211–215

- [25] *Generation of Micro Bubbles in Extracorporeal Life Support and Assessment of New Elimination Strategies* F. Born, F. König, N. Thierfelder *Artificial Organs* 2020; 44: 268-277
- [26] S. Silbernagl, A. Despopoulos, *Taschenatlas der Physiologie*, 3. Auflage
S. 180-182 ff
- [27] Speckmann et al, *Physiologie*, 5.Auflage, Urban & Fischer Verlag, München
2008, S. 416-426
- [28] *Extracorporeal life support and left ventricular unloading in a non-intubated patient as bridge to heart transplantation*. Peterss, S., Born, F., Hagl, et al., Dec 2013 *The International journal of artificial organs Int J Artif Organs* 2013; 36 (12): S. 913-916
- [29] *Einsatz von mechanischen kardialen Unterstützungssystemen*. Gelscher, G., Alscher, M., D., *Handbuch Extrakorporale Organunterstützung* 2019 ISBN:978-3-437-22791-2 S. 72-75
- [30] *Kleinste Herzpumpe schafft zeitweise Entlastung*, *Perspektiven der Kardiologie*,
Deutsches Ärzteblatt 02/2018
- [31] *A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study*. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al.: *Circulation* 2012; 126: S. 1717–1727]
- [32] *Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock*. Schrage, B., Ibrahim, K., Westermann, D., et al. *Circulation: Volume 139, Issue 10, 5 March 2019, S. 1249-1258*
- [33] *Unloading of the Left Ventricle During Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy in Cardiogenic Shock*. Schrage, B., Burckhoff, D. Westermann, D. et al. *JACC: Heart Failure* Volume 6, Number 12, 2018, S. 1035-1042
- [34] *Expertenkonsensus zum praktischen Einsatz von Herzkreislauf Unterstützungssystemen bei Hochrisiko-Koronarinterventionen*. Werner, N., Akin, I., Elsässer, A. et al., *Der Kardiologe* 2017, 11: S. 460-472
- [35] *Left ventricle unloading by percutaneous pigtail during extracorporeal membrane oxygenation* Interactive. Barbone et al., *CardioVascular and Thoracic Surgery* 13 (2011) S. 293-295

12 Anhang

12.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Herz-Lungen Maschine mit allen Komponenten*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen

Abbildung 2: *Funktion der Hohlfasermembran*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 3: *Prinzip der Rollerpumpe*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 4: *Normo/Hypothermie Gerät der Firma Sorin Typ 3 T*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 5: *Abbildung 6 MECC System*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 6: *Schema der veno/venösen Extra Corporalen Membran Oxygenierung (ECMO)*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen

Abbildung 7: *erste erfolgreiche extrakorporale Oxygenierung*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen

Abbildung 8: *Zunahme der ECMO Implantation von 1987 bis 2015. Zahlen*: aus dem ELSO Register (Extracorporeal Life Support Organisation)

Abbildung 9: *Schema des veno/arteriellen Extra Corporalen Life Support (ECLS)*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen

Abbildung 10: *ECMO/ECLS Prinzip*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 11: *LifeBox System*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 12: *distale Beinperfusion*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 13: *Prinzip des Gasaustausches im Diffusionsoxygenator*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 14: *Zunahme der ECLS Implantation von 1988 bis 2016*: aus dem ELSO Register (Extracorporeal Life Support Organisation)

Abbildung 15: *Prinzip der Gegenpulsation*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Getinge

Abbildung 16: *Impella Herzunterstützung*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Abiomed

Abbildung 17: *Transport von Guadeloupe nach Frankfurt a. Main*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 18: *Transporthalterung Heart Lung Renal Assist HeLuRe*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 19: *LMU Rescueperfusion*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 20: *Transportsystem außerhalb der Klinik*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 21: *ECLS System in der Klinik*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 22: *ECLS Programm an der LMU*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 23: *ECLS 30 Tage Überlebensrate*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 24: *Thrombus in Pumpenkopf*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 25: *Thromben im Oxygenator*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 26: *Thrombus in der arteriellen Kanüle*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 27: *Bild einer Computer Tomographie*: Bildmaterial LMU München

Abbildung 28: *Harlequin Syndrom*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 29: *Malpunktion der linken Arteria femoralis*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 30: *Kinking der linken Vena femoralis*: Bildmaterial LMU München

Abbildung 31: *Flüssigkeitsräume*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 32: *Verschluss einer Arteriole*: aus Brown W R et al Stroke 2000 31; 707-713

Abbildung 33: *exponentieller Zusammenhang zwischen Anzahl MB und dem negativen Druck*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 34: *exponentieller Zusammenhang zwischen Volumen MB und dem negativen Druck*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 35: *Druck Volumen Beziehung nach Frank Starling*: aus S. Silbernagl, Lehrbuch der Physiologie 5. Thieme Verlag Auflage 2005 S.157

Abbildung 36: *Ventkatheter*: aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 37: *Tandem Heart*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 38: *Durchführung eines künstlichen Vorhof Septum Defektes* mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. S. Peterss

Abbildung 39: *Die venöse Kanüle drainiert sowohl den rechten und linken Vorhof* mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med S. Peterss

Abbildung 40: *Impella®*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Abiomed

Abbildung 41: *ECMO Konsole*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 42: *Aufbau der Zentrifugalpumpe Revolution*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Sorin GmbH Deutschland

Abbildung 43: *Diffusionsmembran Oxygenator*: mit freundlicher Genehmigung der Firma Eurosets GmbH Deutschland

Abbildung 44: *Verhältnis Sog/Volumen*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 45: *Versuchsaufbau Ventricular Unloading*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 46: *Verhältnis RPM/Fluss*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 47: *Verhältnis Sog/Fluss*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 48: *Blutfluss*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 49: *Blutfluss*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 50: *7 F GC*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 51: *7 F 12 SH*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 52: *6 F 6 SH*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 53: *Flussverhalten in Abhängigkeit von Variablen* aus Vorlesungsskript Medical Engineering F. Born FH Furtwangen.

Abbildung 54: *Ventricular Unloading n=20 Hämatokrit 25,1%*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 55: *LV Druckentlastung bei -75 mmHg, Hämatokrit 25,1%*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 56: *Übersicht alle Katheter Ventricular Unloading n=20 Hämatokrit 30,4%*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 57: *LV Druck Entlastung bei -75 mmHg und einem Hämatokrit von 30,4%*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 58: *Übersicht alle Katheter Ventricular Unloading n=20 Hämatokrit 35,1%*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 59: *LV Druck Entlastung bei -75 mmHg und einem Hämatokrit von 35,1%*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 60: *LVEDP Reduktion bei -75 mmHg Überblick Gesamt*: Bildmaterial Frank Born

Abbildung 61: *Konfidenz-Intervall der Kanülen-Strategie im paarweisen Vergleich*

Abbildung 62: *PK Anlage über Femoral Arterie und Aortenkanüle*: Bildmaterial Frank Born

12.2 Tabellen Verzeichnis

Tabelle 1: Speckmann et al. Physiologie 5. Auflage 2008

Tabelle 2: Vereinfachter Versuchsaufbau – Messungen mit Infusionslösungen

Tabelle 3: Verhältnis Sog in U/min und Fluss

Tabelle 4: Linksventrikuläre Entlastung n = 20 Hämatokrit 25,1%

Tabelle 5: Linksventrikuläre Entlastung über 60 Sekunden in Prozent

Tabelle 6: Linksventrikuläre Entlastung n = 20 Hämatokrit 30,4%

Tabelle 7: Entlastung bei -75 mmHg und einem Hämatokrit von 30,4%

Tabelle 8: Linksventrikuläre Entlastung n = 20 Hämatokrit 35,1%

Tabelle 9: Entlastung bei -75 mmHg und einem Hämatokrit von 35,1%

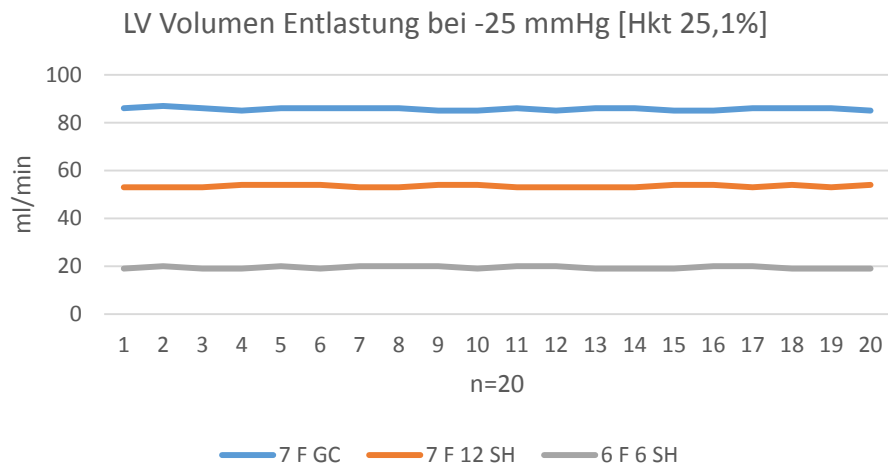


Abbildung A1: Volumen Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 25,1%

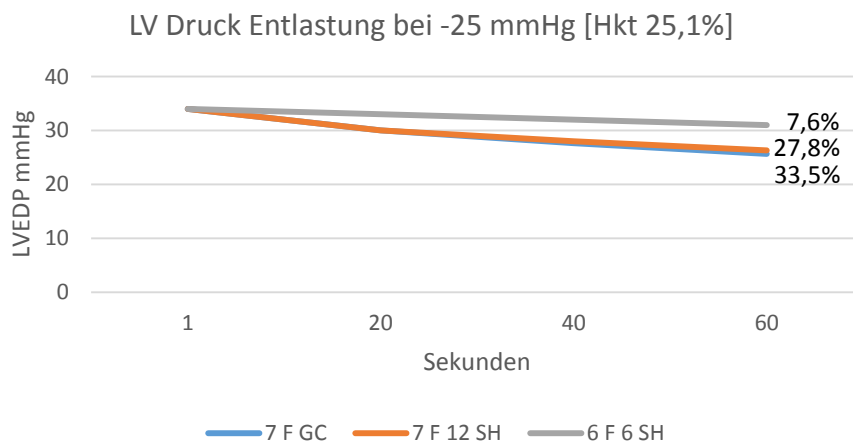


Abbildung A2: Druck Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 25,1%

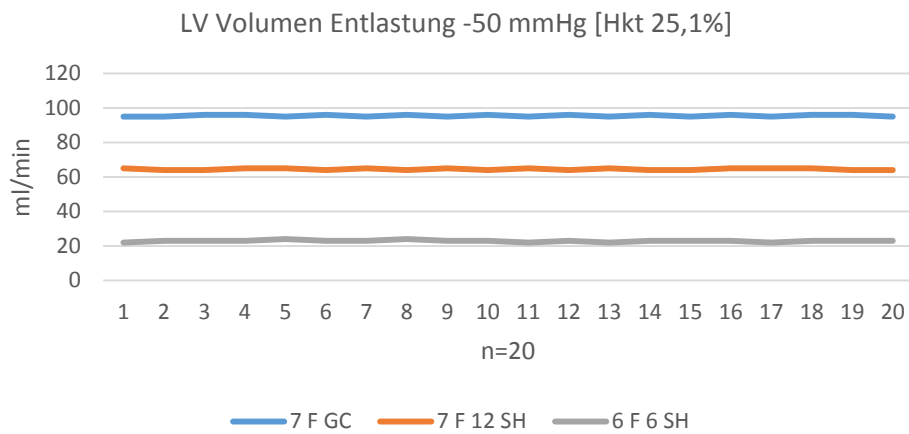


Abbildung B1: Volumen Entlastung bei -50 mmHg und Hkt 25,1%

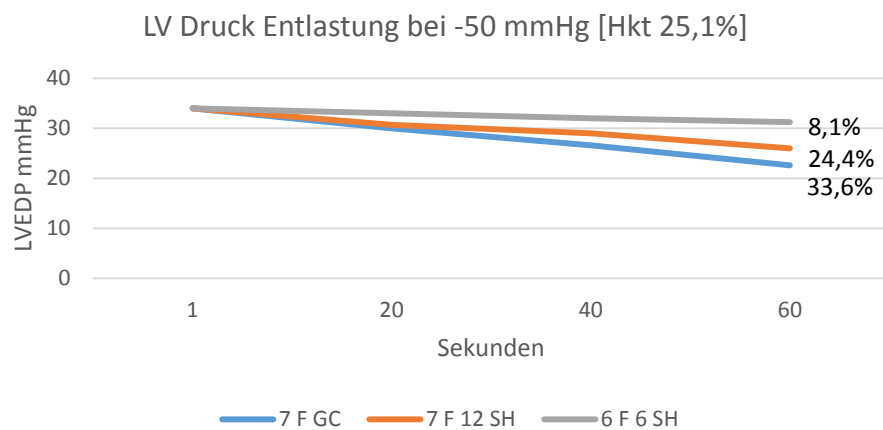


Abbildung B2: Druck Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 25,1%

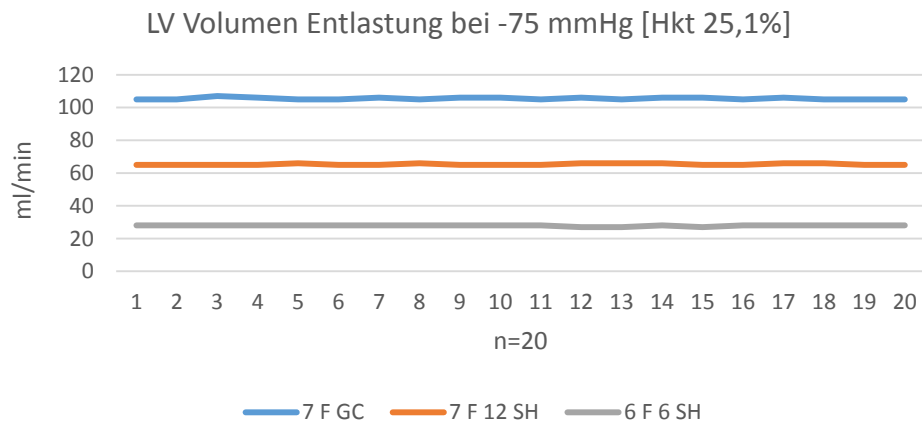


Abbildung C1: Volumen Entlastung bei -75 mmHg und Hkt 25,1%

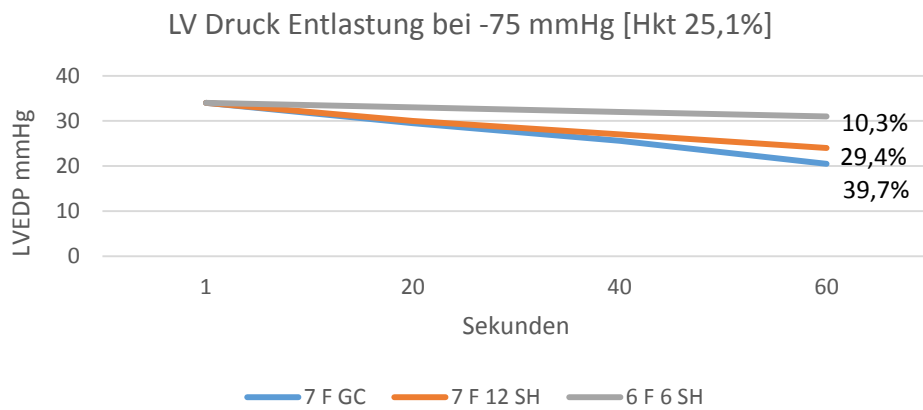


Abbildung C2: Druck Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 25,1%

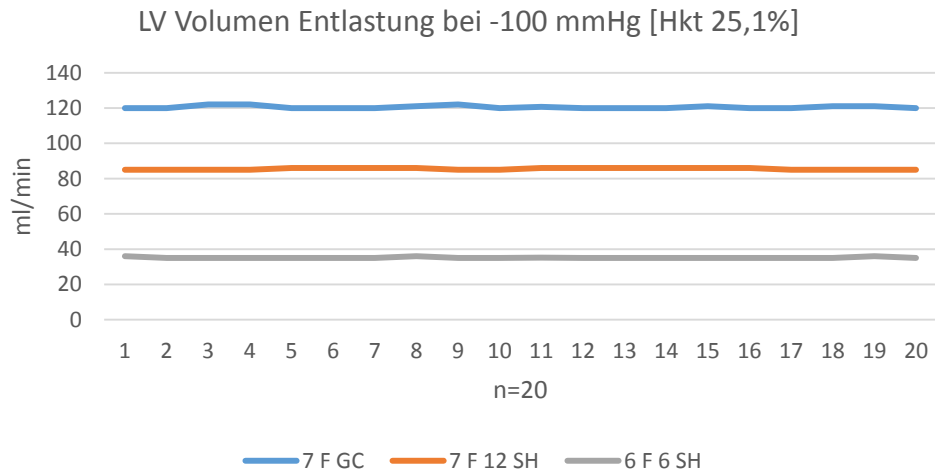


Abbildung D1: Volumen Entlastung bei -100 mmHg und Hkt 25,1%

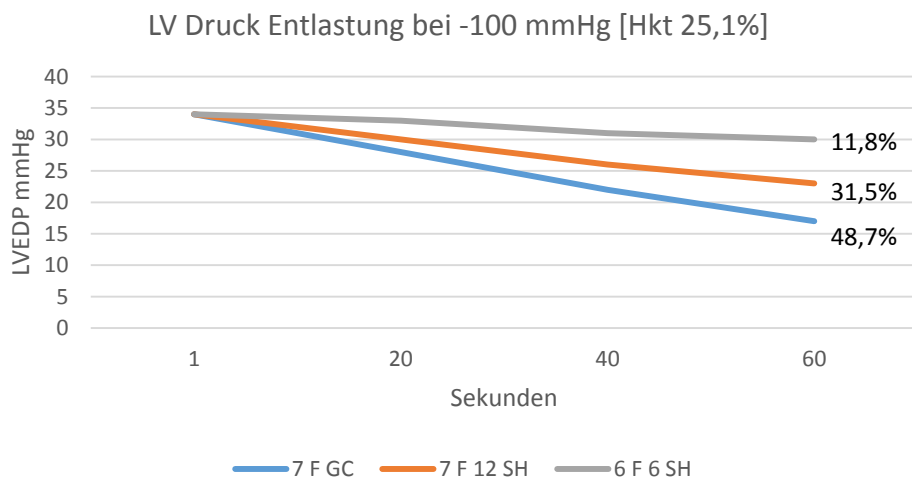


Abbildung D2: Druck Entlastung bei -75 mmHg und Hkt 25,1%

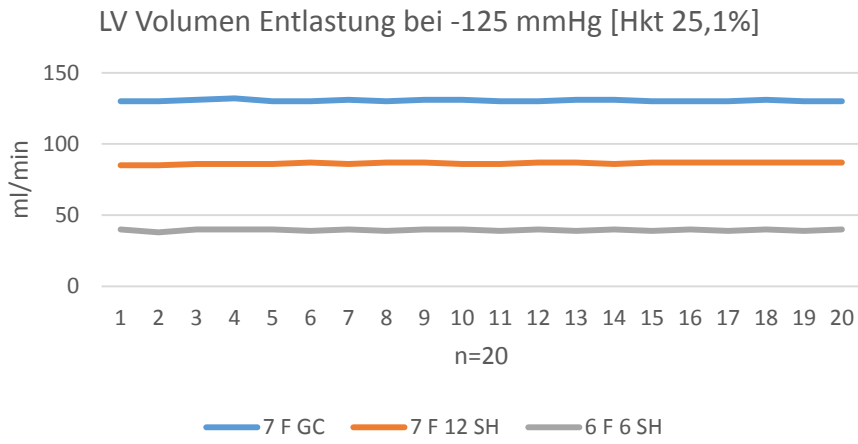


Abbildung E1: Volumen Entlastung bei -125 mmHg und Hkt 25,1%

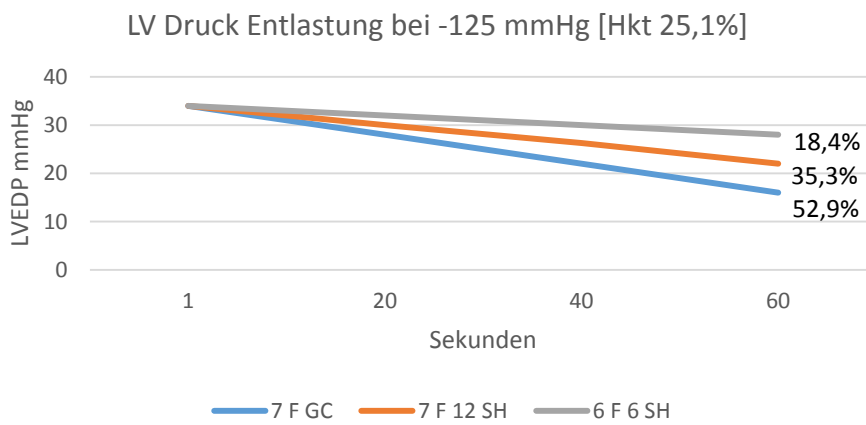


Abbildung E2: Druck Entlastung bei -125 mmHg und Hkt 25,1%

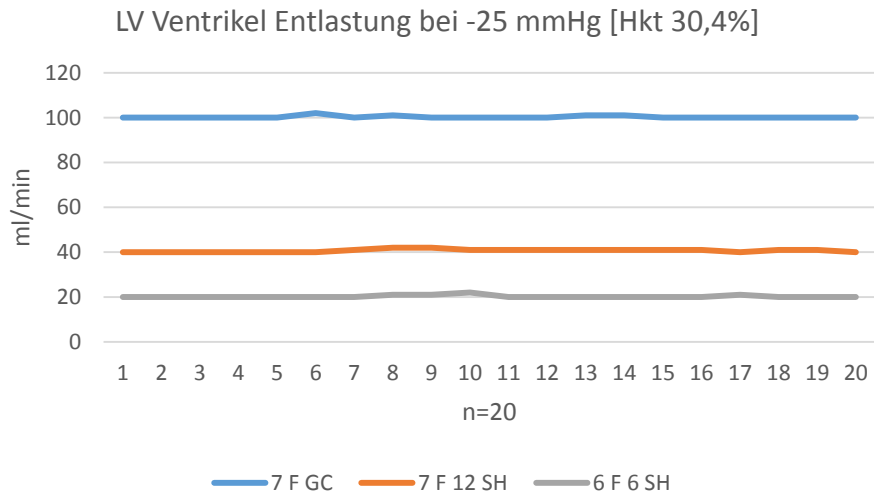


Abbildung F1: Volumen Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 30,4%

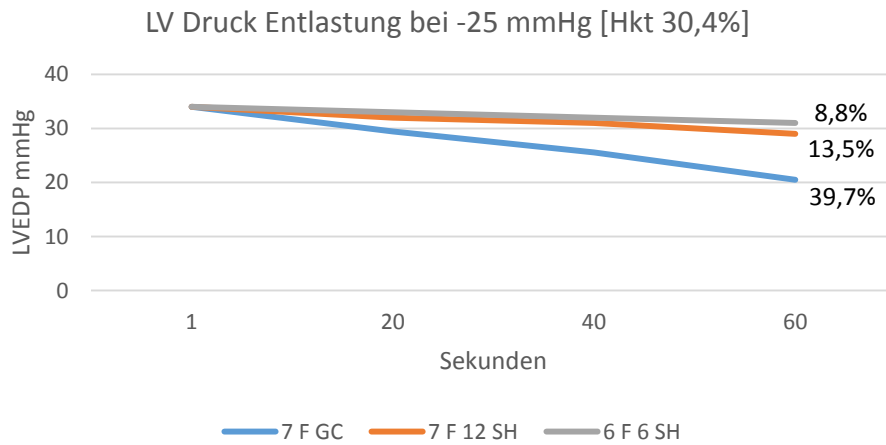


Abbildung F2: Druck Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 30,4%

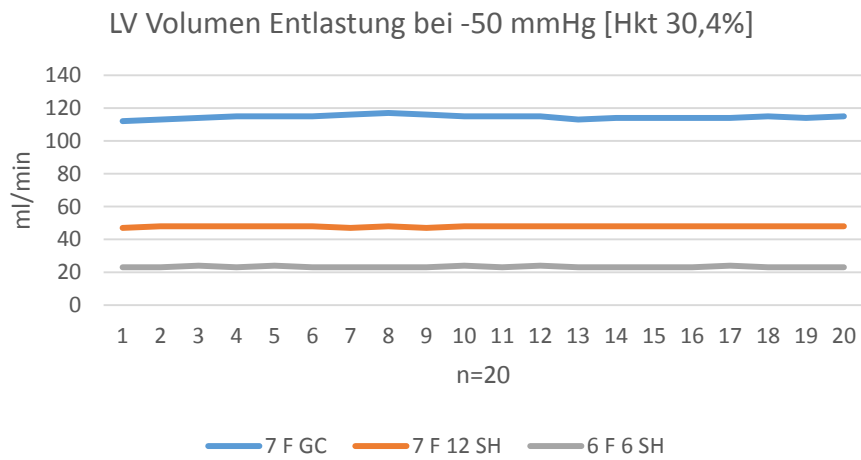


Abbildung G1: Volumen Entlastung bei -50 mmHg und Hkt 30,4%

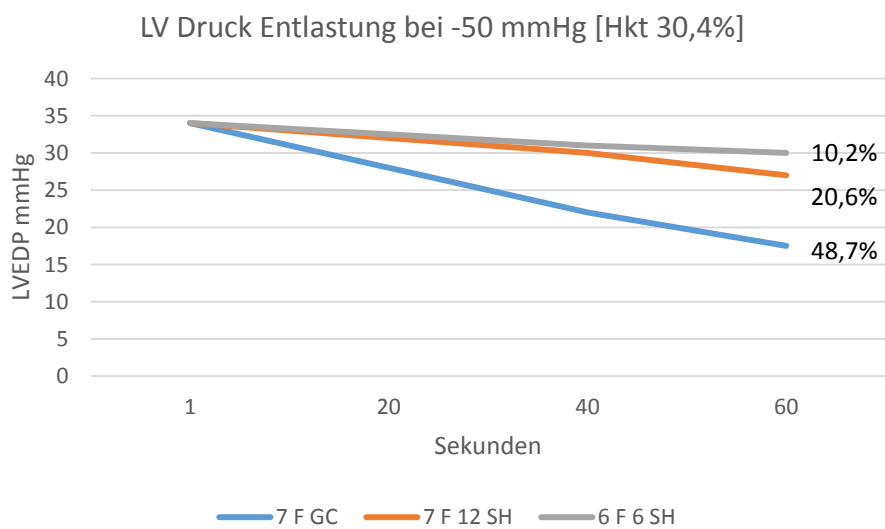


Abbildung G2: Druck Entlastung bei -50 mmHg und Hkt 30,4%

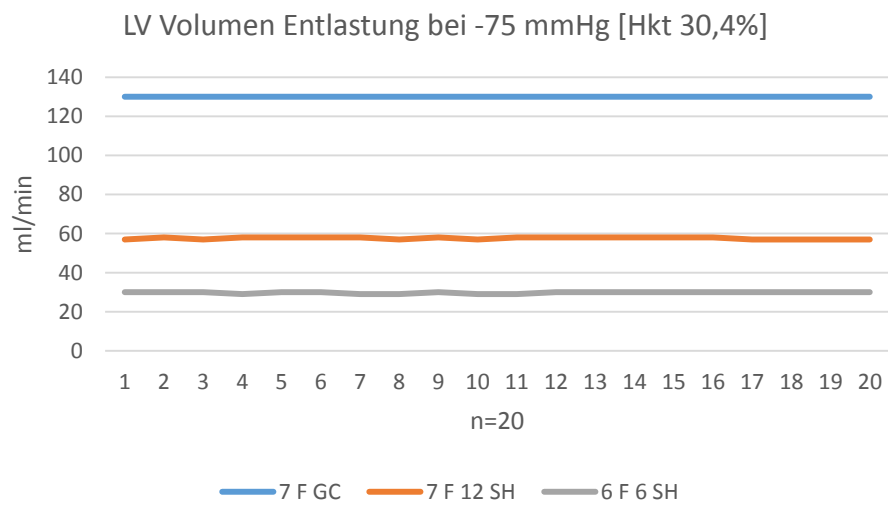


Abbildung H1: Volumen Entlastung bei -75 mmHg und Hkt 30,4%

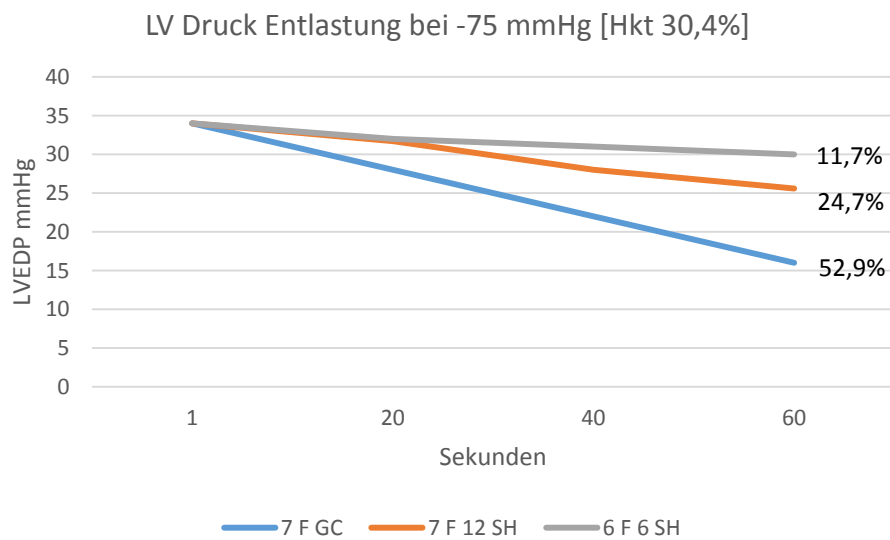


Abbildung H2: Druck Entlastung bei -75 mmHg und Hkt 30,4%

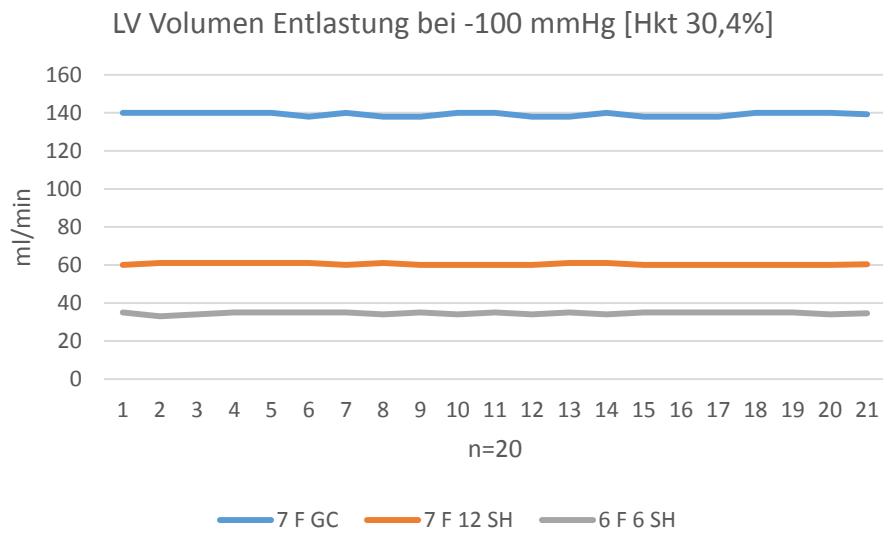


Abbildung I1: Volumen Entlastung bei -100 mmHg und Hkt 30,4%

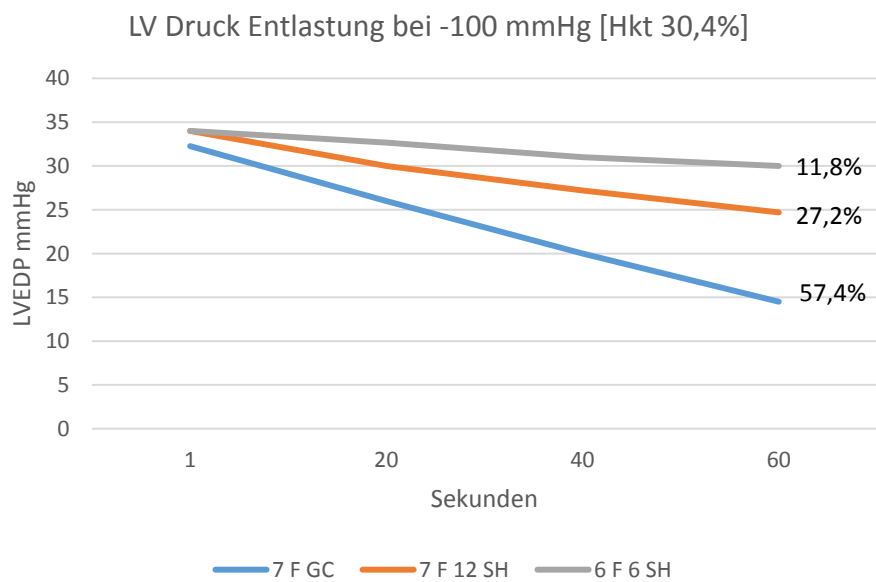


Abbildung I2 Druck Entlastung bei -100 mmHg und Hkt 30,4%

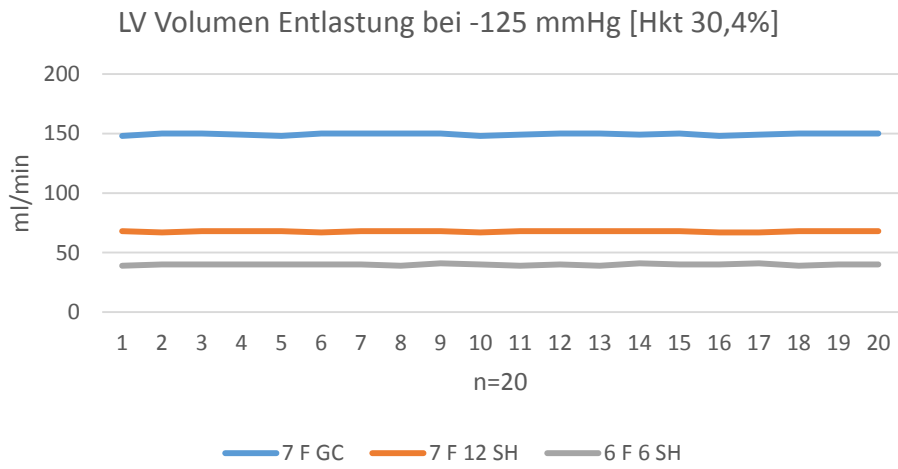


Abbildung J1: Volumen Entlastung bei -125 mmHg und Hkt 30,4%

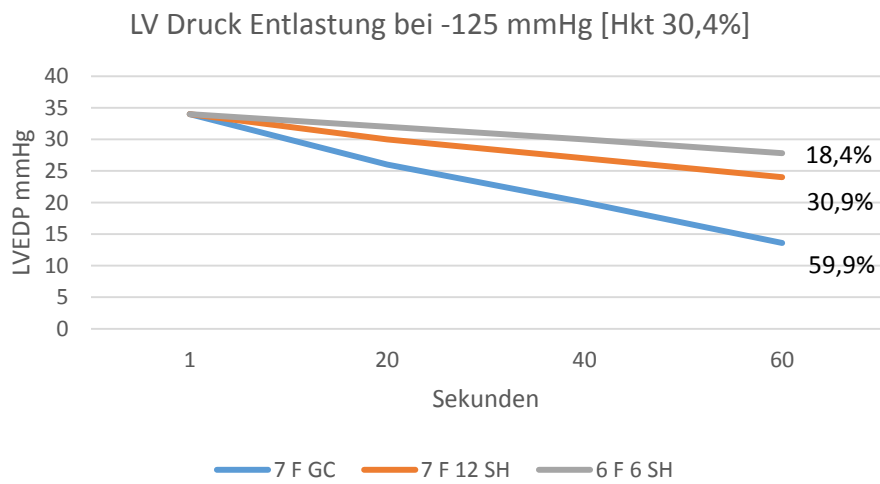


Abbildung J2: Druck Entlastung bei -125 mmHg und Hkt 30,4%

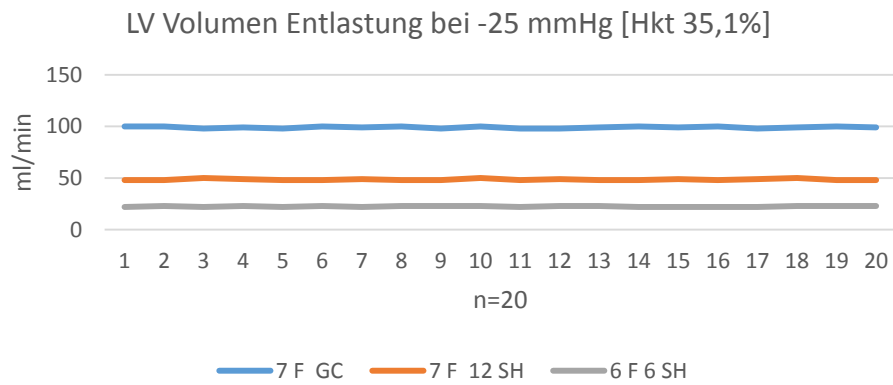


Abbildung K1: Volumen Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 35,1%

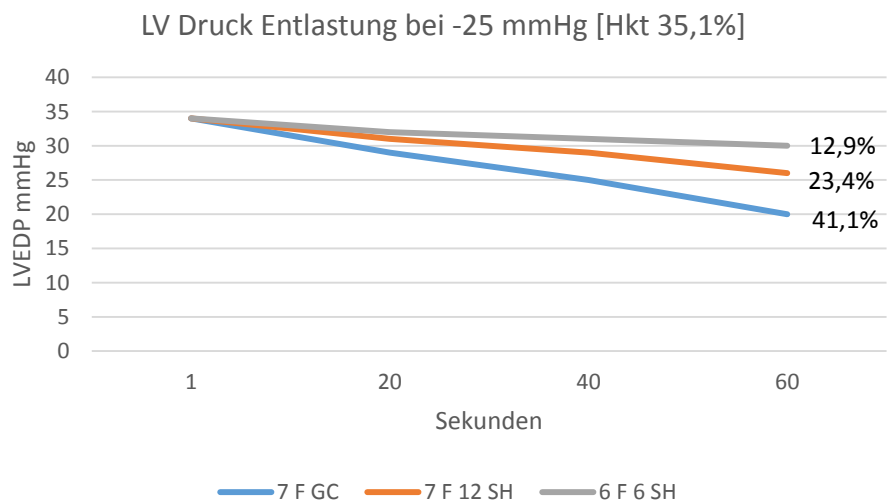


Abbildung K2: Druck Entlastung bei -25 mmHg und Hkt 35,1%

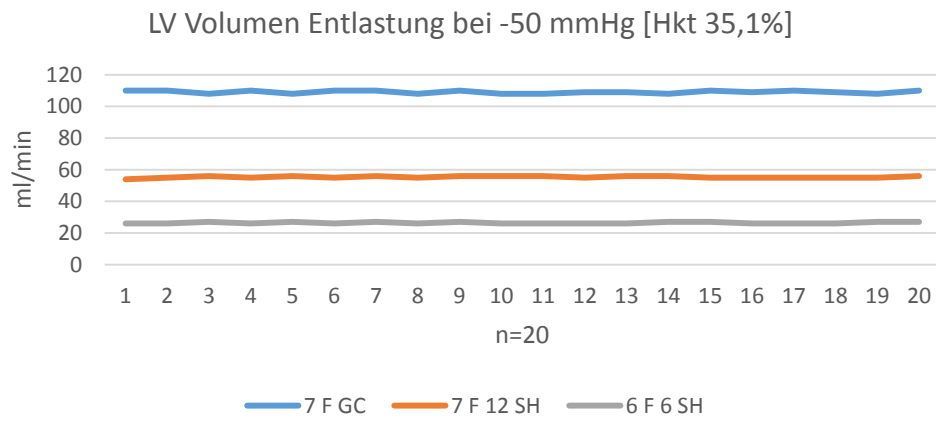


Abbildung L1: Volumen Entlastung bei -50 mmHg und Hkt 35,1%

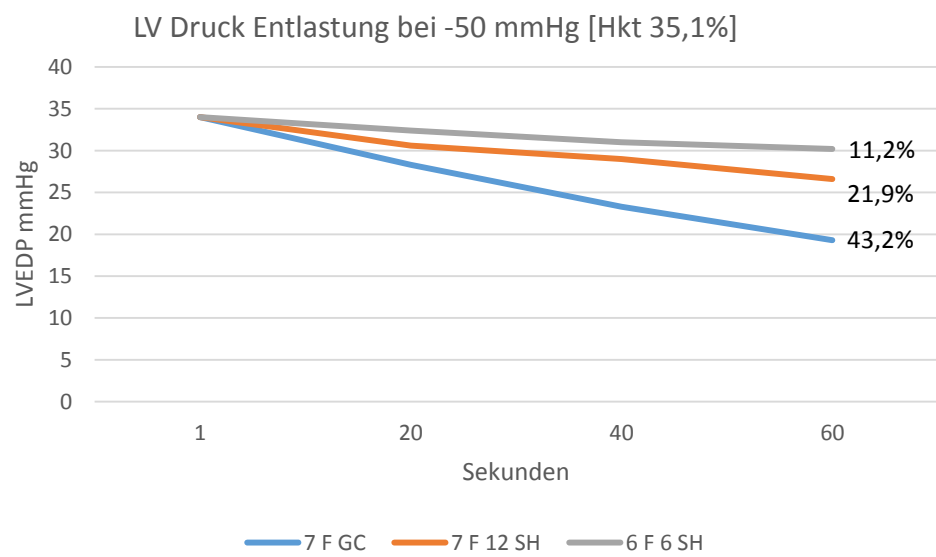


Abbildung L2: Druck Entlastung bei -50 mmHg und Hkt 35,1%

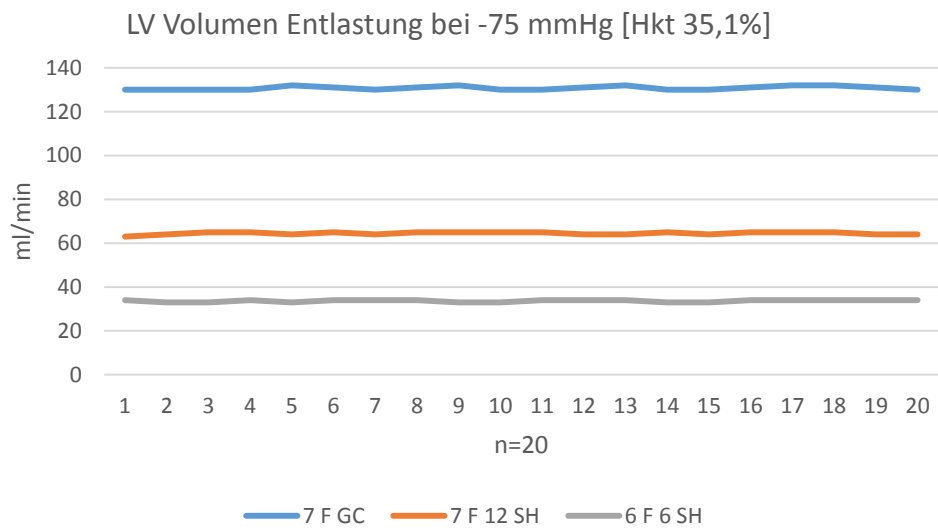


Abbildung M1: Volumen Entlastung bei -75 mmHg und Hkt 35,1%

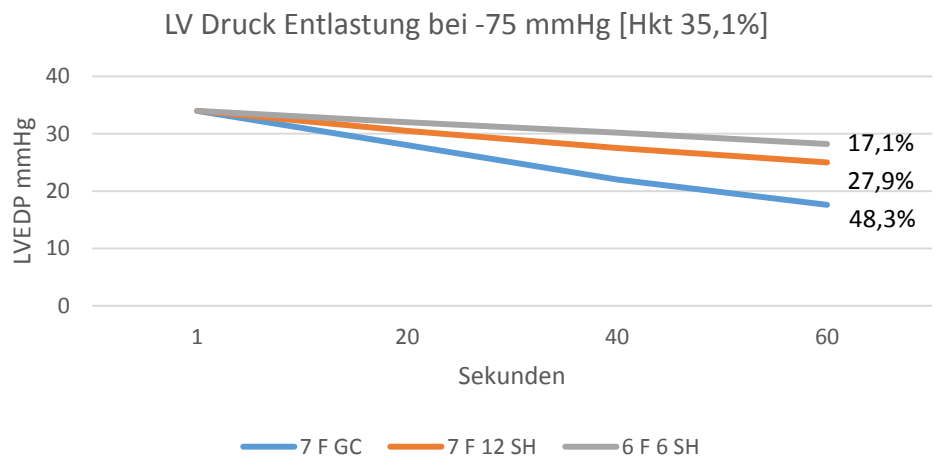


Abbildung M2: Druck Entlastung bei -75 mmHg und Hkt 35,1%

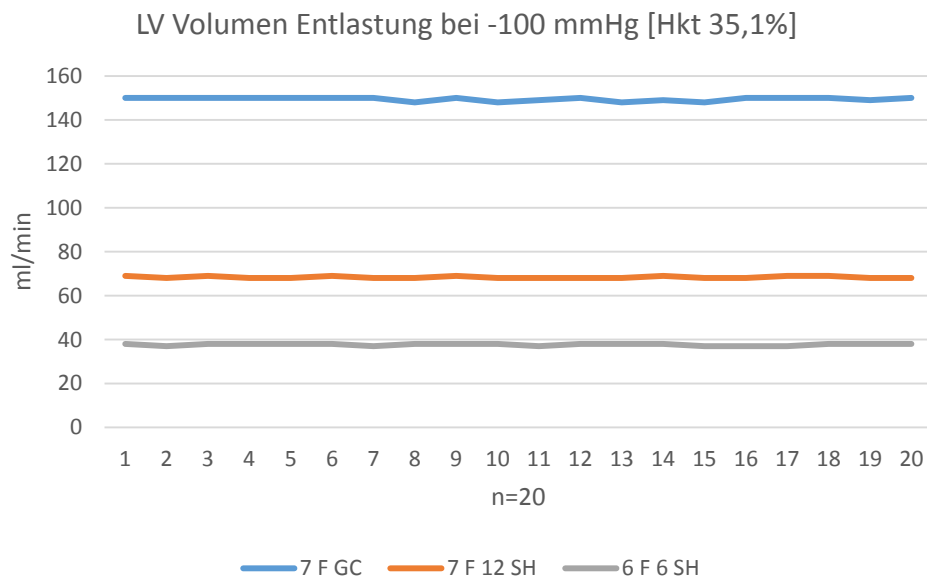


Abbildung N1: Volumen Entlastung bei -100 mmHg und Hkt 35,1%

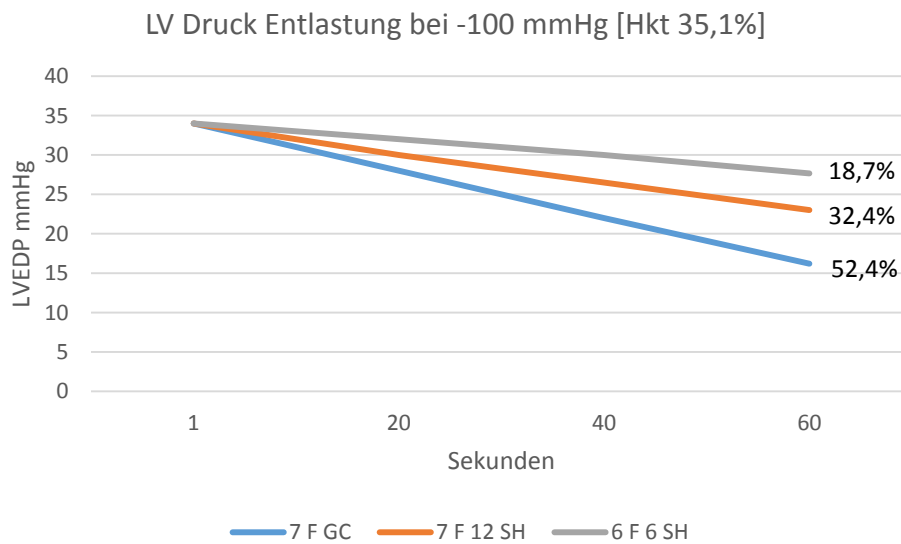


Abbildung N2: Druck Entlastung bei -100 mmHg und Hkt 35,1%

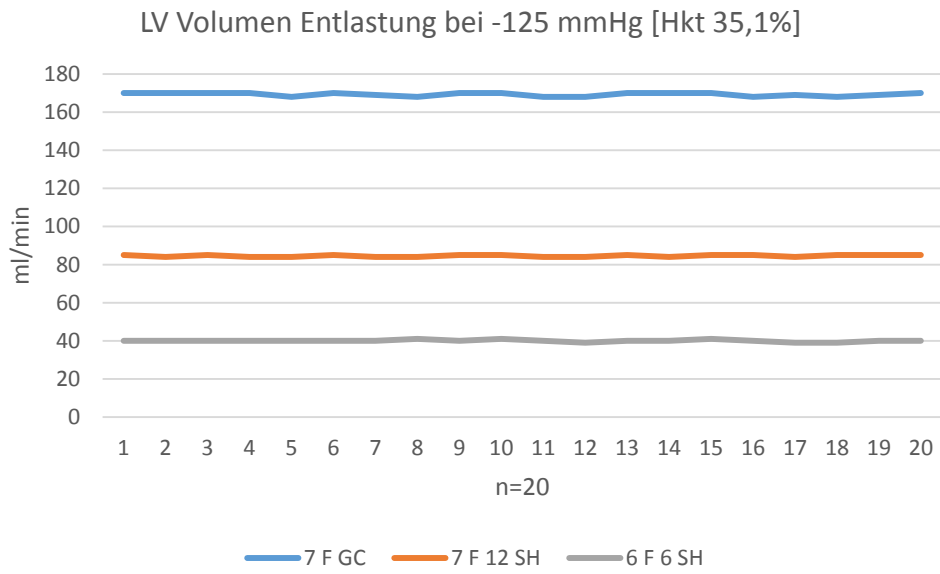


Abbildung O1: Volumen Entlastung bei -125 mmHg und Hkt 35,1%

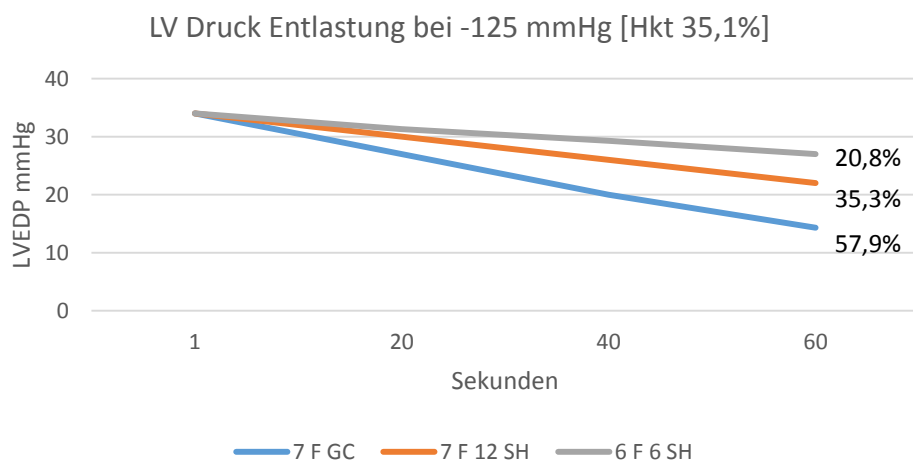


Abbildung O2: Druck Entlastung bei -125 mmHg und Hkt 35,1%

13 Publikationsliste

Publikationen als Erstautor

1. *Generation of Micro Bubbles in Extracorporeal Life Support and Assessment of New Elimination Strategies* F. Born, F. König, N. Thierfelder *Artificial Organs* 2020; 44: 268-277
2. *Potential impact of oxygenators with venous air trap on air embolism in veno-arterial extracorporeal life support.* Born, F., Khaladj, N., Guenther, S., Aug 2016 *Technology and health care official journal of the European Society for Engineering and Medicine* 25(1): S. 1-10
3. *Systemic Inflammatory Response Syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ?* Born, M., Peterss, S., Hagl, C., *Kardiotechnik* 1. Ausgabe 2014 S. 41-46
4. *Extra Corporeal Life Support: Technische Anforderungen und neueste Entwicklungen.* Born, F., Albrecht, R., Lichtenberg, A., *Zeitschrift für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie* Dezember 2011 *Zeitschrift für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie* 25(6) S. 370-378
5. *Modified Adult Perfusion System. - MAPS* Born, F. Dreizler, T., Behrens, M., *Kardiotechnik* 1. Ausgabe 2010 S. 33-36
6. *Transatlantic flight with the transportable heart-lung machine "Life Box".* Born, F., Ammann, A., Albrecht, R., *Kardiotechnik* 3. Ausgabe 2010 S. 65-69
7. *Development of a minimized ECC system to be applied for clinical practice.* Born, F., Dreizler, T., Behrens, M., *Kardiotechnik* 4. Ausgabe 2008 S. 3-7
8. *ECMO bei einem kardiologischen Patienten.* Born, F., Schoser, G., Dreizler, T., *Kardiotechnik* 1. Ausgabe 2005 S. 11-13
9. *Kontrollierte Extremitätenperfusion mit einem Druckbeutel-Perfusionssystem.* Born, F., Moreno, B., Beyersdorf, F., *Kardiotechnik* 1999 3. Ausgabe S. 60-62

Publikationen als Co-Autor

1. *Recommendations for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (eCPR): Consensus statement of DGIIN, DGK, DGTHG, DGfK, DGNI, DGAI, DIVI and GRC*, Michels, G. Hagl, C., Born, F., Thiele, H., *et al.* (2018) *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018 Sep; 113(6): S. 478-486
2. *Remote ECLS-Implantation and transport for retrieval of cardiogenic shock patients.* Günther, S., Born, F., Khaladj, N., *et al.*, *Air Medical Journal* 36 (2017) S. 320–326
3. *Patient management in aortic arch surgery†.* Sven Peterss, Frank Born and Christian Hagl, *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 51 (2017) S. 4–14
4. *Extracorporeal Circulation during Lung Transplantation Procedures: A Meta Analysis* Höchter, T., F. Born., von Dossow, V., February 2017 *ASAIO Journal* September/October 2017 - Volume 63 - Issue 5 – S. 551–561
5. *Fulminante Fruchtwasserembolie.* Guenther, S., Born, F., Khaladj, N., Aug 2015 *Zeitschrift für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie* S. 312-316
6. *When all else fails: Extracorporeal life support in therapy-refractory cardiogenic shock.* Guenther, S., S., Born, F., Khaladj, N., Jun 2015 *European journal of cardio-thoracic surgery* 2016 Mar; 49(3):80 S. 2-9
7. *Diagnosis of coronary affection in patients with AADA and treatment of postcardiotomy myocardial failure using extracorporeal life support (ECLS).* Guenther, S., Born, F., Khaladj, N., Oct 2014 *the Heart Surgery Forum* Vol 17, No 5 (2014) S. 253-257
8. *Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung.* Lunz, D. Born, F., Zausig, Y.A. Jul 2014 *Anaesthesist* 63: S. 625–635
9. *Extracorporeal life support and left ventricular unloading in a non-intubated patient as bridge to heart transplantation.* Peterss, S., Born, F., Khaladj, N., Dec 2013 *Int J Artif Organs* 2013; 36 (12): S. 913-916
10. *Percutaneous extracorporeal life support for patients in therapy refractory cardiogenic shock: Initial results of an interdisciplinary team.* Guenther, S. Born, F., Khaladj, N., Dec 2013 *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 18 (2014) S. 283–291
11. *Führt retrograde autologes Primen (RAP) in Verbindung mit Modified Adult Perfusion System (MAPS) zu einer weiteren Reduktion des Fremdblutverbrauchs?* Dreizler, T., Born, F., Starck, C.T., *Kardiotechnik* 4. Ausgabe 2012 S. 85-90

12. *Superior venous drainage in the "LifeBox": a portable extracorporeal oxygenator with a self-expanding venous cannula.* Berdajs, D., Born, F., von Segesser, L.K., Jul 2010 *Perfusion* 2010 Jul;25(4): S. 211-215
13. *Auswirkungen von optimierten Bypass-Systemen mit retrogradem autologen Priming während der extrakorporalen Zirkulation bei Hochrisiko-Patienten.* Dreizler, T., Born, F., Behrens, M., *Kardiotechnik* 1. Ausgabe 2010 S. 6-10
14. *PRP and APG - Overview and own results.* Dreizler, T. Born, F. Behrens, M *Kardiotechnik* 4. Ausgabe 2008 S. 102-105
15. *Schweres Kälteautoantikörpersyndrom bei Aortenaneurysma.* Dreizler, T., Bara, V., Born, F., *Kardiotechnik* 2. Ausgabe 2008 S. 42-45
16. *Successful treatment of fulminant myocarditis with the biventricular MEDOS Assist System (MEDOS HIA-VAD).* Martin, J., Born, F., Beyersdorf, F. Article April 1997 *Zeitschrift für Kardiologie* 86(3): S. 179-182

Herausgeber Bücher

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken.

Boeken, U., Assmann, A., Born, F., Schmid, C., January 2013 DOI 10.1007/978-3-642-

29408-2 Publisher: Springer-Verlag, ISBN: 3642294073

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: Indikationen, Systeme, Implantationstechniken.

Boeken, U., Assmann, A., Born, F., Schmid, C., February 2017 DOI 10.1007/978-3-662-

53490-8 Edition: 2, Publisher: Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, ISBN: 978-3-662-53489-

2

Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen

Boeken, U., Assmann, A., Klotz, S., Born, F., Rieth, A., Schmid, C.,

March 2020 Publisher: Springer-Verlag, ISBN: 978-3-662-59900-6

Kapitel Bücher

Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis: Rudolf J. Tschaut

Myokardprotektion mit kardioplegischen Lösungen: October 1999: Born, F., S. 385 - 397

Circulation Extracorporea en Teoria Y Practica: Rudolf J. Tschaut

Proteccion miocardica con soluciones cardioplejicas: March 2003: S. 379 – 391

Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis: Rudolf J. Tschaut 2. Auflage

Myokardprotektion mit kardioplegischen Lösungen: October 2005: Born, F., S. 345 - 355

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: *Transport mit mechanischer Herz Kreislauf*

Unterstützung: Born, F., Boeken, U., January 2013 S. 69 - 74

Medizintechnik Kramme *Herz-Lungen Maschine*. Born, F., Hagl, C., DOI: 10.1007/978-3-662-45538-8_28-1 In book: Medizintechnik, Januar 2015. S. 1-24

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: *Transport mit mechanischer Herz Kreislauf*

Unterstützung: 2. Auflage: Born, F., Boeken, U., February 2017 S. 54 - 59

Mechanische Herz-Kreislauf-Unterstützung: *Extrakorporale Membranoxygenierung bei*

Kindern: 2. Auflage: Born, F, Hagl, C., February 2017 S. 137 -142

Mechanische Unterstützung im akuten Kreislaufversagen: *Patiententransport und Netzwerke*

Born, F., Boeken, U., Lichtenberg, A., Hagl, C., March 2020 S. 174 -182

14 Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt Prof. Dr. med. Christian Hagl für die Betreuung dieser Arbeit und den uneingeschränkten Rückhalt bei der Überwindung vieler Herausforderungen. Mein besonderer Dank gilt meiner ganzen Familie, besonders meiner Frau und meinen Töchtern für die große Geduld und Unterstützung in meinem Berufsleben, sowie meinen Kollegen und Freunden für die tatkräftige Mithilfe in all den Jahren. Ich danke außerdem Prof. Dr. med. Nawid Khaladj für seine Unterstützung. Herrn Dr. med. Marko Behrens, Dr. med. Roland Albrecht und Prof. Dr. med. Gerd Haimerl haben in zahlreichen wissenschaftlichen Diskussionen über viele Jahre wesentlich zum Erfolg der vorliegenden Arbeit beigetragen.