

Aus der Neonatologie am Perinatalzentrum München-Großhadern
Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

**Evaluation eines miniaturisierten extrakorporalen Kreislaufs für die
Behandlung postnatalen Lungenversagens Neugeborener**

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

vorgelegt von
Jantje Schelp
aus Schwalmstadt
2021

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Andreas W. Flemmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Hofmann-Kiefer

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Susanne Herber-Jonat

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

Tag der
Mündlichen Prüfung: 24.06.2021

gewidmet meiner Familie.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	vi
I. Einleitung	1
II. Theoretischer Hintergrund	3
1. Postnatales Lungenversagen	3
2. Extrakorporale Membranoxygenierung	3
2.1 Klinische Anwendung und Indikationen.....	4
2.2 Venovenöse vs. Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung.....	6
2.3 Aufbau.....	8
2.3.1 Membranoxygenatoren.....	9
2.3.2 Pumpensysteme.....	9
2.3.2.1 Rollerpumpen.....	9
2.3.2.2 Zentrifugalpumpen.....	10
2.3.2.3 Diagonalpumpen.....	11
2.4 Patientenmanagement.....	12
2.5 Substitution von Blutprodukten.....	13
2.6 Kontraindikationen und Komplikationen.....	14
2.5.1 Kontraindikationen.....	14
2.5.2 Komplikationen.....	15
III. Fragestellung	16
IV. Material und Methoden	17
1. Patientenkollektiv	17
2. Datenerhebung	18
2.1 Demografische Daten.....	18
2.2 Laborparameter.....	18
2.3 Heparinisierung.....	19
2.4 Substitution von Blutprodukten.....	19
2.5 ECMO-Konsolen-Daten.....	19
3. Medos Deltastream® DP3	20
4. Studiendesign und Statistik	21
4.1 Studiendesign.....	21
4.2 Statistische Methoden.....	21
V. Ergebnisse	23
1. Patientenkollektiv	23
2. Outcome und Komplikationen	24
3. ECMO-Konsolen-Daten	27

4. Laborparameter	27
4.1 Hämolyseparameter.....	27
4.2 Heparinisierung und Gerinnungsparameter.....	31
4.2.1 Heparinisierung.....	31
4.2.2 Gerinnungsparameter.....	32
4.3 Laktat.....	34
4.4 Interleukin-6.....	35
4.5 Gesamteiweiß.....	35
4.6 Kreatinin.....	36
5. Substitution von Blutprodukten	36
5.1 Erythrozytenkonzentrate.....	36
5.2 Thrombozytenkonzentrate.....	37
5.3 Gefrorenes Frischplasma.....	38
5.4 Antithrombin III, Immunglobuline, Albumin, und Fibrinogen.....	39
VI. Diskussion	40
1. Outcome und Komplikationen	40
2. ECMO-Konsolen-Daten	43
3. Laborparameter	44
3.1 Hämolyseparameter.....	44
3.2 Gerinnungsparameter.....	47
3.3 Interleukin-6.....	50
4. Substitution von Blutprodukten	51
4.1 Erythrozytenkonzentrate.....	51
4.2 Thrombozytenkonzentrate.....	52
4.3 Gefrorenes Frischplasma.....	53
4.4 Antithrombin III.....	54
VII. Schlussfolgerung	55
VIII. Zusammenfassung	56
IX. Danksagung	58
X. Eidesstaatliche Versicherung	59
XI. Curriculum vitae	60
Literaturverzeichnis	61
Abbildungsverzeichnis	66
Tabellenverzeichnis	68

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
ACD	Alveolokapilläre Dysplasie („alveolar capillary dysplasia“)
ACT	Aktivierete Gerinnungszeit (“activated clotting time”)
ARDS	Atemnotsyndrom („acute respiratory distress syndrom“)
AT III	Antithrombin III
BE	Base Excess
BGA	Blutgasanalyse
bpm	Schläge pro Minute („beats per minute“)
Bzw.	Beziehungsweise
CDH	Kongenitale Zwerchfelldefekt/-hernie („congenital diaphragmatic hernia“)
cm	Zentimeter
cmH ₂ O	Zentimeter Wassersäule
CO ₂	Kohlendioxid
DD	D-Dimere
DEHP	Diethylhexylphthalat
d.h.	Das heißt
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie
dl	Deziliter
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECPR	Extrakorporale Kardiopulmonale Reanimation („extracorporeal cardiopulmonary resuscitation”)
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
etc.	Et cetera
fHb	Freies Hämoglobin
FFP	Gefrorenes Frischplasma („fresh frozen plasma“)
g	Gramm
h	Stunden

Hb	Hämoglobin
HFOV	Hochfrequenzoszillationsbeatmung („high frequency oscillation ventilation“)
HIE	Hypoxisch ischämische Enzephalopathie
IE	Internationale Einheit
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IVH	Intraventrikuläre Hirnblutung
KDIGO	„Kidney Disease: Improving Global Outcomes“ Organisation
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
MAS	Mekoniumaspirationssyndrom
mg	Milligramm
MI	Mekoniumileus
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mmol	Millimol
n.a.	Nicht verfügbar („not available“)
NA-pH	Nabelarterien-pH
O ₂	Sauerstoff
OI	Oxygenation Index
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
pg	Pikogramm
PPHN	Persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SD	Standardabweichung („standard deviation“)
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom („systemic inflammatory response syndrome“)
SSW	Schwangerschaftswoche

s.u.	Siehe unten
TK	Thrombozytenkonzentrat
TZ	Thrombozytenzahl
U	Unit(s)
UFH	unfraktioniertes Heparin
USA	Vereinigten Staaten von Amerika („United States of America“)
VA-ECMO	Venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung
VV-ECMO	Venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung
V.	Vena
z.B.	zum Beispiel
z.n.	Zustand nach
ZVK	zentraler Venenkatheter
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer

I. Einleitung

Die Entwicklung der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) stellte einen Meilenstein in der Behandlung des postnatalen Lungenversagens Neugeborener dar. Bartlett et al. publizierten die ersten erfolgversprechenden Studienergebnisse einer ECMO-Behandlung bereits im Jahre 1985 [1]. In einer großen randomisierten Studie bestätigte die UK Collaborative ECMO Trial Group 1996, dass die ECMO die Mortalität von reifen Neugeborenen mit therapieresistentem Lungenversagen im Vergleich zu konventionellen, standardisierten Therapiemodalitäten signifikant reduziert [2, 3]. Infolgedessen gewann die ECMO als lebensrettende Rescue-Therapie für reversible kardiale und respiratorische Erkrankungen in der Neonatologie schnell an Akzeptanz und Bedeutung.

Trotz vielfach erfolgreicher Anwendung ist die artifizielle Oxygenierung auch heute noch mit potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen behaftet. Eine wesentliche Ursache dieser Komplikationen liegt in der Notwendigkeit der systemischen Antikoagulation und der hohen, zur Hämolyse führenden mechanischen Kraft, der das Blut im extrakorporalen Kreislauf ausgesetzt ist. Durch die große Fremdoberfläche des Schlauchsystems, des Oxygenators und der Blutpumpe kommt es während des Betriebs fortwährend zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems, die eine systemische Antikoagulation unabdingbar macht [4-6]. Die größten mechanischen Kräfte wirken, unabhängig von der Art der Blutpumpe, im Bereich der Pumpe selbst und auf Seiten des venösen Schenkels des Systems. Somit ist evident, dass eine Optimierung des Pumpenkopfes einen wichtigen Schritt zur Reduktion von Komplikationen darstellt.

Die Medos Deltastream® DP3 ECMO-Konsole (Xenios AG, Heilbronn, Deutschland) ist mit einer Diagonalpumpe der neuesten Generation ausgestattet. Dadurch kann die Pumpe bei hohen Förderraten eine hohe hydraulische Leistung erzeugen. Ihre geringe Größe, und insbesondere das niedrige Füllvolumen, stellen weitere Vorteile in der Handhabung der Pumpe, insbesondere bei Neugeborenen dar [7, 8]. Die ersten klinischen Einsätze dieser Pumpe bei Kindern zeigten niedrige Hämolyseraten und positive Behandlungsergebnisse [7, 9].

Speth et al. [10] fanden in ihrer retrospektiven Studie mit der Deltastream® DP3 eine erfolgreiche ECMO-Entwöhnungsrate bei 89.3% (n=25) und eine Überlebensrate von 71.4% (n=20). Das Patientenkollektiv bestand aus Kindern mit Zustand nach Herzoperation, sowie mit respiratorischen und anderen kardialen Indikationen. Okan et al. [11] analysierten pädiatrische

Patienten (n=77) mit ausschließlich kardialer ECMO-Indikation an der Deltastream® DP3. Die ECMO-Entwöhnungsrate lag bei 70,1% (n=54) und die Entlassungsrate bei 36,3% (n=28). Die Autoren verglichen ihre Behandlungsergebnisse mit denen des Vorgängermodells, der Deltastream® DP2 Pumpe. Nach dem Wechsel zur Deltastream® DP3 wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der ECMO-Entwöhnungsrate beobachtet (p=0.009). Stiller et al. [8] veröffentlichten die bisher größte multizentrische Beobachtungsstudie zur Verwendung der Deltastream® DP3 Pumpe bei Kindern verschiedener Altersgruppen und Indikationen (n=233). In ihrem Kollektiv betrug die ECMO-Entwöhnungsrate 72,5% (n=169) und die Entlassungsrate 58,8% (n=137).

Neugeborene mit postnatalem Lungenversagen stellen ein besonderes Patientenkollektiv in der Gruppe der pädiatrischen ECMO-Patienten dar, da sie in der Regel über veno-venöse oder veno-arterielle Zugänge mit dem ECMO-Kreislauf verbunden werden und so der Durchmesser der verwendbaren Kanülen limitiert ist. Dadurch besteht möglicherweise bei diesen Patienten ein besonderes Risiko, neben den üblichen Komplikationen der ECMO-Therapie, durch besonders hohe Scherkräfte an den ECMO-Kanülen eine hohe Zell- und Gerinnungsaktivierung zu erleben. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse der klinischen und laborchemischen ECMO-Verläufe bei Neugeborenen, die ausschließlich aufgrund eines postnatalen Lungenversagens mit der ECMO-Konsole Deltastream® DP3 im Perinatalzentrum Großhadern versorgt wurden. Diese Beobachtungen werden anschließend mit Daten bisheriger ECMO-Studien bei Neugeborenen und Kindern verglichen.

II. Theoretischer Hintergrund

1. Postnatales Lungenversagen

Die Ursachen für ein postnatales Lungenversagen sind vielfältig und können durch diverse perinatale Faktoren ausgelöst werden. In Analogie zum Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) des Erwachsenen und des Kindes werden erworbene Lungenerkrankungen des Neugeborenen auch unter dem Begriff eines neonatalen ARDS zusammengefasst. Die häufigste Ursache des neonatalen ARDS ist ein Mangel an Surfactant, gefolgt von der konnatalen Pneumonie und dem Mekoniumaspirationssyndrom (MAS). Deutlich seltener ist der kongenitale Zwerchfelldefekt (CDH, „congenital diaphragmatic hernia“) und angeborene, strukturelle Lungenerkrankungen wie zum Beispiel die alveolokapilläre Dysplasie (ACD, „alveolar capillary dysplasia“). Zudem tritt die persistierende pulmonale Hypertension des Neugeborenen (PPHN) häufig bei schweren Formen des neonatalen ARDS und angeborenen Lungenerkrankungen auf und ist einer der Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität betroffener Kinder [12, 13].

2. Extrakorporale Membranoxygenierung

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist eine lebensrettende, intensivmedizinische Behandlung für Patienten mit reversiblen kardiopulmonalen Störungen, die nicht ausreichend auf konventionelle Therapien ansprechen. Bei Patienten, deren physiologische Funktion von Herz und Lunge nicht mehr aufrechterhalten werden kann, ersetzt ECMO vorübergehend diese Organfunktionen. Das Blut wird extrakorporal durch einen Oxygenator oxygeniert. Gleichzeitig wird Kohlendioxid (CO₂) eliminiert und mittels eines Pumpenantriebs aktiv zurück in den Kreislauf des Patienten gepumpt [14, 15]. Durch den komplexen, artifiziellen Kreislauf und die hochtechnisierte Anwendung erfordert ECMO eine interdisziplinäre Zusammenarbeit in spezialisierten Zentren [16].

Die Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry, in Ann Harbor, Michigan (USA), dokumentiert seit 1989 die Anzahl der durchgeführten ECMO-Therapien aus registrierten Zentren weltweit (Tabelle 1) [17].

	Insgesamt	ECMO- Überlebensrate	Überlebensrate bis zur Entlassung oder Verlegung
Neonatal			
Pulmonal	30934	84%	73%
Kardial	7794	64%	42%
ECPR	1718	66%	41%
Pädiatrisch			
Pulmonal	8820	67%	58%
Kardial	10462	68%	52%
ECPR	3946	57%	42%
Erwachsene			
Pulmonal	16337	66%	59%
Kardial	15942	55%	42%
ECPR	4952	38%	29%
Insgesamt	100905	68%	56%

Tabelle 1: Darstellung der Fallzahlen und Überlebensraten von ECMO-Patienten weltweit, in Abhängigkeit vom Lebensalter (Internationaler Bericht der ELSO, Stand Juli 2018) [17]. (ECPR = extrakorporale kardiopulmonale Reanimation).

Aus dieser Tabelle wird deutlich, dass zum einen ECMO bei neonatalem Lungenversagen, die mit Abstand häufigste Indikation für den Einsatz einer ECMO im Gesamtkollektiv der ECMO-Patienten darstellt. Zum anderen ist in diesem Patientenkollektiv die Überlebensrate fast 20% besser als bei den nachfolgenden Patientengruppen.

2.1 Klinische Anwendung und Indikationen

In der klinischen Anwendung unterscheidet man prinzipiell je nach Positionierung der Kreislaufkanülen zwischen einer extrakorporalen Unterstützung der Lunge (veno-venöse ECMO, s.u.) und einer extrakorporalen Unterstützung der Lunge und des Kreislaufs (veno-arterielle ECMO, s.u.). Ziel ist die Etablierung eines adäquaten Gasaustauschs bei stabiler Zirkulation, während die geschädigte Lunge funktionell ruhiggestellt bzw. das Herz entlastet wird. So kann während der ECMO die Grunderkrankung mittels endogener Heilungsprozesse und additiver Therapien überwunden werden („bridge to recovery“) [14, 15].

Ziel der Kreislaufunterstützung ist die Aufrechterhaltung der Organperfusion. Sie spielt nicht nur bei der „bridge to recovery“ eine große Rolle, sondern auch bei kardialen ECMO-Indikationen. So kann Zeit beispielsweise vor Organtransplantationen („bridge to transplantation“) oder beim

Treffen wichtiger Entscheidungen in der weiteren Therapiestrategie („bridge to decision“) geschaffen werden [15, 18]. Bei einer ECMO-Behandlung handelt es sich nicht um eine kurative Therapie. Sie ist eine Ultima ratio, die geschädigte Organe schont, während die Grundursache auf anderem Wege behandelt wird [16].

Die Indikationen zum Einsatz einer ECMO sind vielfältig und die Krankheitsbilder variieren je nach Patientenalter. Es gibt allgemein akzeptierte Voraussetzungen, sowie respiratorische Kriterien der ELSO, die die Indikationsstellung erleichtern (Tabelle 2).

Voraussetzungen	Respiratorische Kriterien
Hohes Mortalitäts-Risiko	OI >40 für mindestens 4h
Pulmonale und/oder Kardiale Erkrankung, die nicht auf konventionelle Therapie anspricht	Erfolglose Entwöhnung von 100% O ₂ trotz verlängerter (>48h) maximal medizinischer Versorgung
Gewicht ≥2000 g	Hypoxämisches Lungenversagen mit akuter Dekompensation (paO ₂ <40)
Gestationsalter ≥ 34 Wochen	Schwere pulmonale Hypertonie mit rechter und/oder linker ventrikulärer Dysfunktion
Erwartete reversible Ätiologie	Medikamentös resistente Hypotension

Tabelle 2: Voraussetzungen und respiratorische Kriterien der ELSO für die ECMO-Indikationsstellung beim Neugeborenen mit neonatalem Lungenversagen [19].

Die zugrundeliegenden Krankheitsbilder, bei welchen ECMO in der Neonatalperiode zum Einsatz kommt, haben in der Regel das Versagen der konventionellen Therapie gemeinsam (Tabelle 3). In der klinischen Situation ist es essentiell, die Konsequenzen einer vorzeitigen und eventuell unnötigen ECMO-Behandlung gegenüber einer zu spät beginnenden abzuwägen. Die Verlegung eines kritisch kranken Neugeborenen mit postnatalem Lungenversagen in ein qualifiziertes ECMO-Zentrum innerhalb der ersten 24 Lebensstunden zeigt eine signifikant erhöhte Überlebensrate (77% vs. 54%, p<0,001) [20].

Respiratorisch	Kardial
Mekoniumaspirationssyndrom	Präoperative Stabilisierung
Kongenitale Zwerchfellhernie	Erfolgreiche Entwöhnung vom kardiopulmonalen Bypass
Sepsis	Post-OP bei geringem Herzzeitvolumen
Persistierende Pulmonale Hypertension des Neugeborenen	Herzversagen (z.B. Kardiomyopathie, Myokarditis, Myokardinfarkt, pulmonale Hypertension, Lungenembolie)
Atemnotsyndrom	ECPR

Tabelle 3: ECMO Indikation bei neonatalen Krankheitsbildern [19, 21].

2.2 Venovenöse vs. Venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung

Die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) dient als Ersatz der körpereigenen pulmonalen Funktion. Es wird Blut aus dem venösen System drainiert und nach Oxygenierung und CO₂-Elimination wieder in das venöse System zurückgeführt. Verwendung finden entweder venöse Doppellumenkanülen (Abbildung 1) oder Singlelumenkanülen, welche in unterschiedliche venöse Gefäße platziert werden [22].

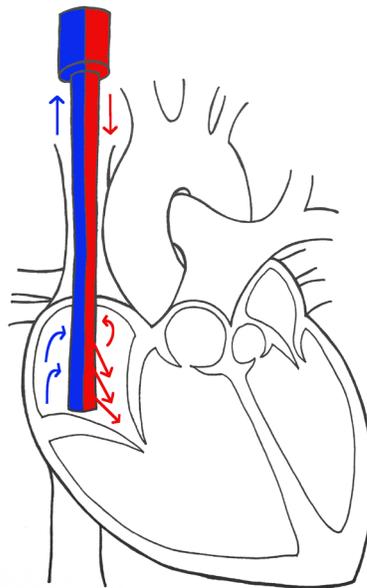


Abbildung 1: Der doppellumige Katheter zur VV-ECMO Kanülierung wird in den rechten Vorhof platziert. Modifiziert nach einer Abbildung von Rais-Bahrami et al. [22].

Die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung (VA-ECMO) dient als Ersatz der pulmonalen und kardialen Funktion. Es wird Blut aus dem venösen System drainiert und nach Passage des extrakorporalen Kreislaufs zurück ins arterielle System geleitet. Die Kanülierung für die Drainage kann z.B. über eine Kanüle in der V. jugularis interna aus dem rechten Vorhof und bei Neugeborenen der Rückstrom zentral über die A. carotis interna erfolgen (Abbildung 2) [16]. Bei beiden Formen der extrakorporalen Membranoxygenierung gibt es Vor- und Nachteile (Tabelle 4). Welche Form der ECMO sich im vorliegenden Fall besser eignet, muss individuell in Abhängigkeit des zugrundeliegenden Krankheitsbildes eruiert werden.

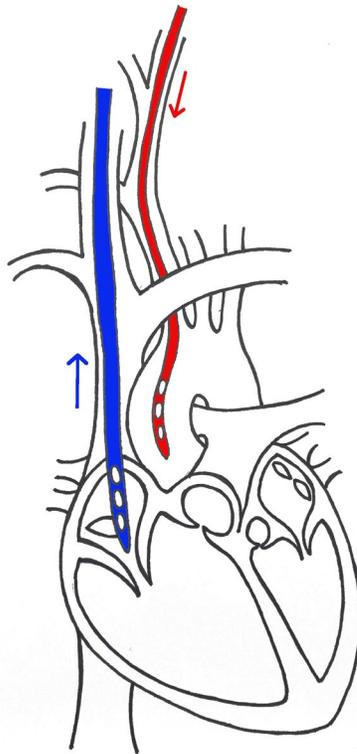


Abbildung 2: Zentrale Kanülierung für VA-ECMO. Sauerstoffarmes Blut (blau) wird über den venösen Katheter (V. jugularis interna) aus dem rechten Vorhof drainiert und sauerstoffreiches Blut (rot) wird über den arteriellen Katheter (A. carotis interna) zurück in den Aortenbogen infundiert [16].

	VA-ECMO	VV-ECMO
Vorteile	Kardiale Unterstützung Maximale Oxygenierung Schnelle Stabilisation	Keine Ligatur der A. carotis interna Pulsatiler Blutfluss Normale Lungendurchblutung Koronargefäßversorgung mit sauerstoffreichem Blut Embolie im Lungenkreislauf
Nachteile	Ligatur der A. carotis interna Kein/reduzierter pulsatiler Blutfluss Koronargefäßversorgung mit sauerstoffarmen Blut Embolie direkt im Körperkreislauf	Keine kardiale Unterstützung Rezirkulation Reduzierte Oxygenierung

Tabelle 4: Vor- und Nachteile von VA- und VV-ECMO [22].

2.3 Aufbau

Der Aufbau der extrakorporalen Membranoxygenierung geht aus den Grundprinzipien einer Herz-Lungen-Maschine hervor (Abbildung 3). Sie besteht vornehmlich aus einer Pumpe und einem Oxygenator. Es ist ein geschlossener Kreislauf, in dem das Blut keinen direkten Kontakt zum Atemgas hat [19].

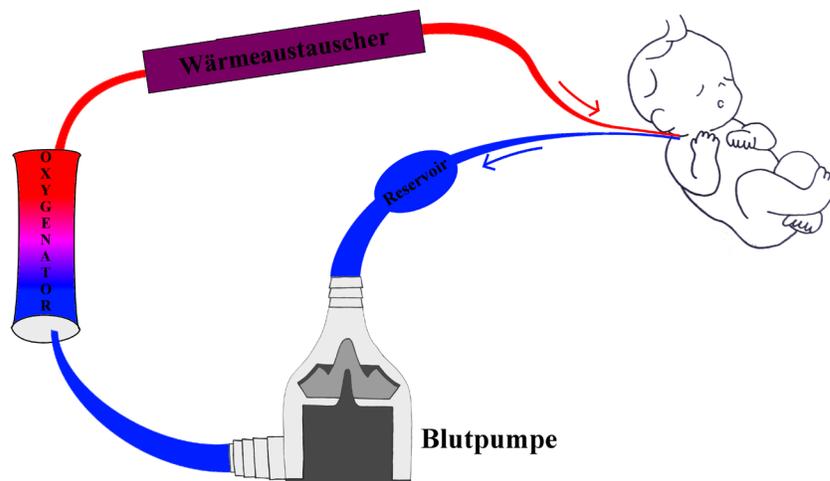


Abbildung 3: Schematische Darstellung eines ECMO-Kreislaufes. Sauerstoffarmes Blut (blau) fließt durch die venöse Kanüle zur Blutpumpe und danach zum Oxygenator. Als sauerstoffreiches Blut (rot) fließt es danach über den Wärmeaustauscher (häufig integriert in den Oxygenator) durch die arterielle Kanüle zurück in den Kreislauf des Patienten [19]. Modifiziert nach einer Abbildung von Rais-Bahrami et al. [22].

2.3.1 Membranoxygenatoren

Membranoxygenatoren verfügen über eine semipermeable Membran, die den direkten Kontakt zwischen Blut und Gas verhindert. Der Hauptvorteil heute eingesetzter Oxygenatoren, im Vergleich zu Vorgängermodellen wie Bubble- und Scheibenoxygenatoren, ist die Minimierung der Bluttraumatisierung. Die semipermeable Membran besteht aus mikroporösen oder nichtporösen Hohlfasern (Kapillaren). Durch diese diffundieren aufgrund des Partialdruckgradienten O_2 und CO_2 [23, 24]. Das Blut umströmt von außen den im Lumen der quergewebten Hohlfasern fließenden Gasstrom (Abbildung 4). Dadurch entsteht ein großes Verteilungsvolumen, in dem sich das Blut vermischen kann. Grenzschichten von sauerstoffreichem Blut in der Nähe der Diffusionsmembran werden vermieden [25].

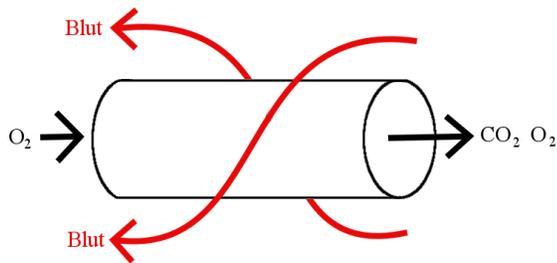


Abbildung 4: Schematische Darstellung einer ausendurchströmenden Hohlfasermembran. Modifiziert von Kaye et al. [26].

2.3.2 Pumpensysteme

Um das Blut des Patienten zum Oxygenator zu transportieren und im Anschluss an den Gasaustausch dort wieder dem Patienten zuzuführen, wird bei der ECMO ein Pumpensystem verwendet. Darüber hinaus muss das Pumpensystem eine angemessene Flussrate erzeugen, um die neben dem ECMO-Kreislauf bei Herzinsuffizienz zusätzlich die Organperfusion des Patienten sicherzustellen, ohne dabei übermäßigen Sog/Druck auszuüben und damit die Gefahr einer Hämolyse zu erhöhen [24]. Als Pumpen stehen unterschiedliche Systeme zur Verfügung.

2.3.2.1 Rollerpumpen

In okklusiven Rollerpumpen verläuft ein mit Blut gefüllter Kunststoffschlauch entlang einer vorgeformten Hülle. Die sogenannten Roller sind am Ende rotierender Arme montiert und drücken das Blut entlang der Flussrichtung (Abbildung 5) [27].

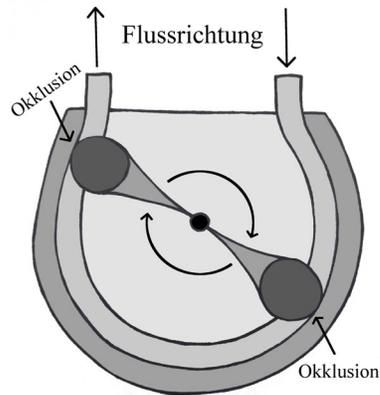


Abbildung 5: Schematische Darstellung einer okklusiven Rollerpumpe. Modifiziert nach Mulholland et al [27].

Durch dieses Design erzeugen Rollerpumpen einen kontinuierlichen unidirektionalen Blutfluss. Eine zu hohe oder zu niedrige Okklusion erhöht die Gefahr einer mechanischen Traumatisierung der Blutbestandteile mit folgender Hämolyse [27]. Ein Nachteil der Rollerpumpen ist der Verschleiß des Kunststoffschlauchs. Aufgrund der Okklusionsnotwendigkeit steht das Material ständig unter mechanischem Stress, und es kann zur Schädigung des Schlauchs sowie zur Embolisation kleiner Kunststoffpartikel, auch „spallation“ genannt, kommen [28-30].

2.3.2.2 Zentrifugalpumpen

Bei Zentrifugalpumpen entsteht durch die Rotation des Pumpenkopfs ein Druckgradient zwischen der inneren und äußeren Laufbahn der Pumpe. Das Blut wird innerhalb der Pumpe durch die erzeugte Zentrifugalkraft nach außen gedrückt und ins ECMO-System weitergeleitet (Abbildung 6) [24].

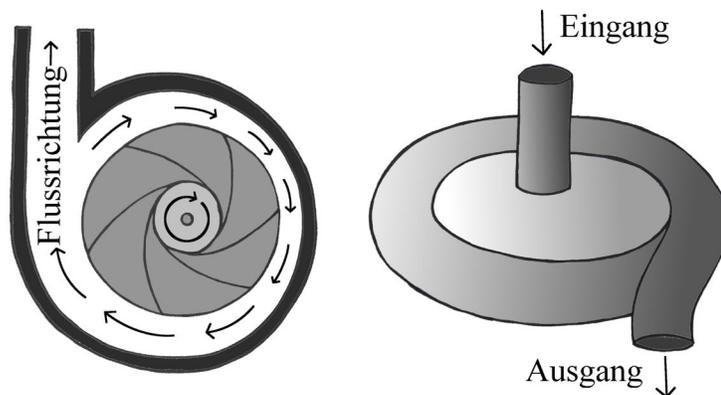


Abbildung 6: Schematische Darstellung einer nicht-okklusiven Zentrifugalpumpe. Modifiziert nach Thiagarajan et al. [31].

Im Vergleich zu Rollerpumpen weisen Zentrifugalpumpen eine deutlich geringere Rate an „spallation“, Zelltrauma und dem Kavitationsphänomen auf [24, 28]. Allerdings haben O'Brien et al. [32] eine erhöhte Rate von Hämolyse, Hyperbilirubinämie und Nierenversagen bei Einsatz von Zentrifugalpumpen der ersten Generationen im Vergleich zu Rollerpumpen nachgewiesen.

2.3.2.3 Diagonalpumpen

Diagonalpumpen stellen eine innovative Weiterentwicklung des Pumpendesigns dar. Die erste kommerziell verfügbare Diagonalpumpe war die Medos Deltastream® DP1. Sie verfügt über einen integrierten Elektromotor, der den Pumpenkopf mit diagonal ausgerichteten Impellerschaufeln antreibt und so das Blut durch eine diagonale Laufbahn pumpt. Dadurch kann ein hoher Blutfluss mit geringer Blutschädigung generiert werden. Allerdings zeigte sich beim Patienteneinsatz der DP1 eine erhöhte Hämolyserate durch die lokale Wärmeentwicklung im Pumpenkopf [10].

Bei der nächsten Generation dieses Pumpenkopfes, der Deltastream® DP2, war im Gegensatz zur DP1 der Motor nicht in den Pumpenkopf integriert. Durch die Entkopplung des Antriebssystems wurde die lokale Wärmeentwicklung reduziert und es wurden mehrere Sicherheitsmerkmale wie einen Flusssensor, einen Blasendetektor und spezielle Funktionen, die ein Ansaugen der Kanüle verhindern, in den ECMO-Kreislauf implementiert. Zusätzlich erlaubt der Null-Fluss-Modus ein sofortiges Anhalten der Pumpe ohne Gefahr eines Rückflusses. Die zugelassene Benutzungsdauer dieses Antriebs liegt allerdings nur bei sechs Stunden [33].

Die ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 stellt nun die aktuelle Version und ein Update der DP2 dar, wobei vor allem der Pumpenkopf weiterentwickelt wurde (Abbildung 7). Die Konsole kann nun einen pulsatilen Fluss am Pumpenkopf erzeugen und ist für längere Behandlungen einsetzbar [33]. In Material und Methoden, Abschnitt 3 wird ein detaillierterer Einblick in dieses Pumpensystem gewährt.



Abbildung 7: Der diagonal angeordnete Puppenkopf der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3. (Mit freundlicher Genehmigung von Xenios AG).

2.4 Patientenmanagement

Bei Neugeborenen mit postnatalen Lungenversagen steht zunächst die Beatmung im Vordergrund. Die Beatmung sollte eine ausreichende Oxygenierung und angemessene Ventilation gewährleisten. Zur Behandlung der das Lungenversagen des Neugeborenen häufig begleitenden pulmonalen Hypertension werden Sättigungswerte $>90\%$ angestrebt [12]. Additive Therapien sowie Surfactant und iNO können unterstützend eingesetzt werden [34, 35]. Bei Versagen konventioneller Beatmungsverfahren kann eine Umstellung auf Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV) erwogen werden, um eine ECMO-Behandlung zu vermeiden [12]. Diese additiven Therapien, sowie lungenschonende Beatmungsstrategien haben zu einer Reduktion der Anzahl von ECMO-Behandlungen geführt [36]. Kommt es jedoch zur Ausschöpfung aller konservativen Maßnahmen, bietet sich die ECMO, je nach Indikationsstellung, als „Rescue“ Therapie an. Aufgrund ihrer komplexen Anwendung erfordert die extrakorporale Membranoxygenierung zu jeder Zeit eine professionelle Zusammenarbeit eines interdisziplinären Teams in spezialisierten Zentren. Stationspersonal sollte mit der Handhabung eines ECMO-Systems vertraut sein, um bei einer Systemfehlfunktion unmittelbar und angemessen reagieren zu können [16].

Angestrebte Flussraten in der Neonatologie betragen 75-150 mL/kgKG/min, was 50-100% der normalen kardialen Auswurfraction entspricht [24]. Sobald das Blut des Patienten in Kontakt mit

der großen nicht-endothelialen Oberfläche des ECMO-Systems tritt, kommt es zur Aktivierung der Gerinnungskaskade und der Thrombozyten und einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS). Insofern ist eine Antikoagulation, meist in Form von unfraktioniertem Heparin (UFH), unerlässlich. Damit wird der Formation eines Thrombus vorgebeugt und die Funktion des artifiziellen und körpereigenen Kreislaufsystems aufrechterhalten. Vorteile von UFH sind die allgemeine Vertrautheit im klinischen Alltag, eine kurze Halbwertszeit, Reversibilität und niedrige Kosten [37].

UFH wirkt antikoagulatorisch durch die Bindung an Antithrombin III (AT III) [38]. Aufgrund von physiologisch niedrigeren AT III Konzentrationen, im Vergleich zu erwachsenen Patienten, benötigen Neugeborene und pädiatrische Patienten regelmäßige AT III Substitutionen [39]. Zusätzlich bindet Heparin unspezifische Proteine im Plasma, darunter auch Akute Phase Proteine, wodurch die antikoagulatorische Wirkung gesenkt wird. Hierin wird ein weiterer Grund für die Heparinresistenz von schwerkranken Kindern und Neugeborenen vermutet [37].

Die kontinuierliche Heparintherapie unter ECMO wird am Bett durch Parameter wie der aktivierten Gerinnungszeit (ACT) überwacht und durch regelmäßige Bestimmungen der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) ergänzt [37].

Patienten, die ECMO erhalten, haben ein erhöhtes Infektionsrisiko. In einer Metaanalyse von zehn Studien mit insgesamt 922 erwachsenen VA-ECMO-Patienten wurde eine Infektionsrate von 30,4% gezeigt [40]. Faktoren wie ein zentraler Venenkatheter (ZVK), Immobilität, schlechter Allgemeinzustand und mangelnde Ernährung erhöhen dieses Risiko [41].

2.5 Substitution von Blutprodukten

Die Transfusionsrate von Erythrozytenkonzentraten (EK) bei pädiatrischen und neonatalen ECMO-Patienten ist überdurchschnittlich hoch. Blutungen und diagnostische Blutabnahmen (vor allem bei Neugeborenen) führen zu einem erhöhten Transfusionsbedarf [42].

In Bezug auf die Thrombozytenzahl beobachtet man meist ein Absinken, sobald der Patient an den ECMO-Kreislauf angeschlossen wird. Thrombozyten haften an den Kunststoffoberflächen des Schlauchsystems und des Oxygenators, wodurch es zu ihrer Aktivierung und letztendlich Zerstörung kommt [43]. Eine Thrombozytopenie bei ECMO-Patienten ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Die Indikation zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten (TK) ist individuell vor dem Hintergrund der Dynamik des Krankheitsbildes zu stellen.

Orientierend kann bei einer Thrombozytenzahl $<100.000/\mu\text{l}$ eine Transfusion erwogen werden [37].

Neben einer Thrombozytopenie erhöhen auch niedrige Fibrinogenkonzentrationen das Blutungsrisiko von ECMO-Patienten [44]. Unter ECMO sollte der Fibrinogenspiegel über 150 mg/dl liegen. Bei Abweichungen und insbesondere bei Blutungskomplikationen kann der Spiegel durch gefrorenes Frischplasma (FFP) erhöht werden [37, 45].

Durch die Antikoagulation mit UFH wird AT III kontinuierlich verbraucht. Bei Neugeborenen an der ECMO wird empfohlen, durch die Substitution von AT III einen Spiegel von $> 80 \text{ IE/mL}$ zu erhalten [45]. Stansfield et al. [46] konnten zeigen, dass die routinemäßige Gabe von AT III die Steuerbarkeit der Antikoagulation verbessert und thrombotische Komplikationen reduziert werden, ohne die Blutungsinzidenz zu erhöhen.

2.6 Kontraindikationen und Komplikationen

2.6.1 Kontraindikationen

Ebenso wie die Indikationen, variieren die Kontraindikationen eines ECMO-Einsatzes von Zentrum zu Zentrum. Eine Aufzählung von allgemein akzeptierten Kontraindikationen der ELSO für die Neonatologie ist in Tabelle 5 dargestellt.

Absolut	Relativ
Letale Chromosomendefekte (inklusive Trisomie 13, 18, aber nicht 21) und schwerwiegende Fehlbildungen	Unreife: $<34 \text{ SSW}$, Geburtsgewicht $< 2000 \text{ g}$
Gesicherter irreversibler Hirnschaden	$> 10 - 14$ Tage konventionelle Beatmung
unkontrollierbare Blutungen, sowie IVH III° oder höher	Irreversibler Organschaden (außer bei möglicher Organtransplantation)

Tabelle 5: ELSO Kontraindikationen für eine ECMO-Behandlung in der Neonatologie [19].

2.6.2 Komplikationen

Wie jeder komplexe intensivmedizinische Eingriff ist die ECMO-Behandlung mit Komplikationen behaftet. Diese Komplikationen können einerseits vom Patienten ausgehen, aber auch aufgrund technischer Komponenten des ECMO-Systems entstehen.

Eine häufige ECMO-Komplikation sind Blutungen in Folge der erforderlichen Vollheparinisierung [22]. Vor allem intrakranielle Blutungen stellen eine ernstzunehmende Komplikation dar. 93% aller Hirnblutungen werden in den ersten fünf Tagen der ECMO-Behandlung entdeckt. Deswegen sollten regelmäßige Sonographien des Schädels und neurologische Untersuchungen zur Kontrolle durchgeführt werden. Schwerwiegende Komplikationen wie diese können eine Indikation zur frühzeitigen Beendigung der ECMO-Therapie darstellen. Blutungen im Bereich der Kanüleneintrittsstellen, Krampfanfälle, Infektionen und Nierenversagen sind weitere Komplikationen der ECMO-Therapie [41].

Durch den Kontakt zwischen Patientenblut und Fremdmaterial kommt es fast bei jedem ECMO-Patienten zu thrombembolischen Komplikationen verschiedener Schweregrade [41]. Signifikante Thrombusformationen, die zu einem Austausch bestimmter ECMO-Komponenten und/oder zum kompletten Systemwechsel führen, betreffen ungefähr 20% aller ECMO-Patienten [37].

Hämolyse ist eine weitere ECMO-Komplikation und meist durch die Pumpensysteme induziert. Durch die negativen Drücke im pumpenzuführenden Teil des ECMO-Kreislaufes kommt es zur Bluttraumatisierung [47]. Aufgrund hoher Drehzahlen, niedriger Flussraten und hoher Flusswiderstände ist beim Neugeborenen im Vergleich zu adulten Patienten das Risiko einer Hämolyse erhöht [7]. Daher ist bei diesen Patienten eine regelmäßige Überwachung der Hämolyseparameter unter laufender ECMO besonders wichtig [48].

III. Fragestellung

Die extrakorporale Membranoxygenierung ist eine komplexe Behandlungsmethode. Neben dem großen Nutzen dieser Behandlung kann ihre Anwendung mit schwerwiegenden Komplikationen einhergehen, die zum Teil durch die technischen Komponenten des ECMO-Systems hervorgerufen werden. Weiterentwicklungen des Systems dienen unter anderem dem Ziel, die Komplikationsrate zu reduzieren. Gleichzeitig stehen technische Erneuerungen ständig auf dem Prüfstand. Die Reevaluation der Behandlungsmethode ist insbesondere in der Neonatologie aufgrund der hohen Anwendungszahl von äußerster Wichtigkeit.

Ein Ansatzpunkt zur Verbesserung des ECMO-Kreislaufs im Neugeborenen- und Kindesalter war die Einführung der Diagonalpumpentechnik. Eine dieser Pumpen ist die Medos Deltastream® DP3 Pumpe (Xenios AG), über die in experimentellen und klinischen Studien bisher positive Ergebnisse im Einsatz bei pulmonalen und kardialen Erkrankungen berichtet wurden [7-11, 49, 50]. In diesen Beobachtungen ist bisher jedoch nicht von den detaillierten zeitlichen Verläufen der verschiedenen hämostaseologischen und hämatologischen Parametern, die eine potentielle Blutschädigung unter ECMO-Therapie beim Neugeborenen anzeigen, berichtet worden.

Die vorliegende Arbeit liefert eine ausführliche Betrachtung zusätzlicher und möglicherweise Outcome-beeinflussender Faktoren in einem eng definierten Patientenkollektiv pulmonaler ECMO-Einsätze bei Neonaten, die bisher nicht beschrieben wurden.

Ziel der Arbeit ist eine detaillierte Beschreibung der klinischen Funktionalität einer weiterentwickelten Diagonalpumpengeneration und eine anschließende Diskussion der eigenen Ergebnisse mit bisher veröffentlichten Daten zum Einsatz der ECMO-Konsole im Kindesalter.

IV. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

Im Zeitraum von September 2011 bis Mai 2018 wurden insgesamt 17 Patienten aufgrund eines postnatalen Lungenversagens konsekutiv mit venoarterieller extrakorporaler Membranoxygenierung (VA-ECMO) auf der Station I10b im Perinatalzentrum München-Großhadern des Klinikums der Universität München behandelt. Bei jedem Patienten wurde die Medos Deltastream® DP3 Pumpe eingesetzt. Alle 17 Patienten wurden zentral über die Vena jugularis interna bzw. die Arteria carotis interna kanüliert.

Dort wurden folgende Kriterien zur ECMO-Indikationsstellung berücksichtigt:

- Oxygenation Index (OI), $(FiO_2 \cdot MAD \cdot \frac{100}{PaO_2})$
 - $OI \geq 60$ unter HFOV innerhalb einer Stunde
 - $OI \geq 40$ bei zwei aufeinander folgenden arteriellen Blutgasanalysen (BGA) innerhalb einer Stunde
 - $OI \geq 40$ in einer arteriellen BGA und kardiovaskuläre Instabilität
 - $OI \geq 25$ Indikation zur ECMO Anfrage aus auswärtigen Kliniken inkl. Verlegung
- $PaO_2 \leq 50$ mmHg für mehr als zwei Stunden
- Lebensbedrohliche, therapieresistente „airleaks“
- Akute kardiorespiratorische Dekompensation

Folgende Kriterien werden aktuell im Perinatalzentrum der LMU Klinikum München im Hinblick auf den Verzicht einer ECMO-Therapie berücksichtigt:

- Unreife, d.h. Gewicht < 2000 g und/oder Gestationsalter < 34. SSW
- Nicht korrigierbare Herzfehler und andere letale Fehlbildungen
- Kontinuierliche kardiopulmonale Reanimation > eine Stunde
- Schwere Gerinnungsstörung und unkontrollierbare Blutung
- Hirnblutung > II° oder Hinweis auf irreversible Hirnschädigung
- Irreversible Lungenschädigung mit Beatmungszeit > 7-10 Tag

Patienten mit Herzfehlern oder anderen primär kardiologischen ECMO-Indikationen werden am LMU Klinikum München von den Kollegen der kinder-kardiologischen Intensivstation betreut.

2. Datenerhebung

Die archivierten Patientenakten wurden als Informationsquelle des stationären Verlaufs aller Patienten herangezogen. Zusätzlich wurden die Arztbriefe aller Patienten genutzt, um Details zu Diagnosen, Untersuchungsergebnissen, ECMO-Komplikationen und Todesursachen zu eruieren. Mit dem klinikinternen Informationssystem konnten alle relevanten Laborparameter gesammelt werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden alle Daten vollständig anonymisiert, so dass ein Rückschluss auf personenbezogene Daten nicht möglich ist. Die Bewilligung der Datenerhebung erfolgte im Rahmen des Ethikantrags „Klinische Behandlungsergebnisse von Kindern mit schwerer akuter pulmonaler Insuffizienz in der Neonatalperiode“, UE Nr. 005-14 der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München.

2.1 Demografische Daten

Folgende Basisdaten wurden bei allen Patienten der Kohorte erhoben: Geburtsdatum, Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Länge, Kopfumfang, Nabelarterien-pH (NA-pH), Base Exzess (BE), APGAR (bei eins, fünf und zehn Minuten), Beatmungsform, Beatmungsdauer, Ergebnisse der Schädel Sonographie, OI (prä- und post-ECMO) und Hauptdiagnose.

2.2 Laborparameter

Außerdem wurden Verlaufsdaten der relevanten Laborparameter in die Datenbank übernommen. Dazu gehörten Laktat (niedrigster Wert prä-ECMO, niedrigster Wert innerhalb 24 h nach ECMO-Einbau, niedrigster Wert vor ECMO-Ausbau und höchster Wert innerhalb 48 h nach ECMO-Ausbau) und freies Hämoglobin (fHb) (höchster Wert am ersten, zweiten, dritten und vierten Tag der ECMO-Behandlung). Es wurde für Hämoglobin (Hb), Thrombozytenzahl, Gesamteiweiß, und Fibrinogen der prä-ECMO Wert, der niedrigste Wert am ersten, zweiten, dritten und vierten Tag der ECMO-Behandlung, der niedrigste Wert vor ECMO-Ausbau und der post-ECMO Wert dokumentiert. Für D-Dimere, AT III, Laktatdehydrogenase (LDH), Interleukin-6 und Kreatinin wurde der prä-ECMO Wert, der höchste Wert am ersten, zweiten, dritten und vierten Tag der ECMO-Behandlung, der höchste Wert vor ECMO-Ausbau und der post-ECMO Wert erfasst.

Anhand der Stadien-Definitionen der Kidney Disease: Improving Global Outcomes Organisation wurde jeder Patient hinsichtlich seines Stadiums der akuten Nierenschädigung evaluiert [51] :

- Stage 0 (Keine akute Nierenschädigung)
- Stage 1 (Kreatinin Anstieg $\geq 0,3$ mg/dl oder 1,5-1,9 mal des Ausgangswertes)
- Stage 2 (Kreatinin Anstieg 2,0-2,9 mal des Ausgangswertes)
- Stage 3 (Kreatinin Anstieg 3,0 mal des Ausgangswertes, ein Kreatinin Wert von $\geq 4,0$ mg/dl, oder ein Bedarf an Nierenersatztherapie)

2.3 Heparinisierung

In Bezug auf die therapeutische Antikoagulation wurden die jeweilige Heparindosis (IE/kg/h) und die gemessenen Werte für ACT und PTT als Parameter in die Datenbank aufgenommen.

2.4 Substitution von Blutprodukten

Der Bedarf an EKs wurde für alle Patienten erfasst. Der Gesamtverbrauch (mL), der Verbrauch in mL/kgKG und der Verbrauch in mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d) waren hierbei von Bedeutung. Des Weiteren wurde für jeden Patienten der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten (TK) dokumentiert. Dazu gehören das Datum und die Zeit der ersten TK-Gabe, die Dauer der ECMO bis zur ersten TK-Gabe (h), der Gesamtverbrauch (mL), der Verbrauch in mL/kgKG und der Verbrauch in mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d). Entsprechend wurde der Verbrauch an FFP und AT III erfasst.

Ob die Patienten Humanalbumin oder Immunglobulin-G bekommen haben, wurde als weiterer Parameter mit ja oder nein vermerkt. Auch die Gabe an Fibrinogen als Gesamtverbrauch (mg), Verbrauch am ersten, zweiten, dritten und vierten Tag der ECMO-Behandlung (mg) und Verbrauch am Ende der ECMO-Behandlung (mg) wurde als Parameter erfasst.

2.5 ECMO-Konsolen-Daten

Alle 17 Patienten erhielten eine venoarterielle ECMO-Behandlung. Der Beginn (Datum und Uhrzeit) und das Ende (Datum und Uhrzeit) der ECMO-Behandlung, die ECMO-Dauer in Stunden und Tagen und der Lebenstag des Patienten bei ECMO-Beginn wurden vermerkt.

ECMO-spezifische Daten, die erfasst wurden, sind unter anderem Flussrate (Mittelwert, Standardabweichung (SD) und Mittelwert/kgKG), Drehzahl (Mittelwert, SD und Mittelwert/kgKG) und venöser Eingangsdruck (Mittelwert und SD).

Das Outcome, beziehungsweise das Überleben der Patienten, wurde in Überleben der ECMO-Behandlung und Überleben nach ECMO-Behandlung unterteilt.

3. Medos Deltastream® DP3

Die Patienten dieser Studie wurden alle mit der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 (Xenios AG, Heilbronn, Deutschland) behandelt. Die Medos Deltastream® DP3 wird von einer Rotationspumpe mit einem Laufrad angetrieben, deren Impellerflügel diagonal angeordnet sind. Sie verfügt aufgrund dieser Bauweise über eine hohe hydraulische Leistung mit einer Pumpleistung von bis zu 8 l/min und ist sowohl für Neonaten (minimale Flußrate 0,5l/min), als auch Kinder und Erwachsene einsetzbar (Tabelle 6) [7]. Sie zeichnet sich außerdem durch ihr geringes Füllungsvolumen (16 mL) aus [8, 52].

Medos Deltastream® DP3 Pumpe						
Fluss	Drehzahl	Druck-differenz	Füll-volumen	Länge/Durchmesser	Gewicht	Pulsatilität
0-8 l/min	5-10 kU/min	0-600 mmHg	16 mL	77 mm/50 mm	38 g	40-90 bpm

Tabelle 6: Technische Daten der Medos Deltastream® DP3 [7].

Im Vergleich zu ihrem Vorgängermodell ist die DP3 für eine Laufzeit von sieben Tagen zugelassen. Die längere, verschleißarme Laufzeit wurde durch den Einbau der Kupplungsmagnete in den Rotor, sowie die Ein-Punkt-Lagerung des Rotors ermöglicht. Die Ein-Punkt-Lagerung ersetzt die vorherig vorhandene Rotorwelle und Wellendichtung. Ziel ist dabei eine verbesserte und blutschonendere Strömungsführung [53]. Die Vorlast-Kontrolle verhindert ein Ansaugen der Kanüle und der Null-Fluss-Modus der Konsole erlaubt ein sofortiges Anhalten der Pumpe ohne die Gefahr eines Blut-Rückflusses [8, 33]. Bei der DP3 wurde ausschließlich Material ohne Diethylhexylphthalat (DEHP) verwendet [53]. Die Funktion, ein pulsatile Flussmuster zu erzeugen [53], kam bei den Patienten der vorliegenden Studie nicht zur Anwendung und wird daher nicht weiter erläutert.

4. Studiendesign und Statistik

4.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Datenanalyse. Erfasst und untersucht wurden die Daten von 17 Patienten, die seit September 2011 im Perinatalzentrum München-Großhadern des Klinikums der Universität München mit einer venoarteriellen extrakorporalen Membranoxygenierung aufgrund eines postnatalen Lungenversagens mit der Medos Deltastream® DP3 (Xenios AG) behandelt wurden.

Diese retrospektive Studie wurde von der für die Medizinische Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München zuständigen Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum Nr. 005-14).

4.2 Statistische Methoden

Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Software Programm Statistical Package for Social Science (SPSS, Version 24, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) durchgeführt.

Alle Variablen wurden anhand des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung überprüft.

Kontinuierliche, metrische Variablen, die einer Normalverteilung entsprachen, wurden als Mittelwert \pm SD angegeben. Der Median (25. Perzentile–75. Perzentile) wurde für nicht normalverteilte Variablen angegeben. Kategoriale Variablen wurden in Prozent beschrieben.

Zur Untersuchung des Unterschieds der zentralen Tendenz zweier abhängiger Stichproben wurde der nicht-parametrische Wilcoxon-Test verwendet. Da die abhängigen Stichproben (in diesem Fall Messwiederholungen) größtenteils nicht-normalverteilt waren, wurde bei allen Parametern eine fehlende Normalverteilung angenommen, um eine Einheitlichkeit und verbesserte Vergleichbarkeit herzustellen (Thrombozytenzahl, Fibrinogen, Gesamteiweiß und die Heparindosierung zeigten ursprünglich eine Normalverteilung).

Der Vergleich der verschiedenen Parameter in der Gruppe der überlebenden versus den verstorbenen Patienten erfolgte mittels des t-Tests bzw. Mann-Whitney U-Tests für unabhängige Stichproben.

Ein weiterer Aspekt der statistischen Auswertung war die Untersuchung der Werte auf Zusammenhänge. Die Korrelation nach Bravais-Pearson (r) gibt den Zusammenhang von zwei Variablen an. Hatten die zu untersuchenden Variablen nicht die Voraussetzungen für die

Korrelation nach Bravais-Pearson erfüllt, wurde die Rangkorrelationsanalyse nach Spearman verwendet. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

V. Ergebnisse

1. Patientenkollektiv

In die hier vorgelegten Untersuchungen gingen insgesamt 17 mit ECMO behandelte Kinder ein (neun Mädchen (53%) und acht Jungen (47%)). Die zugrundeliegende Erkrankung war bei sieben Patienten ein MAS (41%). Bei sechs Patienten lag eine CDH (35%) vor und bei vier Patienten wurde die ECMO-Indikation im Rahmen eines ARDS mit therapierefraktärer PPHN (24%) gestellt. Die Ursache der schweren PPHN war in jeweils einem Fall eine perinatale Asphyxie, eine Sepsis, eine ACD und postoperativ bei Z.n. Darmperforation bei Mekoniumileus.

Die Patienten hatten im Median ein Gestationsalter von 40 3/7 (37 5/7 – 41 1/7). Das durchschnittliche Geburtsgewicht betrug 3347±574g, die durchschnittliche Länge 51±2,8cm und der durchschnittliche Kopfumfang 35±1,4cm.

Der mittlere NA-pH betrug 7,20±0,16 und der durchschnittliche BE des Nabelschnurblutes lag bei 6,8±7,7.

Im Median lag der APGAR nach einer Minute bei 4 (2–7), nach fünf Minuten bei 4 (1–8) und nach zehn Minuten bei 7 (5,5–8,5).

Die mediane Beatmungsdauer betrug 11,5 (6,0-16,5) Tage (n=16). Ein Patient wurde in dieser Statistik nicht berücksichtigt, da er mit Beatmung nach Hause entlassen wurde und aktuell weiterhin mittels Heimbeatmung versorgt wird. Prä-ECMO wurden sechs (35%) Patienten mit HFOV, neun (53%) Patienten konventionell und zwei (12%) Patienten mit beiden Methoden beatmet. Während der ECMO Zirkulation erhielten drei (18%) Patienten eine HFOV Beatmung. Sieben (41%) Kinder erhielten eine konventionelle Beatmung und sieben weitere (41%) wurden mit beiden Methoden beatmet. Post-ECMO wurden vier (24%) Patienten mit HFOV, sechs (35%) konventionell und sieben (41%) mit beiden Methoden beatmet.

Prä-ECMO lag der mittlere OI bei 46 ± 16 und post-ECMO bei 12 ± 8. Es besteht nur für den OI post-ECMO ein signifikanter Unterschied der zentralen Tendenz zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten (p=0,018). Bei den überlebenden Patienten betrug der mittlere OI post-ECMO 10 ± 6 und bei den verstorbenen 24 ± 13. Für drei der verstorbenen Patienten wurde kein OI post-ECMO dokumentiert, da diese Patienten unter ECMO verstarben.

Die demografischen Daten, sowie der OI (prä-ECMO), ECMO-Dauer und das Überleben der Patienten sind in Tabelle 7 aufgeführt.

	m/w	Diagnose	Gestationsalter (SSW)	Geburtsgewicht (g)	APGAR (1,5,10 min)	NA-pH	OI (prä-ECMO)	ECMO-Dauer (Tage)	Überleben
1	m	MAS	41+1	3760	2,4,6	7,09	56	4,6	ja
2	m	MAS	41+1	4380	2,0,4	6,98	38	7,3	ja
3	m	CDH	40+6	3820	7,1,5	-	38	5,1	ja
4	w	MAS	41+0	2750	1,4,7	7,10	76	4,0	ja
5	w	MI	34+1	2850	7,8,8	-	33	3,6	ja
6	w	CDH	37+5	2700	2,4,8	7,24	50	4,7	nein
7	m	CDH	37+3	3340	3,4,6	7,30	42	3,7	ja
8	w	ACD	39+4	3220	10,10,10	7,37	42	2,0	nein
9	w	MAS	42+0	3850	3,5,6	7,06	38	3,9	ja
10	m	MAS	40+4	3300	9,1,8	7,26	48	4,5	ja
11	m	CDH	37+0	2650	4,8,9	7,39	37	4,6	ja
12	m	MAS	41+3	3500	1,2,3	7,06	65	4,1	nein
13	w	CDH	38+5	2660	6,8,9	7,30	37	0,9	nein
14	w	Asphyxie	41+1	3500	4,5,7	7,47	79	1,8	nein
15	w	MAS	40+3	3370	1,1,1	6,92	50	4,6	ja
16	w	CDH	37+4	2800	9,0,7	7,20	13	4,0	ja
17	m	Sepsis	39+6	4450	7,8,9	7,25	46	2,8	ja

Tabelle 7: Demografische Daten, Oxygenation Index (OI), ECMO-Dauer und Überleben der behandelten Patienten. (ACD = alveolokapilläre Dysplasie, CDH = kongenitale Zwerchfellhernie, MAS = Mekoniumaspirationssyndrom und MI = Mekoniumileus).

2. Outcome und Komplikationen

Von den 17 untersuchten Neugeborenen konnten 14 Patienten (82,3%) erfolgreich von der ECMO entwöhnt werden. Eine erfolgreiche Entwöhnung wurde durch 48 Stunden Überleben ohne ECMO definiert. 12 Patienten (70,6%) haben bis zur Verlegung oder Entlassung nach Hause überlebt. Die höchste Überlebensrate wurde bei Kindern mit MAS (85,7%, n=6/7) beobachtet, gefolgt von Kindern mit CDH (66,6%, n=4/6) und zuletzt ARDS mit schwerer PPHN (50,0%, n=2/4). Die Todesursachen sind in Tabelle 8 dargestellt.

Todesursache	am ECMO-Kreislauf	nach Entwöhnung
Alveolokapilläre Dysplasie	-	1
HIE	1	-
Sepsis	-	1
Höhergradige Hirnblutung	2	-

Tabelle 8: Todesursachen nach Todeszeitpunkt (HIE = hypoxisch ischämische Enzephalopathie)

Bei einem der erfolgreich entwöhnten, aber im post-ECMO-Verlauf verstorbenen Patienten, wurde erst post mortem eine ACD diagnostiziert. Aufgrund des obligat letalen Verlaufs dieser Erkrankung wurde dieses Neugeborene nicht mit in die Überlebensstatistik eingeschlossen. Damit ergibt sich eine korrigierte Überlebensrate von 75,0% bzw. 66,6% bei Neugeborenen mit PPHN/ARDS.

Ein anderer Patient (Hauptdiagnose CDH) verstarb im weiteren Verlauf auf der Station nach erfolgreicher Entwöhnung von der ECMO. Vier Tage nach Explantation der Kanülen zeigte sich eine fulminante Sepsis, die letztendlich vor dem Hintergrund der Grunderkrankung zu einer Therapiezieländerung zu einer palliativen Betreuung des Kindes führte.

Die drei Patienten, die nicht erfolgreich entwöhnt werden konnten, präsentierten sich im Verlauf der ECMO alle mit einer auffälligen Schädelsonographie. Zwei der Patienten entwickelten nach ECMO-Beginn eine schwere höhergradige Hirnblutung mit Parenchymbeteiligung. Eines der beiden Neugeborenen zeigte zusätzlich eine beginnende periventrikuläre Leukomalazie sowie eine intrathorakale Blutung. Der dritte Patient verstarb an einem schweren Hirnödem mit oberer und unterer Hirnstammeinklemmung als Folge einer perinatalen Asphyxie und schweren hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie (HIE). Im gesamten Patientenkollektiv kam es zu keinen gravierenden technischen oder mechanischen Komplikationen, die dem ECMO-System zuzurechnen waren. Bei neun Patienten (53%) verlief die ECMO-Behandlung komplett komplikationslos.

In Tabelle 9 sind die Komplikationen der ECMO-Patienten in der Übersicht aufgeführt:

Komplikation	Gesamt (n=17)	Verstorbene Patienten	Überlebende Patienten
Keine	9 (52,9%)	1	8
DIC	4 (24%)	2	2
Hirnblutung	2 (12%)	2	-
Intrathorakale Blutung	1 (6%)	1	-
Blutung an der Kanülierungsstelle	1 (6%)	-	1
Harnblasen- tamponade	1 (6%)	-	1
Thromboembolie	1 (6%)	-	1

Tabelle 9: Komplikationen der ECMO-Patienten; mehrere Komplikationen pro Patient möglich. (DIC = disseminierte intravasale Koagulopathie)

Vier Patienten entwickelten im Verlauf der ECMO-Behandlung eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC). Bei einem Patienten konnte durch einen Systemwechsel die Gerinnungssituation bis zur Beendigung der extrakorporalen Unterstützung stabilisiert werden. Bei zwei weiteren Patienten wurde mit zunehmender DIC unter laufender ECMO die Indikation zur Explantation gestellt und die Ursache der DIC damit erfolgreich behandelt. Bei einem der beiden Patienten lagen zum Zeitpunkt der Explantation Thromben im venösen Teil des Schlauchsystems und ein Thrombus an der arteriellen Kanüle vor. Beim vierten Patienten war bereits bei Auftreten der DIC aufgrund des schweren Hirnödems eine palliative Behandlung begonnen worden (s.o.).

Zwei Patienten präsentierten sich mit nicht-Hb-wirksamen Blutungen. Ein Patient entwickelte eine Schleimhautblutung im Urogenitaltrakt mit darauffolgender Harnblasentamponade. Das zweite Neugeborene zeigte lokale kleinere Blutungen an den Eintrittsstellen der Kanülen.

3. ECMO-Konsolen-Daten

Die durchschnittliche ECMO-Dauer der Patienten betrug $93,6 \pm 34,6$ h ($3,9 \pm 1,4$ d). Die ECMO Dauer der überlebenden Kinder lag signifikant höher als die der verstorbenen Patienten ($105,2 \pm 26,3$ h versus $65,8 \pm 38,5$ h; $p=0,027$). Im Median wurde die ECMO am 2. (1-2) Lebenstag begonnen. Bei allen Patienten wurde für die venöse Kanülierung eine 10F Kanüle und arteriell eine 8F Kanüle benutzt.

Eine Übersicht der ECMO-Kreislauf Parameter ist in Tabelle 10 dargestellt. Betrachtet man die Ergebnisse im Hinblick auf überlebende gegenüber verstorbenen Patienten, so konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den ECMO-Parametern gefunden werden.

	Flussrate (mL/min)	Flussrate (mL/min/ kgKG)	Drehzahl (/min)	Venöser Eingangsdruck (cmH ₂ O)
Mittelwert ± SD	292 ± 47 n=17	88 ± 9 n=17	5084 ± 809 n=17	-24 ± 17 n=17
Überlebende vs. Verstorbene Patienten	p=0,981	p=0,102	p=0,206	p=0,319

Tabelle 10: Mittelwert ± SD des gesamtem Patientenkollektiv und p-Wert der zentralen Tendenz zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten für die Flussrate (mL/min und mL/min/kgKG), die Drehzahl (/min) und den venösen Eingangsdruck (cmH₂O).

4. Laborparameter

4.1 Hämolysparameter

Die deskriptive Statistik für Hb, LDH und fHb ist in Tabelle 11 zusammengefasst.

	prä- ECMO	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	vor Ausbau	post- ECMO
Hb	15,2 (14,6-16,5)	14,5 (12,5-15,7)	14,1 (13,2-14,9)	13,5 (12,9-14,1)	13,0 (11,8-13,6)	12,8 (12,1-13,7)	13,0 (11,7-14,7)
LDH	787 (508-1151)	741 (476-1257)	839 (447-1080)	694 (480-1031)	654 (437-910)	667 (559-843)	554 (435-601)
fHb	–	16,2 (8,8-27,6)	14,1 (8,6-22,6)	6,4 (3,3-17,0)	7,4 (4,2-29,7)	9,7 (4,7-29,6)	–

Tabelle 11: Hämolysparameter im Verlauf (Hb (g/dl), LDH (U/l) und freies Hb (fHb; mg/dl)).

Einige Blutwerte fehlen aufgrund kürzerer ECMO-Dauer bzw. vorzeitigem Abbruch der ECMO-Behandlung. In Abbildung 8 sind die Hb-Werte im Verlauf graphisch abgebildet.

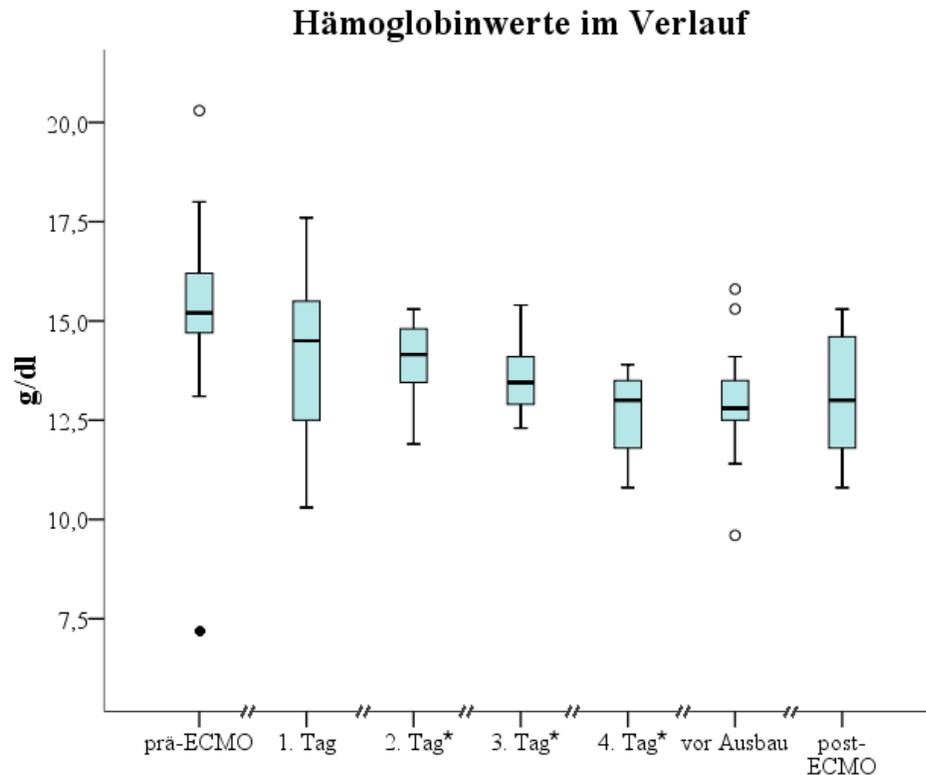


Abbildung 8: Hämoglobinwerte (g/dl) im Verlauf, * = $p < 0,05$.

Nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation kam es im Mittel am zweiten Tag zu einem signifikanten Abfall der Hb-Werte ($p=0,024$). In Relation zum vorherigen Tag zeigte sich auch am dritten ($p=0,049$) und vierten Tag ($p=0,004$) ein signifikanter Abfall im Vergleich zu den Ausgangswerten. Im weiteren Verlauf blieben die Werte stabil. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert des Hbs während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p=0,368$). Außerdem ließ sich kein Zusammenhang zwischen Hb und dem absoluten Verbrauch von EKs ($p=0,313$) bzw. dem gewichtsadaptierten EK-Verbrauch mL/kgKG ($p=0,291$) nachweisen.

Abbildung 9 zeigt den Verlauf der LDH über den Beobachtungszeitraum:

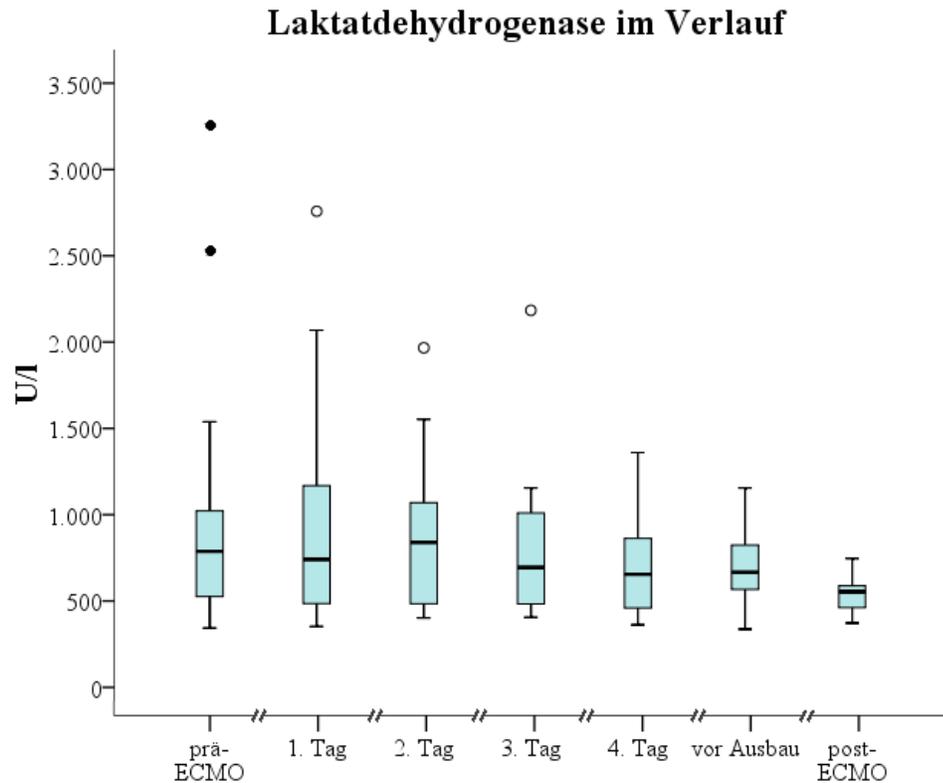


Abbildung 9: Laktatdehydrogenase (U/l) im Verlauf.

Im Mittel konnte im Verlauf der Behandlung an der Diagonalpumpe der DP3 im ECMO-Kreislauf keine signifikanten Änderungen der LDH beobachtet werden. Die größte Variabilität wurde am ersten Tag nach Anschluss der ECMO beobachtet. Im weiteren Verlauf blieben die Werte stabil und innerhalb des Normbereiches (<780 U/l). Post-ECMO zeigte sich ein signifikanter Abfall im Vergleich zu dem letzten gemessenen Wert vor Ausbau ($p=0,016$), sowie im Vergleich zu den prä-ECMO Werten ($p=0,015$). Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem LDH-Mittelwert während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p=0,136$).

In Abbildung 10 sind die Werte des fHbs im Verlauf nach ECMO-Beginn dargestellt.

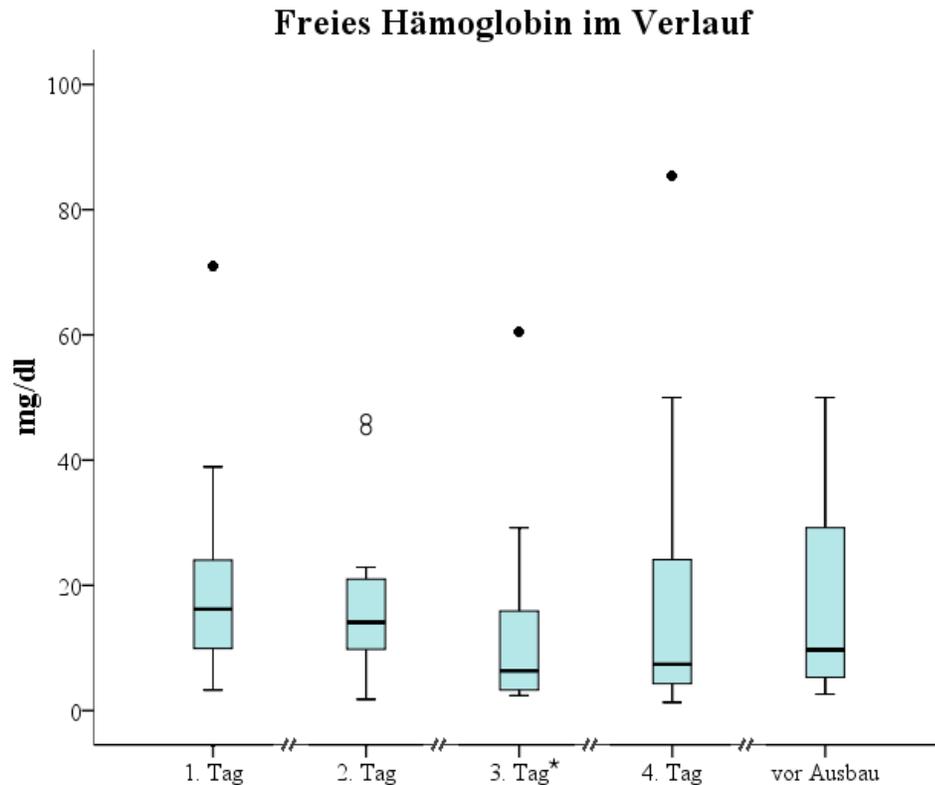


Abbildung 10: Freies Hämoglobin (mg/dl) im Verlauf, * = $p < 0,05$.

Bereits am ersten Tag nach ECMO-Beginn lagen die Werte für fHb bei 16,2 (8,8–27,6) mg/dl (Normwert: < 10 mg/dl). Diese fielen im Vergleich zum Ausgangswert des ersten Tages bis zum dritten Tag nach Einbau signifikant ab ($p=0,005$). Am Ende der ECMO-Behandlung lag der Wert im Median bei 9,7 (4,65–29,55) mg/dl. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert des fHbs während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p=0,933$).

Betrachtet man die Ergebnisse im Hinblick auf überlebende gegenüber verstorbenen Patienten, so konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Hämolyseparametern gefunden werden.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen fHb und den ECMO-Parametern. Demgegenüber bestand eine signifikante Korrelation zwischen LDH und Flussrate (mL/min) und Drehzahl (Abbildung 11) sowie venösem Eingangsdruck (Abbildung 12).

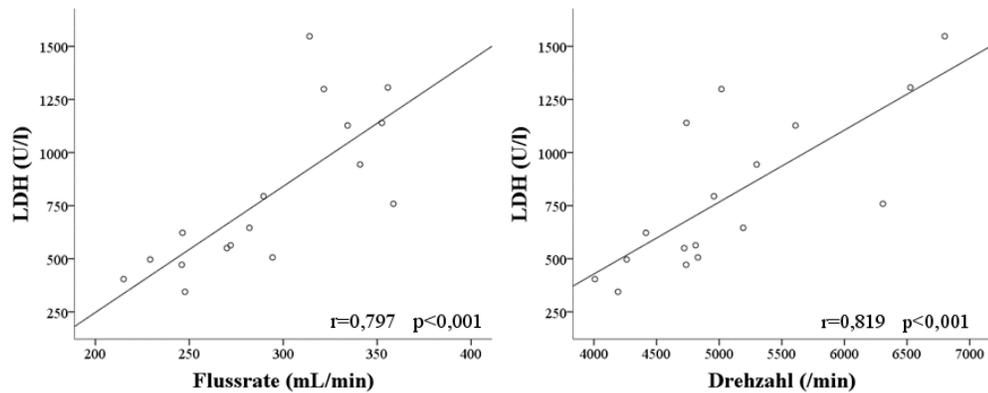


Abbildung 11: Darstellung der positiven Korrelation zwischen LDH (U/l) und der Flussrate (mL/min, links) und LDH (U/l) und der Drehzahl (/min, rechts).

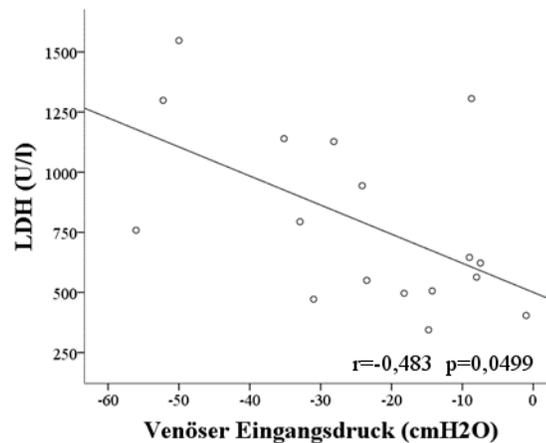


Abbildung 12: Darstellung der negativen Korrelation zwischen LDH (U/l) und venösem Eingangsdruck (cmH₂O).

4.2 Heparinisierung und Gerinnungsparameter

4.2.1 Heparinisierung

Die mediane Heparindosis im Patientenkollektiv betrug 15 (10-25) IE/kg/h mit einem Minimum von 10 IE/kg/h und einem Maximum von 50 IE/kg/h. Im Median lag die ACT bei 218 (210-231) Sekunden mit einem Minimum von 196 Sekunden und einem Maximum von 245 Sekunden. Im Median lag die PTT bei 81 (69-101) Sekunden mit einem Minimum von 48 Sekunden und einem Maximum von 157 Sekunden.

Es bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen der medianen Heparindosis und der PTT ($r=0,614$, $p=0,009$). Zusätzlich wurde beobachtet, dass insbesondere bei Dosen zwischen 10 und 20 IE/kg/h eine hohe Variabilität in Bezug auf den Therapieeffekt bestand.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der ACT, PTT und der Heparindosis der überlebenden und denen der verstorbenen Patienten.

4.2.2 Gerinnungsparameter

Die deskriptive Statistik für Thrombozytenzahl, D-Dimere, AT III und Fibrinogen ist in Tabelle 12 dargestellt. Fehlende Messwerte erklären sich durch kürzere ECMO-Dauer, sowie vorzeitigem Abbruch der ECMO-Behandlung.

	prä-ECMO	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	vor Ausbau	post-ECMO
TZ	200 (136-233)	78 (54-102)	71 (63-85)	66 (49-76)	51 (40-70)	71 (57-97)	114 (101-161)
DD	2,5 (1,3-4,8)	5,3 (2,7-13,7)	8,1 (5,6-21,4)	14,5 (7,6-35,0)	34,5 (14,3-35,3)	34,5 (21,4-35,3)	17,4 (4,4-34,2)
AT III	57,0 (42,5-60,5)	60,0 (48-71,5)	58,0 (46,0-72,5)	60,5 (51,0-76,0)	68,5 (47,0-81,5)	67,0 (59,0-74,5)	70,0 (62,0-76,0)
Fib	251 (161-367)	226 (116-276)	239 (204-285)	231 (194-347)	221 (110-296)	189 (68-225)	220 (191-267)

Tabelle 12: Thrombozytenzahl (TZ, G/l), D-Dimere (DD, µg/ml), AT III (%) und Fibrinogen (Fib, mg/dl) im Verlauf.

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Anschluss der ECMO zeigte sich ein signifikanter Abfall der Thrombozytenzahl (200 versus 78 G/l, $p < 0,001$). Am dritten und vierten ECMO Tag fielen die Thrombozytenzahlen weiterhin signifikant ($p = 0,031$; $p = 0,012$) ab. Post-ECMO normalisierte sich die Thrombozytenzahl der Patienten rasch ($p = 0,001$).

Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert der Thrombozytenzahl während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p = 0,474$).

Betrachtet man die D-Dimere, zeigte sich nach Anschluss der ECMO ein rascher, signifikanter Anstieg der Werte innerhalb der ersten 24 Stunden (von 2,5 auf 5,2 µg/ml, $p = 0,034$). In Relation zum zweiten Tag zeigte sich am dritten Tag ein erneuter signifikanter Anstieg ($p < 0,001$), und in Relation zum dritten Tag gab es vor ECMO-Ausbau einen weiteren signifikanten Anstieg ($p = 0,008$). Im Trend stiegen die D-Dimere bei allen Patienten von Tag zu Tag an, und sanken erst nach Ausbau der ECMO wieder ab (Tabelle 12). Nach einer Laufzeit von 96h lagen die D-Dimere regelhaft über der oberen Nachweisgrenze (34,5 µg/ml). Nach Beendigung des extrakorporalen

Kreislaufs fielen die Werte signifikant ab (von 34,5 auf 17,4 $\mu\text{g/ml}$, $p=0,002$). Es bestand jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert der D-Dimere während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p=0,914$).

In Abbildung 13 sind die AT III Werte im Verlauf graphisch abgebildet.

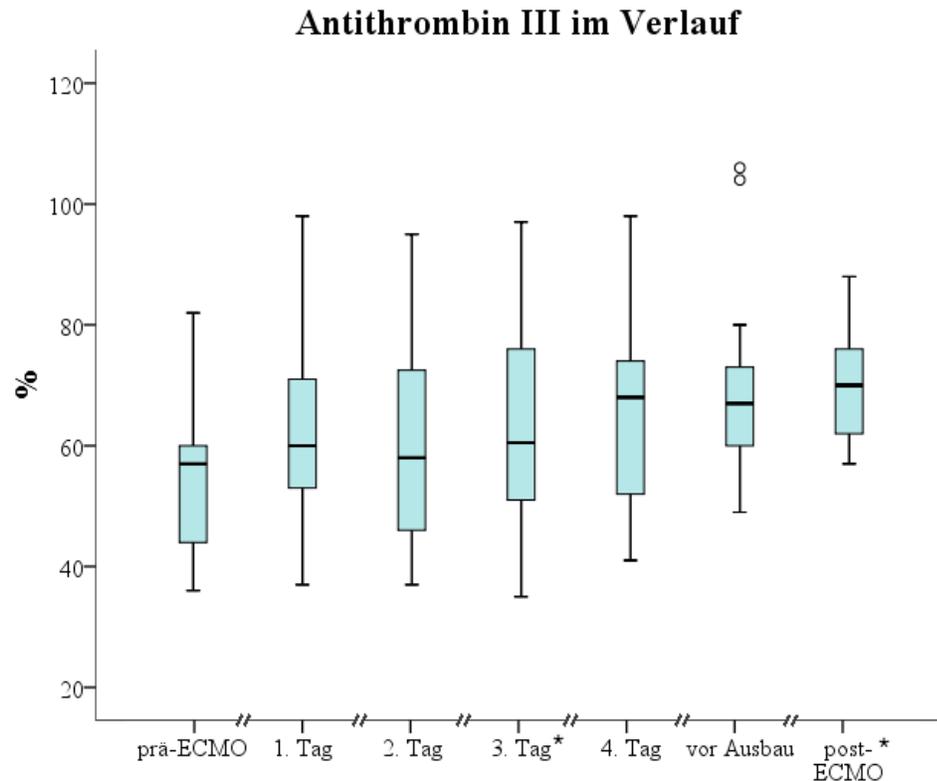


Abbildung 13: AT III (%) im Verlauf, * = $p<0,05$.

Für den Verlauf der AT III Spiegel bestand nach Anschluss der ECMO keine signifikanten Veränderungen. Erst am dritten Tag zeigte sich ein signifikanter Anstieg in Relation zum zweiten Tag ($p=0,023$). Im Vergleich zum dritten Tag zeigt sich ein weiterer signifikanter Anstieg post-ECMO ($p=0,021$). Dieser Anstieg ist durch die Substitution von AT III unter Heparinisierung zu erklären. Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert des AT IIIs während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p=0,549$). Allerdings korreliert der AT III Wert positiv mit der Transfusionsmenge ($r=0,857$, $p=0,007$).

In Abbildung 14 sind die Fibrinogenwerte im Verlauf dargestellt.

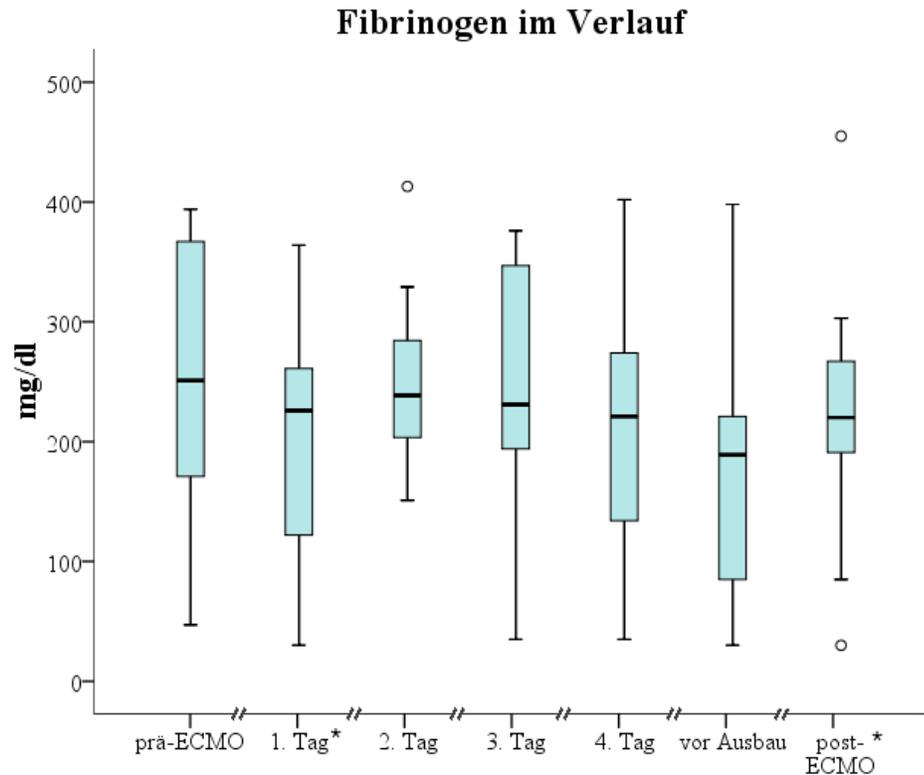


Abbildung 14: Fibrinogen (mg/dl) im Verlauf, * = $p < 0,05$.

Nach Anschluss der ECMO zeigte sich ein signifikanter Abfall des Fibrinogens innerhalb der ersten 24 Stunden ($p=0,044$). Erst nach Ausbau des ECMO Kreislauf's zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Werte ($p=0,006$).

Betrachtet man die Ergebnisse der Gerinnungsparameter bezüglich überlebender gegenüber verstorbenen Patienten, ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Lediglich prä-ECMO zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Fibrinogenwerten der überlebenden und denen der verstorbenen Patienten (Überlebende 267 (245-374) mg/dl vs. Verstorbene 122 (81-259) mg/dl), $p=0,027$).

4.3 Laktat

In Tabelle 13 ist die deskriptive Statistik für Laktat dargestellt. Der post-ECMO-Laktatwert ist für drei Patienten nicht dokumentiert, da die ECMO-Therapie abgebrochen und eine palliative Behandlung fortgesetzt wurde.

prä-ECMO	1. Tag	vor Ausbau	post-ECMO
4,15 (2,85–7,27)	1,50 (1,17–1,94)	1,30 (1,02–1,50)	1,20 (1,04–1,66)

Tabelle 13: Laktatwerte (mmol/l) im Verlauf.

Wie zu erwarten, führte der Anschluss der ECMO zu einem signifikanten Abfall der Laktatwerte innerhalb der ersten 24 Stunden ($p < 0,001$). Anschließend blieben die Werte größtenteils im Normalbereich. Betrachtet man die Ergebnisse von überlebenden gegenüber verstorbenen Patienten, bestand kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.4 Interleukin-6

In Tabelle 14 ist die deskriptive Statistik für Interleukin-6 dargestellt. Einige Werte fehlen, da es zu diesen Zeitpunkten keine klinische Indikation zur Bestimmung des Wertes gab.

prä-ECMO	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	vor Ausbau	post-ECMO
362 (54-615)	111 (56-451)	46 (23-96)	77 (35-15)	64 (14-158)	59 (16-123)	42 (24-87)

Tabelle 14: Interleukin-6 (pg/ml) im Verlauf.

Am zweiten Tag der ECMO zeigte sich ein hoch signifikanter Abfall der Interleukin-6 Werte im Vergleich zum ersten Tag ($p < 0,001$). Danach blieben die Werte stabil. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert von Interleukin-6 während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p = 0,740$).

Betrachtet man die Ergebnisse von überlebenden gegenüber verstorbenen Patienten, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.5 Gesamteiweiß

In Tabelle 15 ist der Verlauf des Gesamteiweißes dargestellt, soweit Werte zu den einzelnen Zeitpunkten erhoben wurden.

prä-ECMO	1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	vor Ausbau	post-ECMO
4,6 (4,0-5,2)	3,8 (3,3-4,4)	4,0 (3,7-4,4)	4,2 (3,8-4,7)	4,4 (4,2-4,7)	4,4 (4,1-4,8)	4,8 (4,4-4,9)

Tabelle 15: Gesamteiweiß (g/dl) im Verlauf.

Nach Anschluss der ECMO zeigt sich im Blut ein signifikanter Abfall des Gesamteiweißes innerhalb der ersten 24 Stunden ($p=0,021$). Erst am dritten Tag kam es im Vergleich zum ersten Tag wieder zur Normalisierung der Werte (von 3,8 auf 4,2 g/dl, $p=0,019$). Post-ECMO gab es im Vergleich zum dritten Tag einen weiteren signifikanten Anstieg ($p=0,021$). Es besteht keine signifikante Korrelation zwischen der ECMO-Dauer (h) und dem Mittelwert des Gesamteiweißes während der gesamten ECMO-Laufzeit ($p=0,436$). Betrachtet man die Ergebnisse von überlebenden gegenüber verstorbenen Patienten, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

4.6 Kreatinin

Alle 17 Patienten (100%) befanden sich vor, während und nach ECMO im Stadium 0 (keine akute Nierenschädigung).

5. Substitution von Blutprodukten

5.1 Erythrozytenkonzentrate

Tabelle 16 zeigt den EK Verbrauch im Mittelwert. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem EK Verbrauch und der ECMO-Dauer. Betrachtet man die Ergebnisse von überlebenden gegenüber verstorbenen Patienten, bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0,048$). Die verstorbenen Patienten hatten ein EK Verbrauch von $59,0 \pm 12,2$ mL im Vergleich zu $137,8 \pm 83,7$ mL der überlebenden. Bezüglich des EK Verbrauchs in mL/kgKG und des aussagekräftigeren EK Verbrauchs in mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d) bestand jedoch kein signifikanter Unterschied.

	Mittelwert ± SD	Korrelation mit ECMO-Dauer (h)	Überlebende vs. Verstorbene Patienten
EK Verbrauch Absolut (mL)	114,6 ± 81,7	p=0,079	p=0,048
EK Verbrauch (mL/kgKG)	33,4 ± 20,0	p=0,086	p=0,064
EK Verbrauch (mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d))	9,4 ± 6,5	-	p=0,879

Tabelle 16: Erythrozentkonzentrat (EK) Verbrauch (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) im Median, p-Wert der Korrelation mit der ECMO-Dauer (h) und die p-Werte des Vergleichs der zentralen Tendenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.

5.2 Thrombozytenkonzentrate

Im Median betrug die Zeit bis zur ersten TK Gabe nach ECMO-Anschluss 17 (4-42) Stunden. Zehn Patienten erhielten TKs zum ersten Mal am 1. Tag der ECMO-Behandlung, fünf am 2. Tag und zwei am 4. Tag (kein signifikanter Unterschied zwischen den überlebenden und den verstorbenen Patienten (p=0,442)).

	Mittelwert ± SD	Korrelation mit ECMO-Dauer (h)	Überlebende vs. Verstorbene Patienten
TK Verbrauch Absolut (mL)	190,3 ± 111,0	r=0,620 p=0,008	p=0,515
TK Verbrauch (mL/kgKG)	56,6 ± 33,9	r=0,540 p=0,025	p=0,803
TK Verbrauch (mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d))	14,6 ± 7,2	-	p=0,371

Tabelle 17: Thrombozytentkonzentrat (TK) Verbrauch (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) als Mittelwert, r- und p-Wert der Korrelation mit der ECMO-Dauer (h) und p-Wert des Vergleichs der zentralen Tendenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten

Tabelle 17 zeigt den TK Verbrauch (absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) im Mittelwert. Betrachtet man die Ergebnisse von überlebenden und verstorbenen Patienten, bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem TK Verbrauch und der ECMO-Dauer. Die Korrelation ist in Abbildung 15 nochmals graphisch dargestellt.

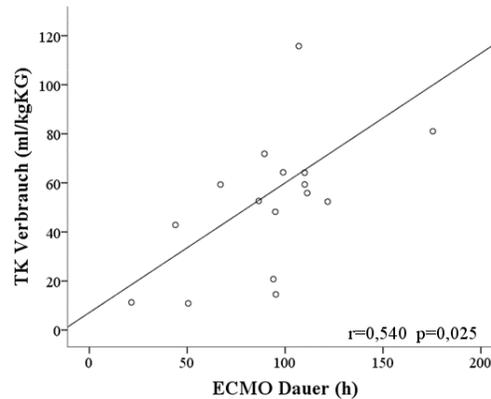


Abbildung 15: Korrelation zwischen TK Verbrauch (mL/kgKG) und ECMO-Dauer in Stunden (h).

5.3 Gefrorenes Frischplasma

Tabelle 18 zeigt den Verbrauch an FFP (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) im Mittelwert. Es bestand keine signifikante Korrelation zwischen dem FFP Verbrauch (Absolut und mL/kgKG) und der ECMO-Dauer. Betrachtet man die Ergebnisse von überlebenden gegenüber verstorbenen Patienten, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

	Mittelwert ± SD	Korrelation mit ECMO-Dauer (h)	Überlebende vs. Verstorbene Patienten
FFP Verbrauch Absolut (mL)	137,0 ± 132,8	p=0,097	p=0,879
FFP Verbrauch (mL/kgKG)	41,4 ± 42,1	p=0,251	p>0,999
FFP Verbrauch (mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d))	12,4 ± 13,3	-	p=0,506

Tabelle 18: FFP Verbrauch (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) im Mittelwert, p-Wert der Korrelation mit der ECMO-Dauer (h) und p-Wert des Vergleichs der zentralen Tendenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.

5.4 Antithrombin III, Immunglobuline, Albumin, und Fibrinogen

Aus dem gesamten Patientenkollektiv (n=17) erhielten neun Patienten (53%) AT III intravenös. Von den Patienten, denen AT III verabreicht wurde, verstarben zwei (22%) und von jenen, die es nicht erhielten, drei (37,5%). Durchschnittlich bekamen die Patienten $32,9 \pm 34,9$ mL/kgKG/d. Wichtig zu bemerken ist, dass AT III auch in FFP vorhanden ist und so die Menge an infundierten AT III kumulativ größer war. Betrachtet man die Ergebnisse im Hinblick auf überlebende gegenüber verstorbenen Patienten, bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen ($p=0.972$). Die Gabe von AT III hatte auch keinen signifikanten Effekt auf die Hämolyse- oder Gerinnungsparameter.

Elf der siebzehn Patienten (65%) erhielten intravenös Immunglobuline. Einer der mit Immunglobulinen behandelten Patienten (9%) und vier der nicht damit behandelten Patienten (67%) verstarben. Zehn Patienten (59%) erhielten Humanalbumin intravenös substituiert. Von den Patienten, die Humanalbumin erhielten, verstarben zwei (20%) und drei der nicht substituierten (43%). Drei Patienten (15%) wurde Fibrinogen intravenös verabreicht. Ein Patient (MAS) erhielt 100 mL Fibrinogen kurz vor ECMO-Ausbau und zwei Patienten erhielten 150 mL, der eine am dritten (PPHN) und der andere am vierten ECMO-Tag (CDH, verstorben im Verlauf).

VI. Diskussion

1. Outcome und Komplikationen

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 17 Neugeborene evaluiert, die mit postnatalem Lungenversagen an der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 versorgt wurden. Es konnten 14 Patienten (82,3%) erfolgreich von der ECMO entwöhnt werden und 12 Patienten (70,6%) in weiterbetreuende Kliniken verlegt oder nach Hause entlassen werden. Unter Ausschluss eines Patienten mit erfolgreicher Entwöhnung, aber einer obligat letal verlaufenden Hauptdiagnose (ACD), ergibt sich eine adjustierte Entlassungs-/Verlegungsrate von 75,0%.

Stellt man diese Ergebnisse in den Kontext der verfügbaren Daten in der Literatur, so zeigt sich, dass in der untersuchten ECMO-Kohorte, trotz kleiner Fallzahl, vergleichbare Entwöhnungs- sowie Entlassungs-/Verlegungsraten erreicht werden konnten (Tabelle 19).

	Patienten- anzahl	ECMO- Indikationen	Durchschnittl iches Alter	Entwöhnt	Entlassen/ Verlegt
Tiedge et al. (2011) [7]	14	kardial und pulmonal	n.a. (0-14 Jahre)	57,0%	50,0%
Fleck et al. (2013) [9]	16	kardial und pulmonal	0,9 Monate (0-14 Jahre)	75,0%	50,0%
Speth et al. (2016) [10]	27	kardial und pulmonal	9,3 Monate (0-14,2 Jahre)	89,3%	71,4%
Okan et al. (2017) [11]	77	kardial	3 Monate (2-12 Jahre)	70,1%	36,3%
Stiller et al. (2018) [8]	233	kardial und pulmonal	1,9 Monate (0-201)	72,5%	58,8%
Eigene Ergebnisse	17	pulmonal	1 Tag (1-2)	82,3%	75%

Tabelle 19: Übersicht der aktuell verfügbaren Studien zum Einsatz der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 bei neonatologisch/pädiatrischen Patienten.

Ein Grund für die tendenziell höheren Entwöhnungs- sowie Entlassungs-/Verlegungsraten in der hier vorgestellten Kohorte könnte hauptsächlich die ausschließlich pulmonale Indikation dieser

Studie sein. Laut der ELSO Registry haben neonatologische Patienten mit pulmonaler Indikation im Vergleich zu kardialen Indikationen eine höhere Entwöhnungs- bzw. Entlassungs-/Verlegungsrate (84/73% vs. 64/42%; pulmonal vs. kardial) [17].

Betrachtet man nur die Patienten mit pulmonaler Indikation (n=117/233) in der von Stiller et al. [8] publizierte Fallserie, so konnten 74,3% (n=87) erfolgreich entwöhnt werden und 62,3% (n=73) verlegt oder nach Hause entlassen werden. Dies entspricht den hier vorgestellten Daten und ist im Einklang mit den von der ELSO publizierten Daten einer deutlich größeren Kohorte [17].

Ein weiterer Einflussfaktor für das Outcome nach ECMO stellt das Lebensalter dar. Verschiedene Altersklassen präsentieren sich mit verschiedenen Krankheitsbildern. Das Patientenkollektiv aller in Tabelle 19 vorgestellten Studien weist ein höheres mittleres Alter, im Vergleich zur vorgelegten Studie auf. Pädiatrische und erwachsene Patienten mit pulmonalen Indikationen haben ein schlechteres Outcome im Vergleich zu Neugeborenen (siehe auch „Theoretischer Hintergrund“, Abschnitt 2, Tabelle 1) [17].

Zwei der fünf verstorbenen Patienten in unserem Kollektiv sind aufgrund einer ECMO-bedingten Komplikation (Hirnblutung) verstorben. Wichtig zu bemerken ist, dass Stiller et al. [8] bei 233 Kindern, lediglich bei zwei Patienten von einer letalen Hirnblutung berichten. Hier sei angemerkt, dass Patientendaten der vorliegenden auch in die Studie von Stiller et al. eingeflossen sind, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die zwei Patienten mit letaler Hirnblutung den zwei Neugeborenen unserer Studie entsprechen. Im Vergleich zu Stiller et al. weist die hier vorgestellte Studie demnach eine überproportional große Anzahl an Patienten auf, die an einer Hirnblutung gestorben sind. Als Ursache hierfür könnten mehrere Erklärungen herangezogen werden. So ist es durch einen transfontanellen Ultraschall in dieser Altersgruppe wesentlich einfacher, eine intrakranielle Blutung zu detektieren. Da das Patientenkollektiv von Stiller et al. ein höheres Durchschnittsalter hatte, besteht deshalb die Möglichkeit, dass weitere Hirnblutungen bei älteren Kindern übersehen wurden. Zusätzlich standen bei deren Patientenkollektiv häufig andere Todesursachen (z.B. kardialer Natur) im Vordergrund. Dadurch wurden eventuell große Blutungen, die nicht unmittelbar zum Tode führten, nicht ausreichend dokumentiert. Darüber hinaus ist das Hirnblutungsrisiko bei Neugeborenen im Vergleich zu älteren Kindern erhöht [54, 55].

Die übrigen drei verstorbenen Patienten der hier vorgelegten Studie sind aufgrund ihrer Hauptdiagnose (ACD und HIE nach perinataler Asphyxie) und einer Sepsis mit klinischer Dekompensation vier Tage nach ECMO-Ausbau verstorben (siehe „Ergebnisse“, Abschnitt 2, Tabelle 8).

Stiller et al. [8] berichten von folgenden Komplikationen: Keine (47%), Blutungen (33%), Renale Komplikationen (28%), Zerebrale Thromboembolien (10%), Sepsis (9%) und Epileptische Anfälle (1,3%). In unserer Studie traten bei über der Hälfte der Patienten keine Komplikationen auf (52,9%), ansonsten konnten Blutungen (24%), DIC (24%), und Thromboembolien (6%) beobachtet werden. Im Vergleich zu der Kohorte von Frau Stiller ist die Häufigkeit von Thromboembolien im Beobachtungszeitraum der hier untersuchten Kohorte geringer. Des Weiteren zeigte keiner der Patienten ein Nierenversagen oder benötigte eine Nierenersatztherapie. Im Gegensatz dazu berichten Fleming et al. [56], dass eine akute Nierenschädigung in 60-74% bei Neugeborenen und pädiatrischen ECMO-Patienten auftreten kann. Unter Berücksichtigung der KDIGO Kriterien befanden sich alle Patienten unserer Studie in „Stage 0“ (keine akute Nierenschädigung). Hämolyse gilt als Risikofaktor für die Entwicklung einer Nierenschädigung. Die auch in dieser Studie beobachteten niedrigen Hämolyseraten der DeltaStream® DP3 könnten ein Grund für den erfreulichen nephrologischen Verlauf der untersuchten Patienten sein (siehe „Diskussion“, Abschnitt 3.1). Ein weiterer zu beachtender Faktor ist, dass alle Patienten ECMO aufgrund einer pulmonalen Indikation erhielten. Stiller et al. [8] berichten, dass vor allem kardiale Patienten eine Nierenersatztherapie benötigen. Nichtsdestotrotz wiesen 47,1% der pulmonalen ECMO-Patienten von Fleming et al. eine akute Nierenschädigung auf [56].

Im hier untersuchten Kollektiv kam es zu keinen technischen oder mechanischen Komplikationen des ECMO-Systems oder der Pumpe. Eine retrospektive Analyse der ELSO Registry von 28,171 ECMO-Fällen zwischen 1987 und 2007 zeigt, dass bei 14,9% der ECMO-Läufen eine mechanische Komplikation auftrat [57]. Zusätzlich hatten sich die Komorbiditäten von pädiatrischen pulmonalen ECMO-Patienten von 19% in 1993 auf 47% in 2007 erhöht [58]. Die Weiterentwicklungen der Technologie, sowie die Erfahrung der behandelnden Mediziner sorgen dennoch, trotz komplexerer Patientenfälle, für erfolgreich verlaufende ECMO-Behandlungen.

2. ECMO-Konsolen-Daten

Der OI wird häufig als Grundlage für die Indikationsstellung für eine ECMO-Behandlung verwendet. Schon ab einen Wert von über 17 verdreifacht sich das Mortalitätsrisiko der Patienten [59]. Dieser Ansatz wird durch den signifikanten Unterschied zwischen dem post-ECMO-OI der verstorbenen und dem der überlebenden Patienten unserer Studie gestützt ($p=0,018$). Die verstorbenen Patienten hatten mit einem OI von 24 ± 13 einen deutlich höheren Wert im Vergleich zu einem OI-Wert von 10 ± 6 der überlebenden Patienten.

Die verstorbenen Patienten zeigten eine signifikant niedrigere ECMO-Dauer von $65,8 \pm 38,5$ h, als die überlebenden Kinder von $105,2 \pm 26,3$ h ($p=0,027$). Eine Erklärung dafür liegt möglicherweise in der Tatsache, dass bei drei der verstorbenen Patienten die ECMO-Behandlung frühzeitig aufgrund der infausten neurologischen Prognose zugunsten einer palliativen Therapie geändert wurde.

Die Flussrate, Drehzahl und venöser Eingangsdruck der Pumpe sind weitere wichtige Parameter, die den klinischen Verlauf des Patienten beeinflussen können. Vor allem der Schweregrad der Bluttraumatisierung steht in direktem Zusammenhang mit diesen Faktoren [7]. In Bezug auf die Hämolyseparameter LDH und fHb zeigte in unserem Kollektiv nur die LDH eine signifikante Korrelation mit den Pumpenparametern Flussrate, Drehzahl und venöser Eingangsdruck. Der Hb wurde nicht in Bezug auf mögliche Korrelationen untersucht, da ein beobachteter Hb-Abfall neben einer Hämolyse durch zahlreiche weitere Ursachen (akute Blutung, Verdünnung durch Volumengaben, repetitive Blutentnahmen) ausgelöst werden kann. Zudem wird der Hb-Wert direkt durch die Transfusion von EKs beeinflusst.

Ein hoher negativer venöser Eingangsdruck erhöht das Risiko von Kavitationen und Zerstörung der Erythrozyten, was hauptsächlich bei Drehzahlen über 3000/min geschieht. Daher wurde dieser Wert für Zentrifugalpumpen von Toomasian et al. [47] als Obergrenze empfohlen. Bei nicht ausreichendem Blutfluss empfehlen Toomasian et al., zunächst das Blutvolumen zu erhöhen, die Kanülen zu repositionieren oder eine zusätzliche venöse Kanüle zu platzieren, anstatt die Drehzahl der Zentrifugalpumpe zu erhöhen [47]. In unserer Studie betrug die durchschnittliche Drehzahl der Diagonalspumpe 5084 ± 809 Drehungen pro Minute. Die durchschnittliche Drehzahl befand sich damit deutlich über der oben genannten Empfehlung. Trotz der hohen Drehzahlen und den in der Neonatologie verwendeten kleinen Kanüldurchmessern, blieben die LDH Werte in der Gesamtkohorte im Normbereich und die Hämolyseraten niedrig. Diese Ergebnisse deuten

darauf hin, dass im Vergleich zu Zentrifugalpumpen bei Diagonalpumpen, wie der Deltastream® DP3, höhere Drehzahlen mit kleinen Kanülen toleriert werden können, ohne das Blut in größerem Ausmaß zu traumatisieren.

3. Laborparameter

3.1 Hämolyseparameter

Eine gewisse Traumatisierung von Blutbestandteilen durch die Pumpen des ECMO-Systems ist bisher unvermeidlich. Je nach Ausmaß der Traumatisierung kommt es bei ECMO-Patienten zu einer Hämolyse [47]. Um diesen Prozess zu überwachen, wurden in der vorliegenden Untersuchung bei jedem Patienten regelmäßig die Hämolyseparameter (Hb, LDH und fHb) bestimmt.

Am ersten Tag der ECMO wurden die höchsten fHb Werte gemessen, worauf es vom ersten bis zum dritten Tag einen signifikanten Abfall der Werte gab. Es bestand keine Korrelation zwischen fHb und Dauer der ECMO ($p=0,933$). Daraus lässt sich schließen, dass die längere ECMO-Behandlung in der untersuchten Kohorte nicht zu höheren Hämolyseraten führte.

Im Vergleich zu der Studie von Dalton et al. war der Schweregrad der Hämolyse unserer Patienten deutlich niedriger. Neben der geringen Fallzahl in der eigenen Kohorte könnte diese Beobachtung ein Hinweis auf die Überlegenheit von Diagonalpumpen gegenüber vertikal angeordneten Zentrifugalpumpen, wie sie im ECMO-System bei Dalton et al. verwendet wurden [48].

O'Brien et al. werteten retrospektiv die Daten der ELSO Registry von 2010-2015 von 14.776 pädiatrischen ECMO-Behandlungen (<18 Jahren) aus. Ziel war es, zu identifizieren, ob Roller- oder Zentrifugalpumpen eine höhere Hämolyse-Inzidenz haben. Das Auftreten einer Hämolyse wurde ab einem fHb >50 mg/dl definiert. Eine Hämolyse trat bei 10.6% aller ECMO-Behandlungen auf. Dabei war dies bei 14% aller ECMO-Behandlungen mit Zentrifugalpumpen und bei 5% aller ECMO-Behandlungen mit Rollerpumpen zu beobachten. Eine Einschränkung der ELSO Registry Daten ist jedoch, dass ECMO-Zentren ihre Daten freiwillig weitergeben und manche ECMO-Zentren den fHb Wert nicht bestimmen. Dadurch kann es zu Verfälschungen kommen. Es ist demnach bei diesen Daten nicht sicher festzustellen, ob entweder eine Hämolyse nicht stattgefunden hat, oder ob sie lediglich nicht dokumentiert wurde [32].

Lou et al. werteten retrospektiv die Daten von 2005-2011 von 207 pädiatrischen ECMO-Patienten aus [60]. Bei diesen Patienten wurde ausschließlich die Zentrifugalpumpe Jostra Rotaflow® (Maquet, Hirrlingen, Deutschland) benutzt.

Die Hämolyseraten von O'Brien et al. [32] und Lou et al. [60], sowie die der eigenen Ergebnisse sind deutlich geringer, im Vergleich zu Daten von Dalton et al. [48] (Tabelle 20).

Laut dieser Arbeit könnten Faktoren wie ein unterschiedliches Studiendesign und unregelmäßige Bestimmungen des fHb Werts für die niedrigeren Hämolyseraten von Lou et al. [60] verantwortlich sein. Da sich das Patientenkollektiv der hier diskutierten Studien von dem unserer Studie unterscheidet (Anzahl, Alter, Indikation und ECMO-Form), ist eine direkte Gegenüberstellung nur bedingt möglich. Wenn man aber die Definition der Hämolyse post hoc an die der in der Literatur verfügbaren Definitionen adaptiert (schwere Hämolyse (≥ 100 mg/dl), moderate Hämolyse (50 - <100 mg/dl), so ergibt sich zumindest eine annähernde Vergleichbarkeit.

	O'Brien et al. [32]	Lou et al. [60]	Dalton et al. [48]	Eigene Ergebnisse
Gesamt	10,6%	19,6%	67,1%	17,6%
Neugeborene	-	23,9%	80,0%	17,6%
Respiratorische Indikation	-	25,7%	64,7%	17,6%
VA-ECMO	-	18,4%	68,4%	17,6%

Tabelle 20: Prozentangaben der Patienten, die eine moderate (50 - <100 mg/dl fHb) oder schwere (≥ 100 mg/dl fHb) Hämolyse erlitten haben; unterteilt in Gesamt, Neugeborene, Respiratorische Indikation und VA-ECMO. Die Studie mit der niedrigsten Hämolyserate ist in jeder Kategorie hervorgehoben.

Aus Tabelle 20 wird deutlich, dass der Anteil an Neugeborenen mit einer moderaten oder schweren Hämolyse, beim Einsatz einer Diagonalpumpe im ECMO-Kreislauf deutlich unter den Werten bei anderen Zentrifugalpumpen liegt. Da bei der Auswertung der ELSO-Daten auch Kinder an ECMO-Kreisläufen mit Rollerpumpen inkludiert wurden (O'Brien et al.), ist die dort beobachtete niedrige Hämolyserate am ehesten dadurch erklärt. Darüber hinaus kann, wie bereits oben diskutiert, eine Auswertung der ELSO Registry Daten sehr ungenau sein [32].

Fleck et al. haben ebenfalls die Hämolyseparameter während der Benutzung der Deltastream® DP3 im ECMO-Kreislauf bei pulmonalen und kardialen Patienten untersucht [9]. Mit einem Mittelwert des „Spitzen“-fHbs von $21,0 \pm 42,9$ mg/dl lag dieser deutlich über dem Mittelwert des „Spitzen“-fHbs unserer Studie mit $16,6 \pm 9,5$ mg/dl. Gleiches gilt für den Mittelwert des „Spitzen“-LDHs während der ECMO-Behandlung. Fleck et al. geben einen Wert von 2779 ± 384 U/l im Vergleich zu 797 ± 364 U/l in unserer Studie an. Zu beachten ist, dass die LDH auch nach einer Kardiotomie steigt, wie sie bei manchen Patienten von Fleck et al. durchgeführt wurde [9]. Dies trifft allerdings nicht für die Unterschiede der fHb Werte zu. In der Studie von Dalton et al. haben kardiale Patienten sogar eine niedrigere Hämolyse im Vergleich zu Patienten mit pulmonaler Indikation [48]. Zusätzlich zeigten Fleck et al. eine Korrelation zwischen der Dauer der ECMO-Behandlung und der fHB Werte ($r=0,78$) [9]. Je länger die ECMO-Behandlung dauerte, desto höher war das fHb. Diese Korrelation konnte in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Nach Anschluss der ECMO kam es in unserer Studie zu keinem signifikanten Anstieg der LDH Werte, sondern die Werte blieben zum Großteil im Normbereich (siehe Tabelle 11, „Ergebnisse“, Abschnitt 4.1). Die LDH ist ein unspezifischer Hämolysemarker, der auch bei vielen anderen Erkrankungen erhöht sein kann [61]. Wäre es jedoch zu einer signifikanten Bluttraumatisierung gekommen, wären deutlich höhere LDH Werte zu erwarten gewesen und diese hätten nach ECMO-Beginn auch weiter ansteigen müssen.

Eine vergleichende prospektive Studie in einem größeren Patientenkollektiv und mit unterschiedlichen Pumpensystemen wäre nötig, um mit höherer Sicherheit Aussagen über den Zusammenhang zwischen Pumpenarchitektur und Hämolyserate treffen zu können.

Ein weiterer unspezifischer Hämolysemarker ist das Hämoglobin im Blut. Der Hb kann bei Auftreten einer Hämolyse, sowie bei Blutungen und diagnostischen Blutentnahmen sinken. Der Wert ist allerdings leicht durch die iatrogene Gabe von EKs beeinflussbar. Nach Anschluss der ECMO kam es erst am zweiten Tag zu einem signifikanten Abfall des Hbs. Die Werte fielen weiter bis zum vierten Tag ab, worauf sie sich stabilisierten (siehe Tabelle 11, „Ergebnisse“, Abschnitt 4.1). In unserer Studie hatten die ECMO-Dauer und die EK Transfusionshäufigkeit keinen statistisch signifikanten Einfluss auf den Hb-Wert.

Jenks et al. berichten, dass ein Hb >13 g/dl mit einem höheren Risiko einer Hämolyse assoziiert ist [62]. Höhere Hb-Werte können die Blutviskosität erhöhen und dadurch die Flussdynamik des

Blutes in der Pumpe beeinflussen. Wendet man die Einteilung des Schweregrades der Hämolyse anhand der fHb Werte nach Jenks et al. auf unsere Patienten an, so hatten 52,9% der Patienten keine (<30 mg/dl), 35,3% eine leichte (30-50 mg/dl), 11,8% eine moderate (51-100 mg/dl) und 0,0% eine schwere Hämolyse (>100 mg/dl). Der mittlere Hb-Wert unserer Patienten war jedoch bei allen Hämolysegruppen gleich (13,3, 13,5 und 13,2 g/dl, bei keiner, leichter und moderater Hämolyse). Demnach ist aus den hier vorgelegten Daten ein Schluss auf die Rolle des kindlichen Hb-Wertes auf die Hämolyseneigung unter ECMO bei der Verwendung einer Diagonalpumpe nicht möglich. Jenks et al. verwendeten eine Rollerpumpe (Stöckert® S3, Sörin Group, Deutschland) sowie eine Zentrifugalpumpe (Rotaflow®, Maquet, Deutschland). Eine genauere Evaluation der Deltastream® DP3 Pumpe in Bezug auf Hb-Werte anhand eines größeren Patientenkollektivs wäre empfehlenswert, um zu identifizieren, ob eine erhöhte Blutviskosität einen Effekt auf das diagonale Laufrad der DP3 Pumpe hat.

3.2 Gerinnungsparameter

Blutungen sind ein häufige Komplikation der ECMO-Therapie, die bei bis zu 40% aller ECMO-Patienten auftritt [63]. Aufgrund der Notwendigkeit der systemischen Antikoagulation unter extrakorporaler Zirkulation sowie aufgrund der Häufigkeit schwerwiegenden Folgen von Blutungen müssen unter ECMO Gerinnungsparameter regelmäßig kontrolliert werden. Unmittelbar nach Anschluss der ECMO kam es in unserem Kollektiv bei allen Patienten zu einem signifikanten Abfall der Thrombozytenzahl. Im weiteren Verlauf fiel die Thrombozytenzahl weiter ab und stieg erst nach Beendigung des artifiziiellen Kreislaufs spontan bis auf den Normalbereich an (siehe Tabelle 12, „Ergebnisse“, Abschnitt 4.2.2). Diese Beobachtung illustriert den bekannten Effekt eines Blutkontaktes mit Fremdoberflächen, der trotz gerinnungshemmender Beschichtung des Schlauchsystems mit Heparin (hier Rheoparin) regelhaft auftritt. Dabei kommt es zur Aktivierung der Thrombozyten und des plasmatischen Gerinnungssystems an der Schlauchinnenfläche, was wiederum in einer Thrombozytopenie sowie Thrombozytendysfunktion resultiert [37]. Beide Faktoren können das Blutungsrisiko des Patienten erhöhen [44]. Die bisher bekannten Beschichtungen des Schlauchsystems erzielen hierbei nur kurzfristig einen hemmenden Effekt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird deshalb versucht neue Ansätze des Biocoatings für extrakorporale Oberflächen zu entwickeln [64].

Trotz des zunächst abfallenden Wertes, bestand im weiteren Verlauf bei den hier beobachteten Patienten keine Korrelation zwischen der ECMO-Dauer und der Thrombozytenzahl.

Abrams et al. fanden bei einer retrospektiven Analyse von adulten Patienten mit ARDS ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der ECMO-Dauer und der Thrombozytenzahl [65]. Diese Ergebnisse sprechen für die modernen Weiterentwicklungen der ECMO-Komponenten. Obwohl eine Thrombozytenaktivierung und die daraus resultierende Thrombozytopenie weiter eine Folge der ECMO-Behandlung darstellt, scheint es, als ob eine längere Dauer der ECMO-Behandlung diesbezüglich keine erhöhte Gefahr darstellt. Zusätzlich bestand in unserer Studie kein signifikanter Unterschied zwischen den Thrombozytenzahlen der verstorbenen und denen der überlebenden Patienten. Das Deltastream® System erlaubt eine flexible Positionierung des Pumpenkopfes, wodurch die erforderliche Schlauchlänge und damit die Fremdoberfläche minimiert werden kann. Damit wiederum kann das Risiko einer Thrombozytenaktivierung und die daraus entstehenden Komplikationen vermindert werden [9].

Neben der Thrombozytenzahl wurden auch die D-Dimere in dieser Studie analysiert. Nach ECMO-Anschluss und im weiteren Verlauf kam es zu einem progredienten signifikanten Anstieg der D-Dimere. Erst nach Ausbau der extrakorporalen Zirkulation sanken die Werte ab. D-Dimere sind unspezifisch und sprechen im Allgemeinen für eine Gerinnungsaktivierung. Dies kann unter anderem durch Thrombosen, DIC, Polytrauma oder operative Eingriffe induziert sein. Aber auch die Fremdoberflächen des ECMO-Systems führen zu einer Gerinnungsaktivierung und erhöhten D-Dimeren [66]. Bei ECMO-Patienten eignen sich D-Dimere als Indikator für die frühzeitige Erkennung einer Thrombusformation, insbesondere im Oxygenator. Dies trifft vor allem zu, wenn es keine andere Erklärung für die Erhöhung der D-Dimere gibt [66, 67]. In einer vergleichenden Beobachtungsstudie unterschiedlicher ECMO-Kreislauf-Systeme beim Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass insbesondere das hier untersuchte Deltastream-System im Verlauf häufig einen Systemwechsel durch Gerinnungsaktivierung erforderte [68]. Unserer Beobachtung eines frühen und protrahierten Anstiegs der D-Dimere könnte dementsprechend auf eine Aktivierung der plasmatischen Gerinnung im hier verwendeten Oxygenator (Medos Hilite-LT 800, Xenios AG, Deutschland) hinweisen.

In unserer Studie bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der D-Dimere der verstorbenen und denen der überlebenden Patienten. Wie auch bei Fleck et al. bestand bei unseren Patienten ebenfalls keine Korrelation zwischen den D-Dimeren und der ECMO-Dauer, obwohl

über die Zeit ein Anstieg der Werte zu beobachten war [9]. Bei verstorbenen Patienten kann dies in unserer Kohorte jedoch auch durch eine kürzere ECMO-Dauer bedingt sein (siehe „Ergebnisse“, Abschnitt 3). Schlechtere Ausgangswerte dieser Patienten können dahingehend außerdem die Statistik beeinflussen. Trotz fehlender statistischer Korrelation gab es einen Trend, dass die D-Dimere von Tag zu Tag anstiegen. Insbesondere nach Tag drei und vier zeigten sich hoch pathologische Werte oberhalb der Nachweisgrenze.

In Bezug auf AT III kam es nach Anschluss der ECMO in unserer Studie zunächst zu keinen signifikanten Veränderungen der Werte. Erst an Tag zwei und drei konnte ein signifikanter und im weiteren Verlauf kontinuierlicher Anstieg der Werte beobachtet werden. Patienten mit höheren AT III-Werten hatten zuvor in der Regel AT III transfundiert bekommen. Allgemein lässt sich dieser Verlauf als positiv interpretieren, da es im Rahmen der Vollheparinisierung entweder zu keinem relevanten AT III Verbrauch kam oder es gelang, diesen erfolgreich durch AT III- und FFP-Substitution zu kompensieren. In unserem Kollektiv führte eine längere ECMO-Dauer nicht zu niedrigeren AT III-Werten. Im Weiteren bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den AT III-Werten der verstorbenen und denen der überlebenden Patienten.

Ein Mangel an AT III birgt das Risiko einer Heparinresistenz. Ein erworbener Mangel kann durch viele verschiedene pathophysiologische Prozesse entstehen, wie zum Beispiel durch einen erhöhten Verbrauch. Dies kann durch Thrombose, DIC oder Sepsis ausgelöst werden [69, 70]. Vor allem bei Neugeborenen sinkt das AT III schneller als bei pädiatrischen ECMO-Patienten [71]. Frustrane Antikoagulation mit der Notwendigkeit immer weiter steigender Heparindosen kann ein Zeichen für erniedrigte AT III-Level sein. Die in unserer Studie geringe mediane Heparindosis von 15 (10-25) IE/kg/h sowie die zu erwartende positive Korrelation zwischen Heparindosis und PTT sprechen für eine niedrige Inzidenz an Heparinresistenzen. Zusätzlich bestand kein Unterschied zwischen der Heparindosis, ACT und PTT der verstorbenen und denen der überlebenden Patienten. Man kann also trotz eines variablen Therapieeffekts von einer adäquaten Antikoagulation aller Patienten ausgehen. Hierfür spricht auch, dass es unter ECMO bei keinem unserer Patienten zu thromboembolischen Komplikationen kam.

Stansfield et al. berichten bei ihren ECMO Patienten von einer durchschnittlichen Heparindosis von $30,8 \pm 3,7$ IE/kg/h [46]. Diese Werte liegen deutlich oberhalb der von uns benötigten Heparindosis. Die Ursache für den gesteigerten Heparinbedarf in der Studie von Stansfield könnte

sowohl in der längeren durchschnittlichen ECMO-Dauer als auch in der Verwendung von Rollerpumpen im Gegensatz zur hier untersuchten Diagonalpumpe liegen.

Neben Thrombozyten, D-Dimeren und AT III spielt der Fibrinogenspiegel im Blut eine wichtige Rolle für die Entwicklung einer Blutungskomplikation bei ECMO-Patienten. Nach Aktivierung von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung an der Fremdoberfläche im ECMO-Kreislauf kommt es nach Beginn der extrakorporalen Zirkulation zur Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, auch wenn es noch zu keinen sichtbaren Thromben im Schlauchsystem kommt. Nach Anschluss der ECMO kam es in unserer Kohorte ebenfalls zu einem signifikanten Abfall des Fibrinogenspiegels. Im weiteren Verlauf blieben die Werte stabil und waren nur kurz vor Ausbau minimal unterhalb des Normbereiches. Trotz der stabilen Werte gab es prä-ECMO einen signifikanten Unterschied zwischen den Fibrinogenwerten der verstorbenen und denen der überlebenden Patienten. Ein niedriger Fibrinogenspiegel erhöht das Blutungsrisiko [44]. Dies könnte ein relevanter Faktor für das Auftreten der letalen Hirnblutungen bei zwei der verstorbenen Patienten gewesen sein, welche sehr niedrige Fibrinogenwerte hatten. Diese Hypothese wird gestützt durch Beobachtungen von Doymaz et al., die zeigen konnten, dass niedrige Fibrinogenwerte ($115 \pm 13\text{mg/dl}$) einen Risikofaktor für Hirnblutungen bei ECMO-Patienten mit PPHN darstellen [72].

3.3 Interleukin-6

Interleukin-6 ist ein Inflammationsmarker, der auch bei der extrakorporalen Zirkulation, insbesondere bei langen Laufzeiten freigesetzt werden kann. So konnten Risnes et al. bei pädiatrischen und adulten ECMO-Patienten einen Unterschied der Interleukin-6 Werte zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten zeigen [73]. Bei den überlebenden Patienten normalisierten sich die Werte während der ECMO-Behandlung. In unserer Studie gab es keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Interleukin-6 Werten zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten. Prä-ECMO war der mediane Interleukin-6 Wert im Mittel am höchsten. Am zweiten Tag nach Beginn der ECMO-Behandlung kam es zu einem signifikanten Abfall der Werte, die dann im weiteren Verlauf stabil blieben und post-ECMO ein Minimum erreichten. Diese Daten illustrieren, dass die Benutzung einer modernen ECMO-Technik (Beschichtetes Schlauchsystem, Diagonalpumpe) bei den hier berichteten Patienten, im Gegensatz zu den bei

Risnes et al. berichteten Patienten, die an veralteten Oxygenatoren und Pumpensysteme behandelt wurden, nur eine moderate Inflammation auslösten.

Interleukin-6 ist ein wichtiger Laborparameter bei der Erkennung einer Neugeborenenensepsis [74, 75]. Coffin et al. [76] beschreiben ein höheres Infektionsrisiko bei einer längeren ECMO-Dauer (>7d). Bizzarro et al. [77] beschreiben bei Patienten der ELSO-Registry ebenfalls ein höheres Infektionsrisiko bei ECMO-Behandlungen >14d sowie bei VA-ECMO. Eine vergleichende Beurteilung des Verlaufs der Interleukin-6 Werte in unserem Kollektiv ist schwierig, da die ECMO Dauer im Mittel deutlich unterhalb von 7 Tagen lag. Darüber hinaus wird Interleukin-6 auch bei inflammatorischen Reaktionen freigesetzt, die durch die nichtendotheliale Oberfläche des ECMO-Systems induziert werden können [78]. Diese Freisetzung wird vor allem nach herzchirurgischen Eingriffen und kardiopulmonalem Bypass beschrieben [79]. Da Bizzarro et al. auch Patienten mit kardialen Indikationen in ihre Analyse inkludiert haben, könnte dies die Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse sein.

Eine größere prospektive Studie mit neueren ECMO-Kreislaufsystemen wäre speziell im Hinblick auf inflammatorische Reaktionen von Interesse, um zu überprüfen, ob neue Beschichtungen und eine bessere Biokompatibilität diese vermindern können.

Wang et al. konnten bereits in vitro nachweisen, dass die Deltastream® DP3 Pumpe im Vergleich zur Jostra H20® Rollerpumpe (Maquet, Deutschland) weniger inflammatorische Reaktionen hervorruft [50]. Nach 12 Stunden waren die Interleukin-6-Werte, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor- α im DP3®-Kreislaufsystem deutlich niedriger als im Jostra H20®-Kreislaufsystem. Da diese Beobachtungen im Rahmen einer experimentellen Versuchsanordnung mit einer zeitlichen Begrenzung auf 12 Stunden durchgeführt wurden, konnte innerhalb dieses Zeitraumes keine statistische Signifikanz gezeigt werden. Allerdings postulieren die Autoren der Studie, dass es bei einer längeren Laufzeit zu signifikanten Unterschieden kommen könnte [50].

4. Substitution von Blutprodukten

4.1 Erythrozytenkonzentrate

Eine Anämie ist ein sehr häufiges Krankheitsbild bei schwerkranken Kindern und tritt bei etwa 74% aller Patienten auf, die über zwei Tage auf der Kinderintensivstation verbringen [80]. Vor allem ECMO-Patienten stellen eine Risikogruppe dar. In der Literatur wird ein EK Verbrauch

unter ECMO von 10,5-20 mL/kg/d angegeben [42, 81]. Muszynski et al. [42] berichten sogar von einem durchschnittlichen EK Verbrauch von 29,4 ml/kg/d unter ECMO-Therapie. In der Sekundäranalyse der Daten von 514 pädiatrische Patienten aus der „Bleeding and Thrombosis during ECMO“ (BATE) Studie hatten Patienten der Neugeborenenintensivstation einen durchschnittlichen EK Verbrauch von 29,3 (21,0-44,1) ml/kg/d. Stiller et al. berichten von einem noch höheren EK Verbrauch in ihrer pädiatrischen ECMO-Kohorte von $60,32 \pm 17,18$ ml/kg/d [82]. In unserer Kohorte betrug der EK Verbrauch im Durchschnitt 9,4 ml/kg/d und war damit, verglichen mit den oben genannten Studien, gering. Gleichzeitig war der Hb im Blut der Patienten über die gesamte Laufzeit der ECMO nach einem initialen Abfall stabil. Dies könnte auf weniger Blutungskomplikationen, niedrigere Hämolyseraten, konservativere EK-Indikationsstellung, sowie einen kalkulierten Umgang mit diagnostischen Blutentnahmen zurückzuführen sein. Wie bereits zuvor dargestellt, ist das verwendete Kreislauf-System mit Antrieb und Oxygenator der herausragende Faktor, der für einen stabilen Hb-Wert und damit eine geringe Transfusionsbedürftigkeit sorgt.

Ein zurückhaltender Umgang mit EKs scheint auch eine positive Auswirkung auf die Mortalität von ECMO-Patienten zu haben. Smith et al. berichten von einem durchschnittlichen EK Verbrauch von 20 mL/kg/d bei ECMO-Patienten mit nicht-kardialen Indikationen. Sie berichten darüber hinaus, dass jede EK Transfusion von 10 ml/kg/d das Mortalitätsrisiko um 24% erhöht [81]. Darüber hinaus konnten Fiser et al. nachweisen, dass eine EK Transfusion unter ECMO-Therapie die Sauerstoffversorgung des Gewebes nicht signifikant verändert [83]. Da eine ECMO-Behandlung der Sauerstoffversorgung des Patienten dient, sollte demnach die Indikation einer EK-Gabe streng gestellt werden. Valentine et al. haben Vorschläge für den Umgang mit EKs bei schwerkranken Kindern publiziert [84]. Ein etabliertes Protokoll für ECMO-Patienten, vor allem für Neugeborene, gibt es jedoch nicht. Übereinstimmend in der Literatur ist die Tendenz zu einer eher zurückhaltenden Verabreichung von EKs [81, 85].

4.2 Thrombozytenkonzentrate

TKs stellen eine wichtige Komponente der Therapie für ECMO-Patienten dar. ECMO-Patienten leiden häufig an einer Thrombozytopenie, die unter anderem durch Thrombozytenaktivierung und -aggregation, Hämodilution und eine verminderte Produktion induziert wird [43]. Bei einer längeren ECMO-Dauer ist das Blut länger in Kontakt mit den Fremdoberflächen des Systems,

wodurch es zu vermehrter Thrombozytenaktivierung und schließlich zu einem höheren TK Bedarf des Patienten kommen kann. In der Literatur gibt es wenig detaillierte Information zum Bedarf an TKs bei ECMO-Patienten. Chevuru et al. haben den TK Bedarf bei neugeborenen ECMO-Patienten untersucht [43]. Sie berichten von 1,3 TKs pro Tag und darüber, dass VA-ECMO-Patienten und Patienten mit MAS und Sepsis einen höheren Bedarf aufweisen. Zusätzlich konnten die Autoren eine Korrelation zwischen der ECMO-Dauer und dem TK Verbrauch nachweisen. Bedauerlicherweise werden in dieser Studie keine genauen Angaben über das transfundierte Volumen gemacht, da TKs abhängig vom Körpergewicht dosiert werden. Die Entwicklungsfortschritte der Oberflächenbeschichtung des ECMO-Systems und die Benutzung von älteren ECMO-Komponenten (Oxygenator, Pumpe, Schlauchsystem, etc.) könnten ein Grund für den erhöhten TK Bedarf in der Studie von Chevuru et al. sein.

Stiller et al. berichten von einem TK Verbrauch von $24,63 \pm 6,26$ mL/kg/d bei einem gemischt neonatologischen und pädiatrischen Patientenkollektiv [82]. Im Vergleich dazu lag der TK Bedarf bei unseren Patienten bei $14,6 \pm 7,2$ mL/kg/d. Zusätzlich konnten wir eine Korrelation zwischen der ECMO-Dauer und dem TK Verbrauch mL/kg beobachten. Der geringere TK Bedarf der hier untersuchten Patienten im Vergleich zu den Patienten von Stiller et al. ist am ehesten durch das unterschiedliche Patientenkollektiv (kardiale Patienten inkludiert bei Stiller) erklärbar. Muszynski et al. haben in ihrer Studie einen TK Verbrauch von 16,1 ml/kg/d auf der Neugeborenenintensivstation angegeben, allerdings ohne diesen im Weiteren zu diskutieren [42]. Deren Wert ist vergleichbar mit unseren Ergebnissen, da auch dort 91,7% deren Patienten auf der Neugeborenenintensivstation eine pulmonale Indikation für ECMO hatten.

4.3 Gefrorenes Frischplasma

FFP ist ein weiteres Blutprodukt, das bei der therapeutischen Unterstützung von ECMO-Patienten eine wichtige Rolle spielt. Da ECMO-Patienten unter anderem über ein erhöhtes Risiko für Blutungen und disseminierte intravasale Koagulopathie verfügen, wird häufig FFP verabreicht. In unserer Studie lag der FFP Verbrauch bei $12,4 \pm 13,3$ mL/kg/d. Stiller et al. berichten von einem deutlich höheren Verbrauch ($46,96 \pm 21,01$ ml/kg/d) bei einem gemischt neonatologischen und pädiatrischen Patientenkollektiv [82].

Muszynski et al. berichten von einem FFP-Verbrauch auf der Neugeborenenintensivstation von 7,1 (3,0-13,5) ml/kg/d und liegt somit im Vergleich unter dem unserer Kohorte [42]. In dieser

Untersuchung wurde den Patienten zusätzlich Kryoprecipitate verabreicht. Da Kryoprecipitate auch Gerinnungsfaktoren enthalten, könnte dies eine Erklärung für den vergleichsweise niedrigeren FFP Verbrauch sein. Patienten, die nach kardiopulmonalem Bypass Kryoprecipitate erhalten, zeigen signifikant weniger Blutungen als Patienten, die mit FFP substituiert wurden [86]. FFP bleibt aber weiterhin bei leichten Blutungen unersetzlich, da damit zusätzlich intravasales Volumen substituiert wird [87].

4.4 Antithrombin III

Eine optimale AT III Konzentration ist nötig, um eine adäquate Heparinisierung des Patienten zu gewährleisten. So konnten Perry et al. in einer retrospektiven Analyse den positiven Nutzen von AT III beim Einsatz von ECMO zeigen [88]. Durch routinemäßige Gaben von AT III konnte die Anzahl von EKs, TKs und FFPs bei ECMO-Patienten mit CDH reduziert werden, ebenso wie der EK Verbrauch des gesamten Patientenkollektivs in der Studie. In unserer Studie erhielten 53% der Patienten AT III. Sie erhielten im Durchschnitt $32,9 \pm 34,9$ mL/kg/d AT III substituiert. Stiller et al. berichten von einem vergleichbaren AT III Verbrauch von $32,67 \pm 15,36$ mL/kg/d [82]. Auch Stansfield et al. konnten eine Reduktion in der Verabreichung von Blutprodukten nach der Einführung von routinemäßigen AT III Gaben nachweisen [46]. Das Blutungsrisiko wurde durch AT III Substitution unter ECMO nicht erhöht [71].

VII. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals die Ergebnisse eines miniaturisierten extrakorporalen Kreislaufs präsentiert, der hier ausschließlich bei neugeborenen Patienten mit postnatalem Lungenversagen eingesetzt wurde. Die ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 zeichnete sich durch ihre leichte Handhabung, niedrige Komplikationsraten und hohen Überlebensraten der Patienten aus.

Dank der Verwendung eines diagonalen Laufrads in der DP3-Pumpe war die Bluttraumatisierung in unserem Patientenkollektiv gering, wenn auch, wie bei anderen Kreislaufsystemen eine Aktivierung von Thrombozyten und der plasmatischen Gerinnung an den Fremdoberflächen beobachtet werden konnte. Die Hämolyserate unseres Patientenkollektivs war vergleichsweise niedrig - keiner der beobachteten Patienten entwickelte im Verlauf eine akute Nierenschädigung. Dieser Erfolg spiegelt sich auch im geringen Transfusionsbedarf für Erythrozyten wider. Durch die fortschrittliche Biokompatibilität der modernen ECMO-Komponenten konnten hohe Heparindosierungen vermieden werden. Ein ECMO-System, das eine noch geringere Bluttraumatisierung provoziert, sollte weiterhin Ziel der Forschung sein. Das gleiche gilt für Weiterentwicklungen in Bezug auf die Oberflächenbeschichtung.

Während der Einsätze des ECMO-Systems kam es zu keinerlei gravierenden technischen Komplikationen, was für einen unkomplizierten Umgang mit dem System spricht. Zu erwähnen ist hier allerdings die durchgehende 1:1 Betreuung der mit ECMO behandelten Patienten von ärztlicher und pflegerischer Seite, welche Outcome und Komplikationsrate beeinflusst haben könnte.

Extrakorporale Membranoxygenierung bleibt weiterhin eine wichtige Therapieoption für Patienten, bei denen konventionelle Therapiemaßnahmen versagen. Trotz der steigenden Inzidenz von Komorbiditäten in ECMO-Patienten bleiben die Überlebensraten von neonatalen Patienten mit pulmonalen Indikationen hoch. Es besteht weiterhin Bedarf an großen Studien und Datenbanken, die durch eine strukturierte Datenerhebung bei klar definierten Patientenkollektiven einen tieferen Einblick in die ECMO-Behandlung mit dem Ziel eines verbesserten Outcomes von zukünftigen ECMO-Patienten ermöglichen.

VIII. Zusammenfassung

Hintergrund: Die extrakorporale Membranoxygenierung ist eine lebensrettende Behandlungsmethode der Intensivmedizin für Patienten mit reversiblen kardiopulmonalen Störungen, bei denen konventionelle Therapieoptionen versagen. Neben dem großen Nutzen dieser Behandlung kann ihre Anwendung mit schwerwiegenden Komplikationen behaftet sein. Zum einen werden diese durch die technischen Komponenten des ECMO-Systems hervorgerufen, zum anderen durch die Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation. Weiterentwicklungen des Systems und der Oberflächen haben das Ziel, die systembedingten Nebenwirkungen weiter zu reduzieren.

Die zentrale Fragestellung dieser Arbeit liegt in der Beschreibung der systemassoziierten Komplikationen bei Verwendung der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 bei Neugeborenen mit postnatalem Lungenversagen anhand einer retrospektiven Kohortenanalyse mit anschließendem Vergleich mit publizierten Daten aus der Literatur.

Material und Methoden: Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie (September 2011 bis Mai 2018). Eingeschlossen wurden 17 Patienten, die aufgrund eines postnatalen Lungenversagens mit venoarterieller extrakorporaler Membranoxygenierung im Perinatalzentrum München-Großhadern des Klinikums der Universität München behandelt wurden. Bei allen 17 Patienten wurde die Medos Deltastream® DP3 Pumpe eingesetzt.

Ergebnisse: Die durchschnittliche ECMO-Dauer betrug $93,6 \pm 34,6$ h. Die ECMO-Entwöhnungsrate lag bei 82,3%. 75,0% der behandelten Patienten konnten nach Hause entlassen bzw. heimatnah verlegt werden. 52,9% der Patienten wiesen keine Komplikationen auf, 24% entwickelten eine Blutung, 24% zeigten eine DIC und 6% eine Thromboembolie. Zwei Patienten verstarben an einer höhergradigen Hirnblutung. Nur 17,6% der Patienten zeigten eine moderate Hämolyse (fHb 50-100 mg/dl). Kein Patient hatte eine akute Nierenschädigung oder brauchte eine Nierenersatztherapie. Die LDH korrelierte positiv mit der Flussrate mL/min ($p < 0,001$, $r = 0,797$) sowie der Drehzahl ($p < 0,001$, $r = 0,819$) und negativ mit dem venösen Eingangsdruck ($p = 0,0499$, $r = -0,483$).

Schlussfolgerung: In der vorliegenden Arbeit wurden die klinischen Verläufe bei Anwendung eines miniaturisierten extrakorporalen Kreislaufs mit einer Diagonalpumpe ausschließlich bei Neugeborenen mit postnatalem Lungenversagen detailliert analysiert und mit Daten der Literatur verglichen. Im Vergleich zur internationalen Fachliteratur zeichnete sich dabei die ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 durch ihre niedrigen technischen Komplikationsraten aus. Im Weiteren sind vor allem die hohe Überlebensrate der Patienten sowie eine geringe Hämolyse zu erwähnen. Die einfache Handhabung ermöglichte einen routinemäßigen Einsatz in diesem Patientenkollektiv. Weitere große Studien, die durch strukturierte Datenerhebung klar definierte Patientenkollektive untersuchen, sind notwendig um das Outcome von zukünftigen ECMO-Behandlungen in der Neonatologie weiter zu verbessern.

IX. Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Andreas W. Flemmer, für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Promotionsarbeit. Seine Anregungen und sein Vertrauen ermöglichten mir eine erfolgreiche Fertigstellung der Doktorarbeit.

Mein größter Dank gilt meiner Betreuerin Frau PD Dr. med. Susanne Herber-Jonat, ihre stetige Unterstützung und wertvolle Betreuung, sowie ihre Hilfsbereitschaft und Expertise waren unersetzlich. Darüber hinaus ist sie für mich ein großes Vorbild, eine kompetente und engagierte Ärztin. Ich habe über die Jahre von ihr sehr viel gelernt.

Zusätzlich danke ich auch Frau Sybille Auer für die Bereitstellung von archivierten Patientenakten und die Organisation der Betreuertreffen.

Für die Betreuung dieser kleinen Patienten will ich auch ein Lob an die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der neonatologischen Intensivstation im ärztlichen und pflegerischen Bereich aussprechen und mich für das lehrreiche Mentoring während meiner Zeit auf der Station bedanken.

Eine ganz besondere Dankbarkeit möchte ich an dieser Stelle meinen Eltern ausdrücken, die mir mein Studium und dadurch die Teilnahme an dieser Studie ermöglicht haben. Ihre liebevolle Aufbringung und bedingungslose Zuwendung begleiten mich stets.

Abschließend danke ich von ganzem Herzen meinem Freund Andi, der mich zu jeder Zeit unterstützt und motiviert. Deine Geduld und Selbstlosigkeit haben die große Aufgabe der Dissertation erleichtert.

X. Eidesstaatliche Versicherung

Schelp, Jantje

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Evaluation eines miniaturisierten extrakorporalen Kreislaufs für die Behandlung postnatalen Lungenversagens Neugeborener

selbstständig 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 Erlangen des akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 30.06.2021

Ort, Datum

Jantje Schelp

Unterschrift

XI. Curriculum vitae

Literaturverzeichnis

1. Bartlett, R.H., et al., *Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: a prospective randomized study*. Pediatrics, 1985. **76**(4): p. 479-87.
2. *UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation*. UK Collaborative ECMO Trial Group. Lancet, 1996. **348**(9020): p. 75-82.
3. Macrae, D.J. and D.J. Field, *Our study 20 years on: UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation*. Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 841-843.
4. Mahmood, B., D. Newton, and E.K. Pallotto, *Current trends in neonatal ECMO*. Semin Perinatol, 2018. **42**(2): p. 80-88.
5. Makdisi, G. and I.W. Wang, *Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology*. J Thorac Dis, 2015. **7**(7): p. E166-76.
6. Paden, M.L., et al., *Update and outcomes in extracorporeal life support*. Semin Perinatol, 2014. **38**(2): p. 65-70.
7. S. Tiedge, J.O., *Erste Einsätze einer neuen Diagonalpumpe in extrakorporalen Unterstützungssystemen bei Kindern und Säuglingen*. Kardiotechnik, 2011(3): p. 72-76.
8. Stiller, B., et al., *Multicenter Experience With Mechanical Circulatory Support Using a New Diagonal Pump in 233 Children*. Artif Organs, 2018. **42**(4): p. 377-385.
9. Fleck, T., et al., *First serial in vivo results of mechanical circulatory support in children with a new diagonal pump*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **44**(5): p. 828-35.
10. Speth, M., et al., *Pediatric Extracorporeal Life Support Using a Third Generation Diagonal Pump*. ASAIO J, 2016. **62**(4): p. 482-90.
11. Okan, Y., et al., *Initial Clinical Experiences With Novel Diagonal ECLS System in Pediatric Cardiac Patients*. Artif Organs, 2017. **41**(8): p. 717-726.
12. Schaible, T., *Extrakorporale Membranoxygenierung bei Lungenversagen des reifen Neugeborenen*. Neonatology Scan, 2013(2).
13. Clark, R.H., *The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more*. J Perinatol, 2005. **25**(4): p. 251-7.
14. King, C.S., et al., *Cardiac Support: Emphasis on Venoarterial ECMO*. Crit Care Clin, 2017. **33**(4): p. 777-794.
15. Undar, A. and S. Wang, *Current devices for pediatric extracorporeal life support and mechanical circulatory support systems in the United States*. Biomed Mater Eng, 2013. **23**(1-2): p. 57-62.
16. Frenckner, B., *Extracorporeal membrane oxygenation: a breakthrough for respiratory failure*. J Intern Med, 2015. **278**(6): p. 586-98.
17. *Extracorporeal Life Support Organization*. [cited 2018 July 29]; Available from: www.elseo.org.
18. Rousse, N., et al., *ECMO as a bridge to decision: Recovery, VAD, or heart transplantation?* Int J Cardiol, 2015. **187**: p. 620-7.
19. *ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support*. 2017 [cited 2018; Version 1.4:[Available from: www.elsonet.org.
20. Schaible, T., et al., *A 20-year experience on neonatal extracorporeal membrane oxygenation in a referral center*. Intensive Care Med, 2010. **36**(7): p. 1229-34.

21. *Pediatric Cardiac Failure*. 2017 [cited 2019; Available from: <http://www.else.org/resources/guidelines.aspx>.
22. Rais-Bahrami, K. and K.P. Van Meurs, *Venoarterial versus venovenous ECMO for neonatal respiratory failure*. *Semin Perinatol*, 2014. **38**(2): p. 71-7.
23. Melchior, R.W., et al., *Evolution of membrane oxygenator technology for utilization during pediatric cardiopulmonary bypass*. *Pediatric Health Med Ther*, 2016. **7**: p. 45-56.
24. Lequier, L., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation circuitry*. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. **14**(5 Suppl 1): p. S7-12.
25. Mockros, L.F. and R. Leonard, *Compact cross-flow tubular oxygenators*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1985. **31**: p. 628-33.
26. Kaye, M.P., et al., *Use of a capillary membrane oxygenator for total cardiopulmonary bypass in calves*. *J Surg Res*, 1973. **14**(1): p. 58-63.
27. J.W. Mulholland, J.C.S., X.Y. Luo, *Blood flow and damage by the roller pumps during cardiopulmonary bypass*. *Journal of Fluids and Structures*, 2005. **20**(1): p. 129-140.
28. Riley, J.B., P.D. Scott, and G.J. Schears, *Update on safety equipment for extracorporeal life support (ECLS) circuits*. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009. **13**(3): p. 138-45.
29. Peek, G.J., et al., *Tubing failure during prolonged roller pump use: a laboratory study*. *Perfusion*, 1999. **14**(6): p. 443-52.
30. Snyder, E.J., et al., *Investigation of fatigue failure of S-65-HL "Super Tygon" roller pump tubing*. *J Extra Corpor Technol*, 1996. **28**(2): p. 79-87.
31. Thiagarajan, R.R. *Extracorporeal Membrane Oxygenation in Infants and Children*. 2016; Available from: <http://thoracickey.com/extracorporeal-membrane-oxygenation-in-infants-and-children/>.
32. O'Brien, C., et al., *Centrifugal pumps and hemolysis in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients: An analysis of Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry data*. *J Pediatr Surg*, 2017. **52**(6): p. 975-978.
33. C. Schmid, A.P., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation*. Vol. 1. 2011: Springer Verlag.
34. Duffett, M., et al., *Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Care*, 2007. **11**(3): p. R66.
35. El Shahed, A.I., et al., *Surfactant for meconium aspiration syndrome in term and late preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(12): p. CD002054.
36. Forster, K.M., et al., *[Establishment of a Neonatal ECMO Programme on the Basis of a Special Training Programme--A 6-year Analysis]*. *Z Geburtshilfe Neonatol*, 2015. **219**(6): p. 274-80.
37. Kamdar, A., N. Rintoul, and L. Raffini, *Anticoagulation in neonatal ECMO*. *Semin Perinatol*, 2018. **42**(2): p. 122-128.
38. Hirsh, J., et al., *Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. **21**(7): p. 1094-6.
39. Green, T.P., et al., *Inactivation of heparin during extracorporeal circulation in infants*. *Clin Pharmacol Ther*, 1990. **48**(2): p. 148-54.
40. Cheng, R., et al., *Complications of extracorporeal membrane oxygenation for treatment of cardiogenic shock and cardiac arrest: a meta-analysis of 1,866 adult patients*. *Ann Thorac Surg*, 2014. **97**(2): p. 610-6.
41. Fletcher, K., R. Chapman, and S. Keene, *An overview of medical ECMO for neonates*. *Semin Perinatol*, 2018. **42**(2): p. 68-79.

42. Muszynski, J.A., et al., *RBC Transfusion Practice in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support*. Crit Care Med, 2018. **46**(6): p. e552-e559.
43. Chevuru, S.C., et al., *Multicenter analysis of platelet transfusion usage among neonates on extracorporeal membrane oxygenation*. Pediatrics, 2002. **109**(6): p. e89.
44. Cho, H.J., et al., *Anticoagulation Therapy during Extracorporeal Membrane Oxygenator Support in Pediatric Patients*. Chonnam Med J, 2017. **53**(2): p. 110-117.
45. Andreas W. Flemmer, K.F., *Leitlinien Neonatale ECMO*. 2015, Perinatalzentrum der LMU München.
46. Stansfield, B.K., et al., *Outcomes following routine antithrombin III replacement during neonatal extracorporeal membrane oxygenation*. J Pediatr Surg, 2017. **52**(4): p. 609-613.
47. Toomasian, J.M. and R.H. Bartlett, *Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century*. Perfusion, 2011. **26**(1): p. 5-6.
48. Dalton, H.J., et al., *Hemolysis During Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation: Associations With Circuitry, Complications, and Mortality*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(11): p. 1067-1076.
49. Dhama, R., et al., *In vitro comparison of the delivery of gaseous microemboli and hemodynamic energy for a diagonal and a roller pump during simulated infantile cardiopulmonary bypass procedures*. Artif Organs, 2014. **38**(1): p. 56-63.
50. Wang, S., et al., *Laboratory Evaluation of Hemolysis and Systemic Inflammatory Response in Neonatal Nonpulsatile and Pulsatile Extracorporeal Life Support Systems*. Artif Organs, 2015. **39**(9): p. 774-81.
51. Outcomes, K.D.I.L., *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury*. Kidney International Supplements, 2012. **2**(1).
52. Adedayo, P., et al., *Impact of Pulsatile Flow Settings on Hemodynamic Energy Levels Using the Novel Diagonal Medos DP3 Pump in a Simulated Pediatric Extracorporeal Life Support System*. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2014. **5**(3): p. 440-8.
53. *Neues aus der Industrie: Neue MEDOS-Blutpumpe DELTASTREAM® DP3*. Kardiotechnik, 2010(3): p. 81.
54. Bulas, D. and P. Glass, *Neonatal ECMO: neuroimaging and neurodevelopmental outcome*. Semin Perinatol, 2005. **29**(1): p. 58-65.
55. Hervey-Jumper, S.L., et al., *Neurological complications of extracorporeal membrane oxygenation in children*. J Neurosurg Pediatr, 2011. **7**(4): p. 338-44.
56. Fleming, G.M., et al., *The Incidence of Acute Kidney Injury and Its Effect on Neonatal and Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Outcomes: A Multicenter Report From the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation Study Group*. Pediatr Crit Care Med, 2016. **17**(12): p. 1157-1169.
57. Fleming, G.M., et al., *Mechanical component failures in 28,171 neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation courses from 1987 to 2006*. Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(4): p. 439-44.
58. Zabrocki, L.A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality*. Crit Care Med, 2011. **39**(2): p. 364-70.
59. Hammond, B.G., et al., *Identifying an Oxygenation Index Threshold for Increased Mortality in Acute Respiratory Failure*. Respir Care, 2017. **62**(10): p. 1249-1254.

60. Lou, S., et al., *Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation: prevalence, risk factors, and outcomes*. Crit Care Med, 2014. **42**(5): p. 1213-20.
61. Hans D. Bruhn, U.R.F., Heiner Schäfer, *LaborMedizin: Indikationen, Methodik und Laborwerte; Pathophysiologie und Klinik*. Vol. 2. 2008: Schattauer GmbH.
62. Jenks, C.L., et al., *High Hemoglobin Is an Independent Risk Factor for the Development of Hemolysis During Pediatric Extracorporeal Life Support*. J Intensive Care Med, 2017.
63. Guimbretiere, G., et al., *Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO*. Perfusion, 2018: p. 267659118814690.
64. Ontaneda, A. and G.M. Annich, *Novel Surfaces in Extracorporeal Membrane Oxygenation Circuits*. Front Med (Lausanne), 2018. **5**: p. 321.
65. Abrams, D., et al., *Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study*. Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 844-852.
66. Lubnow, M., et al., *D-dimers as an early marker for oxygenator exchange in extracorporeal membrane oxygenation*. J Crit Care, 2014. **29**(3): p. 473 e1-5.
67. Dornia, C., et al., *D-dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation*. Artif Organs, 2015. **39**(9): p. 782-7.
68. Philipp, A., et al., *Life span of different extracorporeal membrane systems for severe respiratory failure in the clinical practice*. PLoS One, 2018. **13**(6): p. e0198392.
69. Jonathan R. Sarik, H.T.P., Hitoshi Hirose, Nicholas C. Cavarocchi, *Antithrombin III Deficiency in patients requiring Mechanical Circulatory Support*. Journal of Cardiology & Clinical Research, 2014. **2**(1): p. 1017.
70. Judith Ju-Ming Wong, J.C.M.L., Yee Hui Mok, Jan Hau Lee, *Anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation*. Journal of Emergency and Critical Care Medicine, 2018. **12**(2).
71. Todd Tzanetos, D.R., et al., *The Use of Recombinant Antithrombin III in Pediatric and Neonatal ECMO Patients*. ASAIO J, 2017. **63**(1): p. 93-98.
72. Doymaz, S., M. Zinger, and T. Sweberg, *Risk factors associated with intracranial hemorrhage in neonates with persistent pulmonary hypertension on ECMO*. J Intensive Care, 2015. **3**(1): p. 6.
73. Risnes, I., et al., *Interleukin-6 may predict survival in extracorporeal membrane oxygenation treatment*. Perfusion, 2008. **23**(3): p. 173-8.
74. Doellner, H., et al., *Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis*. J Pediatr, 1998. **132**(2): p. 295-9.
75. Buck, C., et al., *Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection*. Pediatrics, 1994. **93**(1): p. 54-8.
76. Coffin, S.E., et al., *Nosocomial infections in neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation*. Infect Control Hosp Epidemiol, 1997. **18**(2): p. 93-6.
77. Bizzarro, M.J., et al., *Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults*. Pediatr Crit Care Med, 2011. **12**(3): p. 277-81.
78. Millar, J.E., et al., *The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology*. Crit Care, 2016. **20**(1): p. 387.
79. Biffi, S., et al., *Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention*. Int J Antimicrob Agents, 2017. **50**(1): p. 9-16.

80. Bateman, S.T., et al., *Anemia, blood loss, and blood transfusions in North American children in the intensive care unit*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **178**(1): p. 26-33.
81. Smith, A., et al., *Red blood cell transfusion volume and mortality among patients receiving extracorporeal membrane oxygenation*. Perfusion, 2013. **28**(1): p. 54-60.
82. Stiller, B., et al., *Consumption of blood products during mechanical circulatory support in children: comparison between ECMO and a pulsatile ventricular assist device*. Intensive Care Med, 2004. **30**(9): p. 1814-20.
83. Fiser, R.T., et al., *RBC transfusion in pediatric patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: is there an impact on tissue oxygenation?* Pediatr Crit Care Med, 2014. **15**(9): p. 806-13.
84. Valentine, S.L., et al., *Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative*. Pediatr Crit Care Med, 2018. **19**(9): p. 884-898.
85. Kumar, T.K., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in postcardiotomy patients: factors influencing outcome*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. **140**(2): p. 330-336 e2.
86. Miller, B.E., et al., *Predicting and treating coagulopathies after cardiopulmonary bypass in children*. Anesth Analg, 1997. **85**(6): p. 1196-202.
87. Oliver, W.C., *Anticoagulation and coagulation management for ECMO*. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 2009. **13**(3): p. 154-75.
88. Perry, R., et al., *Antithrombin III administration in neonates with congenital diaphragmatic hernia during the first three days of extracorporeal membrane oxygenation*. J Pediatr Surg, 2013. **48**(9): p. 1837-42.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Der doppellumige Katheter zur VV-ECMO Kanülierung wird in den rechten Vorhof platziert. Modifiziert nach einer Abbildung von Rais-Bahrami et al. [22].....	6
Abbildung 2: Zentrale Kanülierung für VA-ECMO. Sauerstoffarmes Blut (blau) wird über den venösen Katheter (V. jugularis interna) aus dem rechten Vorhof drainiert und sauerstoffreiches Blut (rot) wird über den arteriellen Katheter (A. carotis interna) zurück in den Aortenbogen infundiert [16].....	7
Abbildung 3: Schematische Darstellung eines ECMO-Kreislaufes. Sauerstoffarmes Blut (blau) fließt durch die venöse Kanüle zur Blutpumpe und danach zum Oxygenator. Als sauerstoffreiches Blut (rot) fließt es danach über den Wärmeaustauscher (häufig integriert in den Oxygenator) durch die arterielle Kanüle zurück in den Kreislauf des Patienten [19]. Modifiziert nach einer Abbildung von Rais-Bahrami et al. [22].....	8
Abbildung 4: Schematische Darstellung einer außendurchströmenden Hohlfasermembran. Modifiziert von Kaye et al. [26].....	9
Abbildung 5: Schematische Darstellung einer okklusiven Rollerpumpe. Modifiziert nach Mulholland et al [27].....	10
Abbildung 6: Schematische Darstellung einer nicht-okklusiven Zentrifugalpumpe. Modifiziert nach Thiagarajan et al. [31].....	10
Abbildung 7: Der diagonal angeordnete Puppenkopf der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3. (Mit freundlicher Genehmigung von Xenios AG).....	11
Abbildung 8: Hämoglobinwerte (g/dl) im Verlauf, * = $p < 0,05$	28
Abbildung 9: Laktatdehydrogenase (U/l) im Verlauf.....	29
Abbildung 10: Freies Hämoglobin (mg/dl) im Verlauf, * = $p < 0,05$	30
Abbildung 11: Darstellung der positiven Korrelation zwischen LDH (U/l) und der Flussrate (mL/min, links) und LDH und der Drehzahl (/min, rechts).....	31
Abbildung 12: Darstellung der negativen Korrelation zwischen LDH (U/l) und venösen Eingangsdruck (cmH ₂ O).....	31
Abbildung 13: AT III (%) im Verlauf, * = $p < 0,05$	33
Abbildung 14: Fibrinogen (mg/dl) im Verlauf, * = $p < 0,05$	34

Abbildung 15: Korrelation zwischen TK Verbrauch (mL/kgKG) und ECMO-Dauer in Stunden
(h).....38

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Fallzahlen und Überlebensraten von ECMO-Patienten weltweit, in Abhängigkeit vom Lebensalter (Internationaler Bericht der ELSO, Stand Juli 2018) [17]. (ECPR = extrakorporale kardiopulmonale Reanimation).....	4
Tabelle 2: Voraussetzungen und respiratorische Kriterien der ELSO für die ECMO-Indikationsstellung beim Neugeborenen mit neonatalem Lungenversagen [19].....	5
Tabelle 3: ECMO Indikation bei neonatalen Krankheitsbildern [19, 21].....	6
Tabelle 4: Vor- und Nachteile von VA- und VV-ECMO [22].....	8
Tabelle 5: ELSO Kontraindikationen für eine ECMO-Behandlung in der Neonatologie [19].....	14
Tabelle 6: Technische Daten der Medos Deltastream® DP3 [7].....	20
Tabelle 7: Demografische Daten, Oxygenation Index (OI), ECMO-Dauer und Überleben der behandelten Patienten. (ACD = alveolokapilläre Dysplasie, CDH = kongenitale Zwerchfellhernie, MAS = Mekoniumaspirationssyndrom und MI = Mekoniumileus).....	24
Tabelle 8: Todesursachen nach Todeszeitpunkt. (HIE = hypoxisch ischämische Enzephalopathie).....	25
Tabelle 9: Komplikationen der ECMO-Patienten; mehrere Komplikationen pro Patient möglich. (DIC = disseminierte intravasale Koagulopathie).....	26
Tabelle 10: Mittelwert ± SD des gesamtem Patientenkollektiv und p-Wert der zentralen Tendenz zwischen den überlebenden und der verstorbenen Patienten für die Flussrate (mL/min und mL/min/kgKG), die Drehzahl (/min) und den venösen Eingangsdruck (cmH ₂ O).....	27
Tabelle 11: Hämolyseparameter im Verlauf (Hb (g/dl), LDH (U/l) und freies Hb (fHb; mg/dl)).....	27
Tabelle 12: Thrombozytenzahl (TZ, G/l), D-Dimere (DD, µg/ml), AT III (%) und Fibrinogen (Fib, mg/dl) im Verlauf.....	32
Tabelle 13: Laktatwerte (mmol/l) im Verlauf.....	35
Tabelle 14: Interleukin-6 (pg/ml) im Verlauf.....	35
Tabelle 15: Gesamteiweiß (g/dl) im Verlauf.....	36
Tabelle 16: Erythrozentkonzentrat (EK) Verbrauch (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) als Median, p-Wert der Korrelation mit der ECMO-Dauer (h) und p-Wert des Vergleichs der zentralen Tendenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten..	37

Tabelle 17: Thrombozytentransfusionskonzentrat (TK) Verbrauch (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) als Mittelwert, r- und p-Wert der Korrelation mit der ECMO-Dauer (h) und p-Wert des Vergleichs der zentralen Tendenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.....	37
Tabelle 18: FFP Verbrauch (Absolut, mL/kgKG und mL/kgKG pro ECMO-Dauer (d)) als Mittelwert, p-Wert der Korrelation mit der ECMO-Dauer (h) und p-Wert des Vergleichs der zentralen Tendenz zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten.....	38
Tabelle 19: Übersicht der aktuell verfügbaren Studien zum Einsatz der ECMO-Konsole Medos Deltastream® DP3 bei neonatologisch/pädiatrischen Patienten.....	40
Tabelle 20: Prozentangaben der Patienten, die eine moderate (50 - <100 mg/dl fHb) oder schwere (\geq 100 mg/dl fHb) Hämolyse erlitten haben, unterteilt in Gesamt, Neugeborene, Respiratorische Indikation und VA-ECMO. Die Studie mit der niedrigsten Hämolyserate ist in jeder Kategorie hervorgehoben.....	45