

**Aus der Klinik für Innere Medizin V Universitätsklinikum des Saarlandes,
Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals**

**Inzidenz und Prädiktoren von venösen
Thromboembolien unter Therapie mit
veno-venöser extrakorporaler
Membranoxygenierung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2016**

vorgelegt von Franziska Christina Trudzinski geb. am 15.07.1976 in Aachen

I. Inhaltsverzeichnis

I.	Inhaltsverzeichnis	1
II.	Verzeichnis der Abkürzungen	3
III.	Abbildungsverzeichnis	4
IV.	Zusammenfassung auf englisch	5
V.	Zusammenfassung auf deutsch	6
1.	Einleitung	7
1.1	Thrombosen und Thromboembolien.....	7
1.1.1	Pathogenese.....	7
1.1.2	Diagnostik.....	8
1.2	Die extrakorporale Membranoxygenierung.....	9
1.2.1	Definition.....	9
1.2.2	Therapieindikationen.....	9
1.2.3	Entwicklungsgeschichte.....	11
1.2.4	Physiologische Grundlagen des Gasaustausches an extrakorporalen Membranen.....	12
1.2.5	Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs.....	14
2.	Problemstellung	16
3.	Material und Methoden	17
3.1	Patientenkollektiv.....	17
3.1.1	Einschlusskriterien.....	17
3.1.2	Ausschlusskriterien.....	17
3.2	Extrakorporale Membranoxygenierung.....	18
3.2.1	Indikationsstellung.....	18
3.2.2	Gefäßzugänge und Kanülen.....	18
3.2.3	Oxygenatoren, Wärme- Antriebs- und Steuereinheit.....	21
3.3	Allgemeine Intensivtherapie.....	21
3.3.1	Sedation, Volumen- und Katecholamintherapie.....	21
3.4	Labordiagnostik, Antikoagulation und Transfusionen.....	21
3.4.1	Labordiagnostik.....	21
3.4.2	Antikoagulation.....	22
3.4.3	Transfusion von Blutprodukten und Substitution von Gerinnungsfaktoren.....	22
3.5	Diagnose von Thrombosen und Thromboembolien.....	23
3.5.1	Untersuchung der Lagebeziehung von ECMO Kanülen und Thrombosen.....	23
3.6	Statistische Analyse.....	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Patientenkollektiv.....	26
4.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika.....	27
4.2	Extrakorporale Membranoxygenierung.....	29
4.2.1	Konfiguration des extrakorporalen Kreislaufs und Dauer der Therapie.....	29
4.3	Die Inzidenz venöser Thromboembolien im Anschluß an die ECMO	

	Therapie.....	30
4.3.1	Die Inzidenz venöser Thromboembolien nach ECMO Therapie, Auswertung von Bildgebung und Obduktionsbefunden	30
4.3.2	Diagnose von Lungenembolien, Auswertung von Bildgebung und Obduktionsbefunden	30
4.3.3	Untersuchung der Lagebeziehung von ECMO Kanülen und Thrombosen ..	31
4.4	Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie.....	32
4.4.1	Allgemeine Patientencharakteristika.....	32
4.4.2	Kanülierung	33
4.4.3	Labordiagnostik.....	34
4.4.4	Transfusionen und Substitution	36
4.4.5	Multivariable Auswertung	37
5.	Diskussion.....	38
6.	Literaturverzeichnis	48
7.	Publikationen:	53
7.1	Danksagung	54
8.	Anhang	55

II. Verzeichnis der Abkürzungen

aPTT	Aktiviert partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATIII	Antithrombin III
CF	Cystic Fibrosis
CI	Confidence Interval
CO₂	Kohlendioxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPPV	Continuous Positiv Pressure Ventilation
CT	Computertomografie
CTEPH	Chronische Thromboembolische Pulmonale Hypertonie
CVVHD	Kontinuierliche Nierenersatztherapie
DIC	Disseminierte Intravasale Gerinnung
ECCO₂R	Extracorporeal CO ₂ removal
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenation
EK	Erythrozyten Konzentrate
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FiO₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GFP	Gefrorenes Frischplasma
Hb	Hämoglobin
HCO₃⁻	Bikarbonat
HIT	Heparin-Induzierte Thrombozytopenie
IE	Internationale Einheit
ILD	Interstitielle Lungenerkrankung
INR	International Normalized Ratio
IPAH	Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
KUS	Kompressionsultraschall
LE	Lungenembolie
LFPPV	Low-Frequency Positive Pressure Ventilation
LTX	Lungentransplantation
MRT	Magnetresonanztomographie
NMH	Niedermolekulares Heparin
O₂	Sauerstoff
OR	Odds Ratio
PaO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positiver Endexpiratorischer Druck
PH	pulmonalarterielle Hypertonie
PPSB	Prothrombin-Komplex
ScvO₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SO₂	Sauerstoffsättigung
TVT	Tiefe Venenthrombose
UFH	Unfraktioniertes Heparin
UKS	Universitätskliniken des Saarlandes
VTE	Venöse Thromboembolien (Lungenembolie und/oder Venenthrombose)
v-va ECMO	Veno-veno-arterielle ECMO
vv-ECMO	veno-venöse-ECMO

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1 Standard Konfiguration eines veno-venösen ECMO Systems.....	19
Abbildung 2 „Wach ECMO Therapie“ über eine bicavale Doppellumenkanüle.....	20
Abbildung 3 Lagebeziehung von ECMO Kanülen und Thrombosen	24
Abbildung 4 Patientenkollektiv Flussdiagramm der untersuchten Fälle.....	26
Abbildung 5 Indikation zur ECMO Therapie.....	28
Abbildung 6 Grunderkrankungen der Patienten mit sekundärem respiratorischem Versagen	29

Tabellen:

Tabelle 1 Die ARDS Mortalität in Abhängigkeit der Schweregrade	10
Tabelle 2 Verwendete Kanülen.....	20
Tabelle 3 Zielwerte der Antikoagulation unter ECMO Therapie	22
Tabelle 4 Die Inzidenz venöser Thromboembolien nach ECMO Therapie, Auswertung von Bildgebung und Obduktionsbefunden	30
Tabelle 5 Diagnose von Lungenembolien im Anschluss an die ECMO Therapie	31
Tabelle 6 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie , allgemeine Patientencharakteristika	33
Tabelle 7 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie, Kanüllierung	33
Tabelle 8 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie , Labordiagnostik	35
Tabelle 9 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie, Transfusionen und Substitutionen.....	36
Tabelle 10 Multivariable Analyse, binäre logistische Regression	37

IV. Zusammenfassung auf englisch

Incidence and predictors of Venous Thrombosis and Thromboembolism in Patients on Extracorporeal Membrane

Introduction: Even though bleeding and thromboembolic events are major complications of extracorporeal membrane oxygenation, data on the incidence of venous thrombosis and thromboembolism in Patients undergoing veno-venous extracorporeal membrane oxygenation therapy are few. This study analyzes the incidence and predictors of venous thromboembolism in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation due to respiratory failure.

Methods: Retrospective analysis of 102 patients treated on extracorporeal membrane oxygenation in our center from 03/2010 to 05/2015. Patients with thromboembolic events prior to admission were excluded. Diagnosis was made by imaging in survivors and postmortem examination in deceased patients.

Results: We identified 42 survivors and 21 autopsy cases (mean age 46.0 ± 14.4 years; 37 (58.7%) male). 34 patients (54.0%) underwent extracorporeal membrane oxygenation therapy due to acute respiratory distress syndrome, 29 patients (46.0%) with chronic organ failure were bridged to lung transplantation. Despite systemic anticoagulation at a mean PTT of 50.6 ± 12.8 s, (venous thromboembolism 47.0 ± 12.3 s and no venous thromboembolism 53.63 ± 12.51 s ($P = 0.037$)), venous thromboembolism were observed in 29 cases (46.1%). The rate of V. cava thrombosis was 15/29 (51.7%). Diagnosis of pulmonary embolism prevailed in deceased patients (5/21 (23.8%) versus 2/42 (4.8%) ($P = 0.036$)). In a multivariable analysis only aPTT and time on ECMO predicted venous thromboembolism. There was no difference in the incidence of clinically diagnosed venous thromboembolism in ECMO survivors and autopsy findings.

Conclusions: venous thromboembolism following extracorporeal membrane oxygenation is frequent and might influence outcome. Quality of anticoagulation and runtime of extracorporeal support predicted thromboembolic events. Current aPTT recommendations might be too low.

V. Zusammenfassung auf deutsch

Einleitung: Blutungen und thromboembolische Ereignisse sind hauptsächliche Komplikationen der Behandlung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung. Belastbare Daten zur Inzidenz venöser Thromboembolien unter Therapie mit venovenöser ECMO existieren kaum.

Methoden: Retrospektive Analyse von 102 Patienten die im Zeitraum 05/2010 bis 11/2015 in unserem Zentrum mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt wurden. Patienten mit venösen thromboembolischen Ereignissen vor Aufnahme wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Diagnose wurde anhand unterschiedlicher bildgebender Verfahren bei überlebenden Patienten und anhand von Autopsieergebnissen bei Verstorbenen gestellt.

Ergebnisse: 42 Fälle überlebender Patienten und 21 Autopsie Fälle (Alter 46.0 ± 14.4 Jahre; 37 (58.7%) männlich) wurden analysiert. Therapieindikation war bei 34 Patienten (54.0%) ein akutes Lungenversagen und in 29 Fällen (46.0%) ein chronisches oder akut auf chronisches respiratorisches Versagen bei Patienten auf der Warteliste zur Lungentransplantation. Trotz systemischer Antikoagulation mit einer mittleren aktivierten partiellen Thromboplastinzeit von 50.6 ± 12.8 s, (Patienten mit venösen Thromboembolien 47.0 ± 12.3 s ohne venöse Thromboembolien 53.63 ± 12.51 s ($P = 0.037$)) wurden venöse Thromboembolien in 29 Fällen (46.1%) beobachtet. Die Rate von Thrombosen der Vena cava war 15/29 (51.7%). Bei verstorbenen Patienten wurden Lungenembolien häufiger diagnostiziert (5/21 (23.8%) versus 2/42 (4.8%) ($P = 0.036$)). In einer multivariablen Analyse waren nur der Anteil der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit $>50\%$ und die Dauer der extrakorporalen Therapie prädiktiv für venöse Thromboembolien. Wir fanden keinen Unterschied in der Inzidenz von venösen Thromboembolien zwischen Überlebenden und Verstorbenen.

Schlussfolgerung: Venöse Thromboembolien im Zusammenhang mit extrakorporaler Membranoxygenierung sind häufig und könnten den klinischen Verlauf beeinflussen. Die Qualität der Antikoagulation sowie die Dauer der Therapie prädiktiv für thromboembolische Ereignisse. Die bisherigen Empfehlungen für die Einstellung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit sind möglicherweise zu tief.

1. Einleitung

1.1 Thrombosen und Thromboembolien

Venöse Thromboembolien (Thrombosen einschließlich ihrer Folgekomplikation Lungenarterienembolie, VTE) sind eine häufige und potentiell lebensbedrohliche Komplikation in der intensivmedizinischen Therapie kritisch kranker Patienten (ATTIA et al., 2001; KAPLAN et al., 2015; MINET et al., 2015).

Neben den allgemeinen Risikofaktoren für venöse Thromboembolien wie Alter, Immobilisation, Übergewicht, einer positiven Eigen- oder Familienanamnese (H. GERLACH, 10. 10. 2015) sind bei diesen Patienten insbesondere zentralvenöse Katheter, eine invasive Beatmung (COOK et al., 2005; KAPLAN et al., 2015), septische Zustände (KAPLAN et al., 2015) sowie eine Therapie mit Vasopressoren (COOK et al., 2005) mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien assoziiert.

1.1.1 Pathogenese

Der Entstehung venöser Thromboembolien (VTE) liegt eine multifaktorielle Genese zugrunde. Der deutsche Pathologe Rudolf Virchow hat bereits 1862 ein Modell postuliert, demnach Anomalitäten in der Zusammensetzung des Blutes im Zusammenhang mit Eigenschaften der Gefäßwand sowie Besonderheiten des Blutflusses wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung von Thrombosen und Thromboembolien darstellen (VIRCHOW, 1862). Mittels molekularbiologischen Methoden konnten mittlerweile eine Vielzahl von Faktoren identifiziert werden, welche die Relevanz der „Virchow Trias“ bis heute untermauern (WOLBERG et al., 2012). Wir gehen heute davon aus, dass neben einem Ungleichgewicht von pro- und antikoagulatorischen Proteinen, die Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren beziehungsweise deren fehlende Inaktivierung, sowie Marker der Aktivierung oder Schädigung zellulärer Blutbestandteile und Inhibitoren der Fibrinolyse die Entstehung von Thrombosen begünstigen (WOLBERG et al., 2012). Das Gefäßendothel spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Die endothelinduzierte prokoagulatorische Antwort auf vaskuläre Schädigungen mit Exposition subendothelialer Strukturen (Kollagen, Thromboxan und von Willebrand Faktor) ist überlebensnotwendig (OLIVER, 2009). In der klinischen Praxis kommt zudem der Hämodynamik eine besondere Rolle zu. Eine Behinderung der

Flusseigenschaften des Blutes als Folge von Immobilisierung oder einliegenden zentralvenöse Kathetern ist häufig mit der Entwicklung von Thrombosen assoziiert (COOK et al., 2000; H. GERLACH, 10. 10. 2015; KAPLAN et al., 2015).

1.1.2 Diagnostik

Die klassischen Symptome der Venenthrombose sind Ödeme, Schmerzen, Spannungsgefühl, Zyanose sowie sichtbare Umgehungskreisläufe und eine verstärkte Venenzeichnung (GORMAN et al., 2000; H. GERLACH, 10. 10. 2015). Bei kritisch kranken Patienten haben diese Symptome ebenso wie die klinischen Zeichen (Homann und Payr) eine geringe Sensitivität für die Vorhersage von venösen Thromboembolien (H. GERLACH, 10. 10. 2015).

Generell gehören venöse Thromboembolien zu den häufigsten Zufallsbefunden im Rahmen von Obduktionen (ATTIA et al., 2001). Bei kritisch kranken Patienten werden im Rahmen von Obduktionsstudien in 7-27 % der Fälle Lungenembolien diagnostiziert (MCLEOD, GEERTS, 2011; MINET et al., 2015). Neben der besonderen Risikokonstellation ist bei diesen Patienten auch die Diagnostik erschwert. In den aktuellen Empfehlungen zur Diagnostik venöser Thromboembolien werden validierte Scoring-Systeme wie der Wells Score, (WELLS et al., 1995) mit Hilfe derer die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer VTE beurteilt werden kann, berücksichtigt. Sofern eine klinische Wahrscheinlichkeit gegeben ist, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen. Im Falle einer niedrigen bis mittleren klinischen Wahrscheinlichkeit besteht die Möglichkeit D-Dimere zu bestimmen. Als Fibrinolyseprodukte zeigen D-Dimere eine vermehrte Gerinnungs-, sowie die damit verbundene Fibrinolyseaktivität an. Bei relativ guter Sensitivität ermöglicht eine Bestimmung der D-Dimere in diesem Zusammenhang den Ausschluss venöser Thromboembolien. Gerade kritisch kranke und postoperative Patienten haben häufig eine erhöhte Gerinnungs- und Fibrinolyseaktivität sodass hier häufig falsch positive Werte zu erwarten sind, zudem ist bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit der negativ prädiktive Wert der D-Dimer Bestimmung nicht ausreichend hoch, so dass in dieser Situation eine Testung häufig nicht hilfreich ist.

Zur definitiven Diagnosestellung einer TVT ist der Kompressionsultraschall (KUS) die Methode der Wahl. Die Schnittbildverfahren Magnetresonanz (MR)- und Computertomographie (CT) – Phlebographie weisen zudem eine hohe Treffsicherheit

in der Diagnostik im Bereich der Beckenstrombahn und der Vena cava inferior auf und können hier ergänzend eingesetzt werden (H. GERLACH, 10. 10. 2015).

1.2 Die extrakorporale Membranoxygenierung

1.2.1 Definition

Die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist ein Verfahren zur Lungen- bzw. Lungen- und Kreislaufunterstützung. Hierbei wird Patientenblut, welches zuvor aus dem Körperkreislauf ausgeleitet wurde an künstlichen Membranen über Diffusion oxygeniert und decarboxyliert (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Die pumpengetriebenen Verfahren mit Rückgabe des Blutes in den venösen Kreislauf, (veno-venöse-ECMO) ermöglichen eine reine Lungenunterstützung, bei Rückgabe des Blutes in den arteriellen Kreislauf (veno-arterielle ECMO) ist zudem eine Kreislaufunterstützung möglich (BRODIE, BACCHETTA, 2011; KARAGIANNIDIS et al., 2016).

1.2.2 Therapieindikationen

Das schwere akute Lungenversagen (ARDS) ist die Hauptindikation der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung bei erwachsenen Patienten (BRODIE, BACCHETTA, 2011; SHAHEEN et al., 2016). Anhand der Berlin Definition des ARDS von 2012 handelt es sich um eine akute inflammatorische Lungenschädigung mit erhöhter pulmonal vaskulärer Permeabilität, einem erhöhten Lungengewicht sowie einer Verminderung belüfteter Lungenareale. Klinische Zeichen sind die Hypoxämie und der Nachweis von bilateralen pulmonalen Infiltraten in der Bildgebung, sofern diese sich nicht allein durch eine akute Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklären lassen. Das histopathologische Korrelat ist der diffuse Alveolarschaden mit interstitiellem Ödem, Entzündung sowie Ausbildung von hyalinen Membranen (KATZENSTEIN et al., 1976; RANIERI et al., 2012). Prognostisch ist das Ausmaß der Oxygenierungsstörung entscheidend. Anhand des Horowitz-Quotienten [arterieller Sauerstoffpartialdruck (PaO_2)/ inspiratorische Sauerstoffkonzentration (FiO_2)] können drei Schweregrade unterschieden werden (RANIERI et al., 2012). Die Mortalität in Anhängigkeit der jeweiligen ARDS Stadien wird in **Tabelle 1** dargestellt).

Tabelle 1 Die ARDS Mortalität in Abhängigkeit der Schweregrade

Schweregrade	Horowitz-Quotient	Mortalität (95% CI)
mildes ARDS	von 201 bis 300 mmHg	27 (24-30)
moderates ARDS	< 200 mmHg	35 (33-36)
schweres ARDS	100 mmHg	45 (40-49)

Abkürzungen: ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome

Die hohe ARDS Mortalität wird wesentlich durch beatmungsassoziierte Lungenschäden beeinflusst. Hohe intrapulmonale Drücke, Scherkräfte sowie das repetitive Öffnen und Schließen von kollabierten Alveolen führen zu inflammatorischen Umbauprozessen mit irreversiblen Lungenschäden (DOS SANTOS, SLUTSKY, 2004; TREMBLAY, SLUTSKY, 1998). Unter Verwendung adäquater positiver endexpiratorischer Drücke (PEEP) und niedriger Tidalvolumina ist eine Reduktion von Lungenschäden und eine Prognoseverbesserung möglich (LUEDIKE et al., 2014; WANG et al., 2016). Bei schwerwiegenden Verläufen stoßen Lungen protektive Beatmungskonzepte an ihre Grenzen. Folgen sind die arterielle Hypoxie sowie die Hyperkapnie mit Azidose des Blutes. Eine Eskalation der Therapie unter Hinzunahme der extrakorporalen Membranoxygenierung wird üblicherweise bei refraktärer Hypoxämie (Horowitz-Quotient ≤ 80) über 6h und/oder aufgrund einer schweren respiratorischen Azidose ($\text{pH} \leq 7.2$) unter optimaler Therapie erwogen (LUEDIKE et al., 2014).

ECMO ist mittlerweile, neben dem Einsatz bei der Behandlung des ARDS, ein etabliertes Verfahren in der perioperativen Behandlung lungentransplantierter Patienten. Das Verfahren ermöglicht Patienten mit terminalem beatmungsrefraktärem Lungenversagen eine zeitliche Überbrückung der Organfunktion bis zum Erhalt eines geeigneten Spenderorgans. In diesem Zusammenhang ist die primäre ECMO-Therapie ohne invasive Beatmung besonders vorteilhaft (DELLGREN et al., 2015; SCHECHTER et al., 2016). Die ECMO wird in der Transplantationsmedizin zudem intraoperativ (IUS et al., 2016) sowie im Anschluss an die Transplantationen eingesetzt (GULACK et al., 2014).

1.2.3 Entwicklungsgeschichte

Nach erfolgreichem erstem intraoperativem Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine durch Gibbon 1953 (GIBBON, 1954) arbeiteten mehrere Arbeitsgruppen an der Idee des prolongierten extrakorporalen Organersatzes. J.D. Hill gelang 1971 die erste mehrtägige Behandlung eines Patienten an einem extrakorporalen Lungenersatz. Die organunterstützende Therapie des damals 24-jährigen Patienten mit posttraumatischem akutem Lungenversagen konnte nach 75 Stunden erfolgreich beendet werden (HILL et al., 1972). Kurz darauf folgten Berichte von R. Bartlett über die erfolgreiche Behandlung von Neugeborenen und Kindern mit postoperativem Herzversagen, Atemnotsyndrom des Frühgeborenen, Mekoniumaspiration und persistierendem fetalem Kreislauf (BARTLETT et al., 1976). Die Hauptkomplikationen des Therapieverfahrens sind bis heute Blutungsereignisse, insbesondere intrakranielle Blutungen sind gefürchtet (GATTINONI et al., 2011; KALBHENN et al., 2015). L. Gattinoni und T. Kolobow sahen vor dem Hintergrund beatmungsassoziiertes Lungenschäden infolge hoher Beatmungsdrücke (BAEZA et al., 1975) früh das Potential des Verfahrens. Die Entkoppelung des Gasaustausches von der Ventilation eröffnete einen Ausweg aus dem Dilemma des extensiven CO₂ Anstieges mit Azidose des Blutes unter lungenschonenden Beatmungsverfahren. Zur Reduktion der Therapierisiken extrakorporaler Verfahren entwickelten sie 1977 eine „künstliche Membran-Lunge“, die bei niedrigen Blutflussraten eine alleinige CO₂-Entfernung ermöglichte. Die Oxygenierung konnte weiterhin über die schonend beatmete, native Lunge erfolgen (GATTINONI et al., 1978; KOLOBOW et al., 1977). Nach anfänglicher Euphorie folgte 1993 die erste randomisiert kontrollierte Studie, die das neue Verfahren bei erwachsenen Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) untersuchte. Die Kombination von extrakorporaler CO₂ Entfernung (ECCO₂R) und kontrollierter Beatmung mit niedrigen Beatmungsdrücken und Frequenzen (LFPPV) wurde im Vergleich zu konventioneller Überdruckbeatmung mit positiven endexpiratorischen Drücken (CPPV) untersucht. Die Ergebnisse waren ernüchternd: bei deutlich höheren Kosten und Komplikationen konnte kein Vorteil des neuen Verfahrens gegenüber der konservativen Therapie aufgezeigt werden (MORRIS et al., 1994). Im Folgenden fand die ECMO hauptsächlich in der Neonatologie Anwendung und galt bei erwachsenen Patienten außerhalb hochspezialisierter Zentren lange als nicht praktikabel. Vor dem Hintergrund der, trotz optimierter Beatmungstechniken weiterhin, hohen ARDS-Sterblichkeit und den

Fortschritten in der Membrantechnologie folgte 2009 eine randomisiert kontrollierte Multicenterstudie, die extrakorporale Membranoxygenierung mit konventioneller Beatmung verglich. Der CEASAR-Trial untersuchte bei insgesamt 180 Patienten mit schwerem ARDS die Kombination von ECMO und Beatmung mit einer herkömmlichen alleinigen Beatmungstherapie. Die Behandlung der Patienten, die in den ECMO-Therapiearm randomisiert wurden erfolgte in einem spezialisierten Zentrum und beinhaltete eine lungen- protektive Beatmungsstrategie mit der Option einer Therapieeskalation unter Hinzunahme extrakorporaler Membranoxygenierung. Die Patienten der Kontrollgruppe verblieben entsprechend in den jeweiligen Aufnahmekliniken, für die Beatmung dieser Patienten gab es jedoch kein standardisiertes Protokoll. Das 6- Monatsüberleben ohne Einschränkungen lag mit 63% im ECMO-Studienarm deutlich über dem des Kontrollarms, in dem es nur 47% betrug (PEEK et al., 2009). Obgleich es Kritik am Studiendesign gab, sah man in diesen Ergebnissen erstmalig eine Evidenz für die extrakorporale Membranoxygenierung für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerem ARDS. Noch im selben Jahr bestand infolge der großen H1N1 Influenza-Epidemie die Notwendigkeit der Behandlung einer großen Anzahl dieser Patienten, was den endgültigen Einzug der Therapie in die Patientenversorgung zur Folge hatte. In Deutschland wurden im Jahr 2012 etwa dreimal so viele Patienten aufgrund eines respiratorischen Versagens behandelt wie 2007 (KARAGIANNIDIS et al., 2016).

1.2.4 Physiologische Grundlagen des Gasaustausches an extrakorporalen Membranen

1.2.4.1 Transport von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut

Der Sauerstofftransport im Blut erfolgt zu 98% in chemischer Bindung an den roten Blutfarbstoff Hämoglobin (Hb) in den Erythrozyten. Die Verbindung von Hämoglobin und Sauerstoff wird Oxyhämoglobin genannt. Die Sauerstoffsättigung des Blutes (sO_2) beschreibt den Anteil des Oxyhämoglobins am gesamten Hämoglobin. Der Sauerstoffgehalt des Blutes ($V\%$) kann anhand der unten genannten Formel durch die Sauerstoffsättigung, die Hämoglobinkonzentration und dessen Sauerstoffbindungskapazität (in vivo 1,34 mL O_2 /g Hb) bestimmt werden.

$$\text{Sauerstoffgehalt (V\%)} = [\text{Hb}] \text{ g/dl} \times 1.34 \times \text{SO}_2$$

Bei einer 100%igen Sauerstoffsättigung resultiert hieraus rechnerisch eine maximale Transportkapazität von 1,34 mL Sauerstoff pro Gramm Hämoglobin.

Die Sauerstoffbindungskurve beschreibt die Abhängigkeit der Sauerstoffbindungskapazität des Hämoglobins vom O₂-Partialdruck des Blutes. Nach Ligandenbindung an einer der 4 Hämoglobinuntereinheiten erhöht sich die Bindungsaffinität für weitere Liganden (positive Kooperativität), weswegen die Sauerstoffbindungskurve S-förmig verläuft (SAID et al., 2015). Der sigmoidale Verlauf ermöglicht eine optimale Freisetzung des Sauerstoffs im Bereich der Gewebezellen (LÖFFLER, 2007).

Kohlendioxid ist im Blut etwa 20-mal besser löslich als O₂. Nur etwa 10% des CO₂ liegt in physikalisch gelöster Form vor, der größere Anteil wird in chemisch gebundener Form als hauptsächlich in Form von Bikarbonat (HCO₃⁻), aber auch in Carbaminbindungen transportiert. Die CO₂-Bindungskurve beschreibt die Abhängigkeit des CO₂-Gehalts vom CO₂-Partialdruck des Blutes. Im Gegensatz zur Sauerstoffbindungskurve fehlt die Sättigungscharakteristik und die CO₂-Bindungskurve ist unter physiologischen Bedingungen linear (SPECKMANN, 2013).

1.2.4.2 Gasaustausch an extrakorporalen Membranen

Aufgrund der Sättigungskinetik der Sauerstoffbindungskapazität wird die Sauerstoffaufnahme über das extrakorporale System bei konstanten Hb-Werten im Wesentlichen durch den Blutfluss bestimmt (SCHMIDT et al., 2013). Um den kompletten Sauerstoffbedarf des menschlichen Körpers (~3.5 ml/kg KG) zu decken, werden in einem veno-venösen ECMO System Blutflüsse von mindestens 6L/min benötigt. Aufgrund der annähernd linearen CO₂-Bindungskurve und der guten Diffusionseigenschaften des Gases wird die Abgabe von CO₂ im Wesentlichen durch den Diffusionsgradienten an der extrakorporalen Membran, sowie deren Durchmesser bestimmt. Die Regulation der CO₂-Auswaschung erfolgt entsprechend über den Glasfluss (SCHMIDT et al., 2013). Theoretisch könnte ein ultra-effizientes System zur extrakorporalen CO₂-Elimination mit Blutflüssen von 500mL/min eine komplette CO₂-Elimination gewährleisten (A BAKER, 2012).

1.2.5 Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs

Der Aufbau des extrakorporalen Kreislaufs ist in **Abbildung 1** schematisch dargestellt. Das sauerstoffarme, kohlendioxidreiche Patientenblut wird über venöse Zugänge aus dem Körperkreislauf in den extrakorporalen Kreislauf ausgeleitet. Die Entnahme des Blutes erfolgt meist über einen singulären femoralen Zugang mit Aspiration von Blut aus der V. cava inferior (A); nach passieren des extrakorporalen Kreislaufs erfolgt die Rückgabe des Blutes in den Körperkreislauf üblicherweise vor dem rechten Vorhof über die rechte V. jugularis interna (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Eine Alternative bieten zweilumige Kanülen, die über einen einzigen Gefäßzugang sowohl die Entnahme als auch die Rückgabe des Blutes ermöglichen (B). Die sogenannten bicavalen Doppellumenkanülen aspirieren Blut aus der V. cava inferior und superior über ein Lumen, die Rückgabe des Blutes vor dem rechten Vorhof erfolgt über ein zweites Lumen. (SHAHEEN et al., 2016; WANG et al., 2008)

Mittels Roller- oder Zentrifugalpumpen [3] wird das Blut über Hohlfasermembranen [2] befördert. Durch die Hohlfaser wird parallel ein Gasgemisch (Sauerstoff oder auch Raumluft) geleitet. Der Austausch von O_2 und CO_2 erfolgt über Diffusion anhand des entstehenden Gradienten. Nach erfolgtem Gasaustausch verlassen das nicht verbrauchte O_2 , sowie das aus dem Blut entfernte CO_2 den Oxygenator durch den Gasauslass und das oxygenierte/decarboxylierte Blut wird in den Körperkreislauf des Patienten zurückgegeben. Um ein Auskühlen des Blutes im extrakorporalen Kreislauf zu vermeiden, erfolgt die Temperaturregulation über eine Wärmeeinheit [5]. Die Bedienung des Systems erfolgt über eine Antriebs- und Steuereinheit [4]. Wenn ein alleiniger Lungenersatz notwendig ist, erfolgt die Rückgabe des Blutes erneut in das venöse System, bei arterieller Rückgabe sind die verwendeten Pumpen in der Lage eine teilweise bis komplette Kreislaufunterstützung zu ermöglichen (BRODIE, BACCHETTA, 2011; KARAGIANNIDIS et al., 2016).

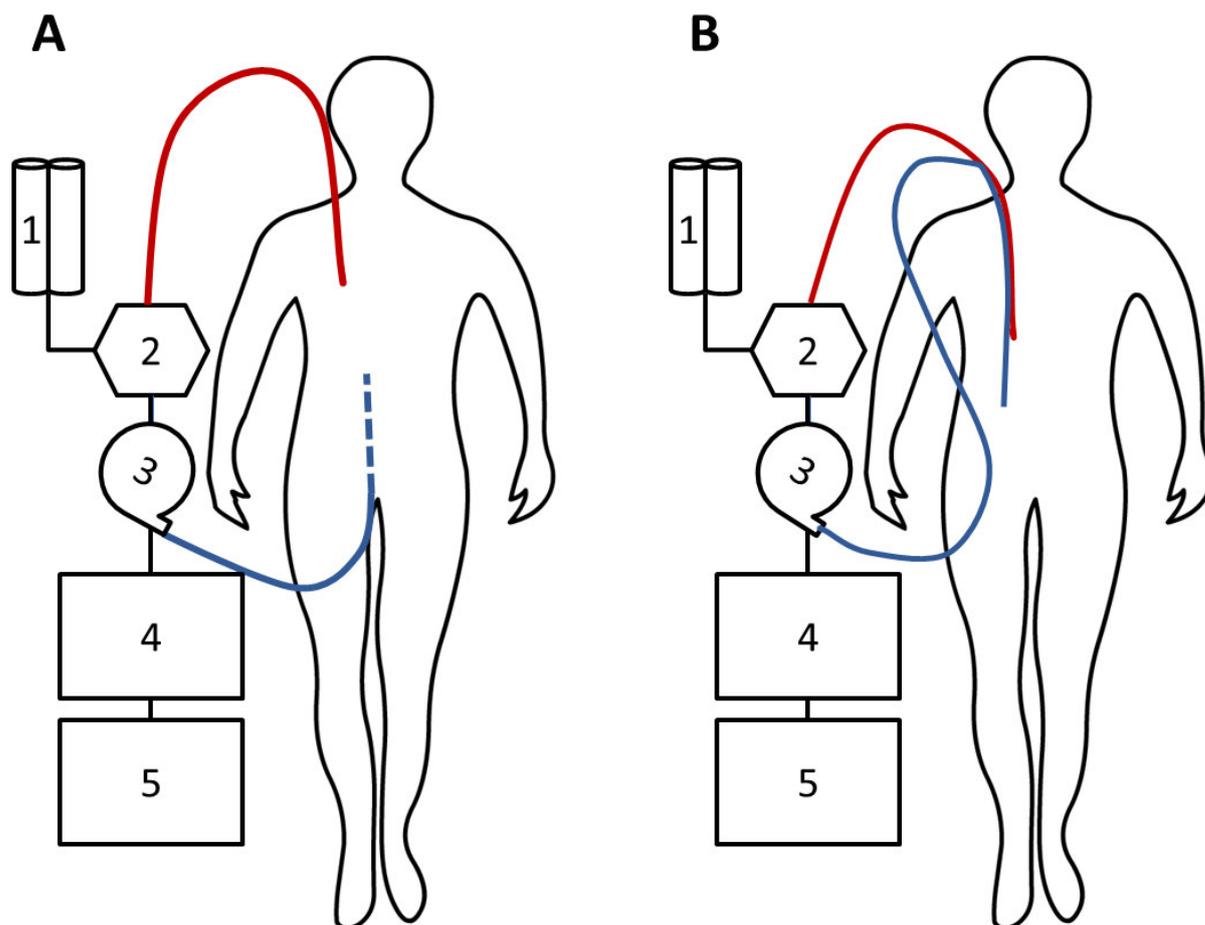


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Konfiguration des extrakorporalen Kreislaufs

Dargestellt sind zwei Standardkonfigurationen eines veno-venösen ECMO Systems.

A: Zwei Gefäßzugänge, das Blut wird über die rechte V. femoralis in den extrakorporalen Kreislauf ausgeleitet (blau), die Rückgabe des Blutes erfolgt über die V. jugularis interna (rot). **B:** Ein Gefäßzugang, über eine bicavale Doppellumenkanüle wird Blut aus der V. cava superior und inferior in den extrakorporalen Kreislauf ausgeleitet (blau) das zweite Kanülenlumen ermöglicht eine Rückgabe des Blutes im Bereich des rechten Vorhofes. **1** Gasanschluss, **2** Oxygenator/Membran, **3** Zentrifugalpumpe, **4** Antriebs- und Steuereinheit, **5** Wärmeeinheit.

2. Problemstellung

Blutungsereignisse sind Hauptkomplikationen der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung. Trotz einer systemischen Antikoagulation kommt es jedoch häufig zur Ausbildung von Blutgerinnseln innerhalb des extrakorporalen Kreislaufes. Es ist davon auszugehen, dass es auch im Körperkreislauf der behandelten Patienten zu einer Ausbildung von Thrombosen und Thromboembolien kommt. Dennoch gibt es kaum Daten bezüglich venöser Thrombosen und Thromboembolien unter Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung. Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Inzidenz sowie Prädiktoren von venösen Thromboembolien unter Therapie mit veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung untersuchen.

Fragestellungen:

- Wie ist die Inzidenz venöser Thromboembolien in Folge einer Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung?
- Gibt es Prädiktoren für das Auftreten der Ereignisse?
- Welchen Einfluss haben die ECMO Konfiguration und die Kanülenlage in der Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten, die im Zeitraum von März 2010 bis November 2015 auf der pneumologischen Intensivstation der Universitätskliniken des Saarlandes (UKS) mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt worden sind, wurden analysiert. Die Identifikation der Fälle erfolgte über eine Abfrage der Klinikums-internen elektronischen Dokumentation (SAP). Des weiteren erfolgte eine Auswertung der elektronisch gespeicherten Leichenbegleitscheine in der Datenbank der Abteilung für Pathologie am UKS. Hierdurch konnten Obduktionsfälle anderer Intensivstationen des UKS die den Einschlusskriterien entsprachen, ermittelt werden. Nach Rücksprache mit den Kollegen der behandelnden Abteilungen (Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie, Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie und Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin) wurden diese Fälle ebenfalls in die Analyse eingeschlossen.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Aufgrund der häufig inkompletten Diagnostik wurden alle Patienten die im stationären Aufenthalt verstorbenen waren, ohne, dass eine Obduktion erfolgt war, von der Analyse ausgeschlossen. Die Fälle verstorbener Patienten bei denen eine Obduktion erfolgt war, wurden in die Analyse einbezogen sofern eine komplette Obduktion erfolgt war. Alle Patienten bei denen eine partielle Obduktion durchgeführt worden war wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die elektronischen Patientenakten aller Patienten wurden bezüglich prästationär diagnostizierter thrombotischer Ereignisse untersucht. Patienten mit vorbekannten thrombotischen Ereignissen (venöse Thrombosen, Thromboembolien oder thromboembolischen Grunderkrankungen z.B. CTEPH) wurden von der Analyse ausgeschlossen.

3.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

3.2.1 Indikationsstellung

Eine Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung wurde bei Patienten mit respiratorischem Versagen erwogen, sofern die Ursache des Organversagens nach Einschätzung der behandelnden Ärzte als reversibel eingestuft wurde. Patienten bei denen die Ursache des Organversagens als nicht reversibel eingestuft wurde, wurden behandelt, sofern es sich um geeignete Kandidaten für eine Lungentransplantation handelte, bzw. die Patienten bereits zur Lungentransplantation (LTX) gelistet waren. Die Therapie wurde begonnen, wenn eine respiratorische Azidose mit pH Werten ≤ 7.2 unter optimaler invasiver Beatmung persistierte, und/oder wenn der Oxygenierungsindex nach Horowitz trotz adäquatem PEEP unter 100 lag. Wache, kooperative Patienten mit hypoxämischem respiratorischem Versagen trotz hoher inspiratorischer Sauerstofffraktion wurde eine Behandlung mittels ECMO ohne vorherige Intubation („Wach-ECMO“) zur Vermeidung der Notwendigkeit einer Intubation angeboten (siehe **Abbildung 3**). Eine Therapie mittels Wach-ECMO wurde erwogen, wenn der Patient orientiert, kooperativ und mit dem Vorgehen einverstanden war.

3.2.2 Gefäßzugänge und Kanülen

Die Anlage der Zugänge für die extrakorporale Membranoxygenierung erfolgte durch die diensthabenden Ärzte der Intensivstationen. Die Kanülen wurden unter sonographischer Kontrolle perkutan in Seldinger-Technik eingebracht. Initial wurde in allen Fällen eine veno-venöse ECMO-Konfiguration mit Drainage und Rückgabe des Blutes über jeweils einen drainierenden und einen rückführenden Schenkel gewählt. Die Konfiguration des extrakorporalen Kreislaufs erfolgte in Abhängigkeit der individuellen Situation und Umstände über zwei getrennte Zugänge (üblicherweise femoral/jugulär) siehe hierzu **Abbildung 1** oder über eine bicavale Doppellumenkanüle siehe **Abbildung 2**.

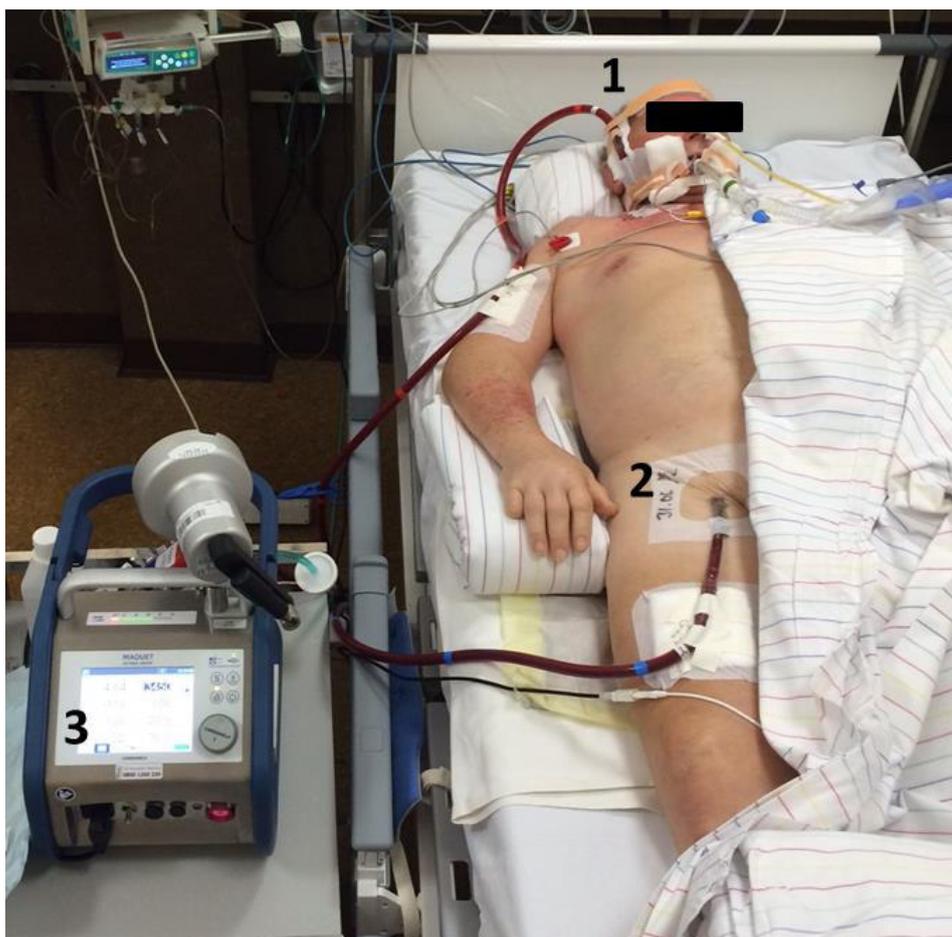


Abbildung 1 Standard Konfiguration eines veno-venösen ECMO Systems

Dargestellt ist die Standardkonfiguration eines veno-venösen ECMO Systems über 2 Gefäßzugänge. **1** rückführende Kanüle, V. jugularis interna (Rückgabe von oxygeniertem decarboxyliertem Blutes in den Patientenkreislauf) **2** drainierende Kanüle, V. femoralis (Drainage von sauerstoffarmem und kohlendioxidreichem in den extrakorporalen Kreislauf). **3** Antriebs- und Steuereinheit.

Bei insuffizienter Oxygenierung unter den so erreichten Drainagevolumina oder therapierefraktärer Kreislaufinsuffizienz mit hohem Vasopressorbedarf war im Verlauf einiger Fälle eine Therapieanpassung notwendig. Um das venöse Angebot zu steigern erfolgte üblicherweise die Anlage einer zweiten drainierenden Kanüle. Zur Kreislaufunterstützung war in wenigen Fällen die Etablierung eines veno-arteriellen Kreislaufes unter Hinzunahme einer arteriellen Kanüle im Sinne einer zweiten rückführenden Kanüle notwendig (Veno-veno-arterielle ECMO mit venöser und arterieller Rückgabe des Blutes, V-va ECMO). In beiden Fällen erfolgte die Verbindung der beiden Kanülen eines Schenkels über ein Y-Stück. Standardzugang des drainierenden ECMO Schenkels waren die rechte Vv. femoralis die Rückführung des Blutes erfolgte in der Regel über die rechte V. jugularis interna. Im Falle einer

intendierten „Wach-ECMO“ Therapie erfolgte, sofern technisch möglich die Anlage einer Doppellumenkanüle, mit nur einem Gefäßzugang, dieser war obligat die rechte V. jugularis interna **siehe Abbildung 2.**

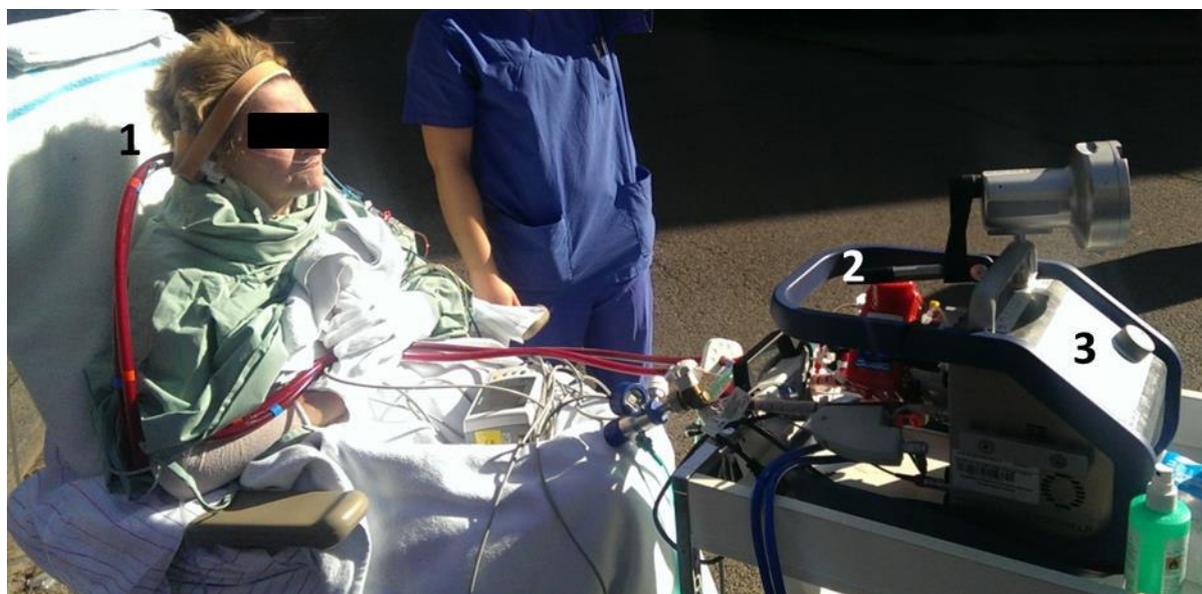


Abbildung 2 „Wach ECMO Therapie“ über eine bicavale Doppellumenkanüle

Dargestellt ist die Konfiguration eines veno-venösen ECMO Systems über eine bicavale Doppellumenkanüle. **1** Doppellumenkanüle mit drainierendem- und rückführendem Schenkel, **2** Oxygenator, **3** Antriebs- und Steuereinheit.

Es wurden ausschließlich heparinbeschichtete Kanülen verwendet, Durchmesser, sowie Hersteller der verwendeten Kanülen sind in **Tabelle 2** aufgetragen.

Tabelle 2 Verwendete Kanülen

	Durchmesser	Hersteller
drainierende Kanüle	23 - 25 F	Maquet, Rastatt
rückführende Kanüle	17 - 21 F	Maquet, Rastatt
Doppellumenkanüle	27 F - 31 F	Avalon Elite, Avalon

Abkürzung: F French (1 F = 1/3 mm)

3.2.3 Oxygenatoren, Wärme- Antriebs- und Steuereinheit

Alle verwendeten Oxygenatoren waren Albumin-Heparin-beschichtet, (HLS Set Advanced 7.0 Bioline Coating, Maquet, Rastatt, Germany) der Betrieb erfolgte über die Antriebs- und Steuereinheit Cardiohelp (Maquet, Rastatt, Germany). Der komplette extrakorporale Kreislauf wurde nach Angaben der Hersteller mit physiologischer Kochsalzlösung vorgefüllt. Zur Vermeidung von Temperaturschwankungen erfolgte die Thermoregulation über eine Wärmeinheit (Heater Unit HU 35, Maquet, Rastatt, Germany oder Deltastream HC, Medos Medizintechnik AG, Stolberg, Germany). Der komplette extrakorporale Kreislauf und die Oxygenatoren wurden täglich optisch auf Blutgerinnsel untersucht.

3.3 Allgemeine Intensivtherapie

3.3.1 Sedation, Volumen- und Katecholamintherapie

Bei sedierten Patienten erfolgte die Analgo-Sedierung gemäß einem stationsinternen Behandlungsstandard. Tägliche Sedationspausen waren obligat. Das hämodynamische Monitoring erfolgte über einen arteriellen Venenkatheter, einen zentralen Venenkatheter, und wenn notwendig über einen Swan-Ganz-Katheter. Die Gabe von Volumen, Katecholaminen und Inotropika erfolgte ebenfalls gemäß einem Protokoll. Die Analgo-Sedations- und Hämodynamik-Protokolle der Station M5-01 finden sich im Anhang. Falls eine Nierenersatztherapie indiziert war, erfolgte diese unter lokaler Citrat-Antikoagulation (Multifiltrate CiCa, Fresenius, Bad Homburg, Germany).

3.4 Labordiagnostik, Antikoagulation und Transfusionen

3.4.1 Labordiagnostik

Die Bestimmung der Routinelaborparameter (Blutbild, Gerinnung, klinische Chemie) erfolgte unmittelbar vor ECMO-Anlage und auf täglicher Basis. Eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik inklusive der Bestimmung von Gerinnungsfaktoren erfolgte zweimal die Woche und im Falle von Blutungskomplikationen. Eine Liste der regelmäßig bestimmten Gerinnungsfaktoren findet sich im Anhang.

3.4.2 Antikoagulation

Die initiale Antikoagulation unter ECMO Therapie erfolgte in allen Fällen mit unfraktioniertem Heparin (UFH). Bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer Heparininduzierten Thrombopenie (HIT) erfolgten eine Umstellung der Therapie auf Argatroban sowie die Durchführung einer HIT Testung mittels Heparin-induziertem Plättchen-Aktivierungstest (HIPA). Bei negativem Testergebnis wurde die Therapie mit UFH fortgeführt. Zur Dosisfindung und Überwachung der Antikoagulation erfolgten Kontrollen der aPTT bis zum Erreichen stabiler Werte in 4-stündigen Abständen, im weiteren Verlauf alle 24h. Die Festlegung der Ziel-aPTT erfolgte unter Berücksichtigung der Empfehlungen zur Antikoagulation der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Zur Vermeidung der Ausbildung von Gerinnseln im extrakorporalen Kreislauf erfolgten bei Blutflussraten < 4l/min eine flussadaptierte Anpassung der Antikoagulation. Die Zielwerte der Antikoagulation in Abhängigkeit der jeweiligen Blutflüsse sind in **Tabelle 3** dargestellt.

Tabelle 3 Zielwerte der Antikoagulation unter ECMO Therapie

Blutfluss	Ziel aPTT
0.8 – 2.0 l	60 – 70 s bzw. 70 – 80 s
2.0 – 4.0 l	55 – 60 (70) s
> 4.0 l	< 55 s

Abkürzungen: l Liter, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit, S Sekunde

3.4.3 Transfusion von Blutprodukten und Substitution von Gerinnungsfaktoren

Gemäß einem abteilungsinternen Standard lag der Trigger für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK) lag bei Hb Werten von ≤ 7.0 g/dl und/oder einer zentralvenösen Sauerstoffsättigung (ScvO₂) $\leq 65\%$ (trotz optimaler inotroper Therapie, sofern indiziert) . Die Transfusion von Thrombozytenkonzentraten erfolgte allgemein bei Werten von $<20/\mu\text{l}$. Bei Blutungsereignissen wurden in Abhängigkeit

der jeweiligen Situation bereits ab Werten $< 50\mu\text{g/l}$ Thrombozytenkonzentrate verabreicht. Die Substitution von gefrorenem Frischplasma (GFP) erfolgte in Einzelfällen zur Optimierung der plasmatischen Gerinnung und gelegentlich im Falle einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC). Die Substitution von Fibrinogen, Prothrombin-Komplex (PPSB), Faktor XIII und Antithrombin III (ATIII) erfolgte bei Blutungen in Anhängigkeit der jeweilig bestimmten Serumkonzentrationen.

3.5 Diagnose von Thrombosen und Thromboembolien

Anhand der elektronischen Patientenakten wurden Arztberichte, die interne stationäre Dokumentation und die Befunde der durchgeführten Bildgebung in einem Zeitraum von bis zu einem Jahr nach Beendigung der ECMO Therapie ausgewertet. Eine Thrombose und/oder Thromboembolie (VTE) wurde als gesichert angesehen, wenn der Befund mittels Duplexsonographie, CT-Angiographie, MR-Angiographie, Phlebographie, oder im Rahmen der durchgeführten Obduktion gesichert wurde. Im Fall eines einzelnen Patienten der unmittelbar nach Entfernung der ECMO-Kanülen klinische Zeichen der akuten Rechtsherzbelastung entwickelte, war die Diagnose einer Lungenembolie akzeptiert worden, ohne dass eine dokumentierte Bildgebung vorlag.

3.5.1 Untersuchung der Lagebeziehung von ECMO Kanülen und Thrombosen

Die Lagebeziehung der Thrombosen zu den zuvor einliegenden ECMO Kanülen wurde anhand der unter Therapie erfolgten Röntgenaufnahmen, sowie den Aufnahmen und Befunden der Diagnosestellung rekonstruiert. (siehe hierzu das Fallbeispiel in **Abbildung 3**).

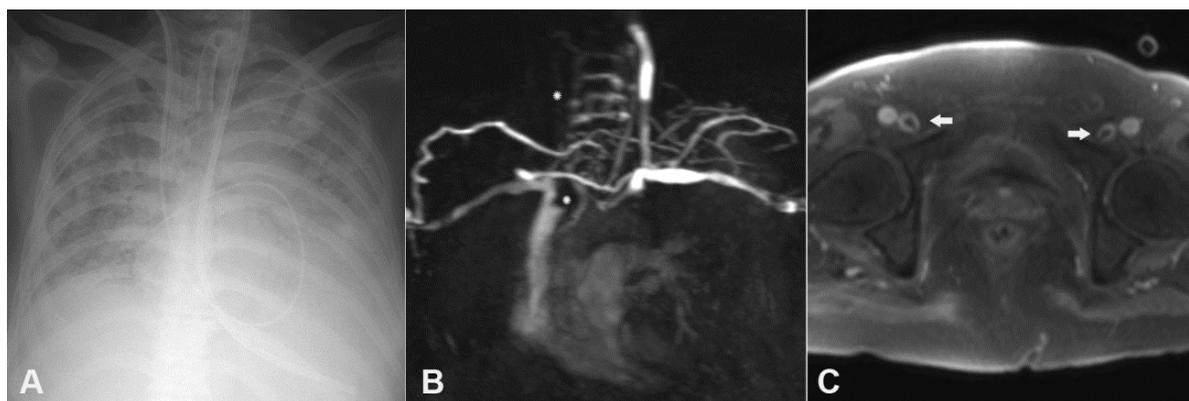


Abbildung 3 Lagebeziehung von ECMO Kanülen und Thrombosen

A) Röntgen-Thorax, ECMO über V jugularis interna und beide Vv. femorales (nicht abgebildet). **(B)** MR-Angiographie, fehlende KM Anreicherung in der rechten V. jugularis interna und der li V. brachiocephalica (Sternchen) mit multiplen thorakalen Kollateralen. **(C)** Thrombosen in beiden Vv Femoralis communis (weiße Pfeile). Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. A. Bücker (UKS).

3.6 Statistische Analyse

Alle quantitativen Variablen wurden anhand von Mittelwerten, Standardabweichung und Kolmogorov-Smirnov Test auf das Vorliegen einer Normalverteilung untersucht. Bei den untersuchten Laborwerten handelt es sich um Mittelwerte über die gesamte Dauer der ECMO Therapie. Zur Analyse bezüglich der Güte der Antikoagulation erfolgte in der Auswertung der Daten neben der Bestimmung von aPTT Mittelwerten auch eine Bestimmung des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert $\geq 50s$, im Folgenden als %aPTT $>50s$ bezeichnet.

Formel: Bestimmung der mittleren aPTT über die Dauer der Behandlung

$$\frac{\text{Anzahl der gemessenen aPTT Werte } >50}{(\text{Anzahl der PTT Messungen}/100)}$$

Um Prädiktoren für das Auftreten venöser Thromboembolien zu identifizieren erfolgte ein Vergleich der Patientengruppe ohne dokumentierte venöse Thromboembolien (VTE) mit den Patienten, bei denen Ereignisse nachgewiesen worden waren. In den zunächst durchgeführten bivariablen Analysen erfolgte die Prüfung für quantitative Variablen mittels t- oder Mann-Whitney U-Test entsprechend

der jeweiligen Verteilung der Werte. Zur Prüfung von Häufigkeitsverteilungen wurde der exakte Test nach Fisher angewandt. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p \leq 0.05$ wurden als signifikant angesehen. Variablen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $(p) \leq 0.1$ wurden in eine multivariable Regressionsanalyse eingeschlossen. Für die Berechnung von Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervallen wurde ein binäres logistisches Regressionsmodell erstellt. Merkmale, die in bivariablen Analysen einen p-Wert von <0.1 zeigten wurden für das logistische Regressionsmodell ausgewählt. Die statistische Analyse wurde mit der Software IBM SPSS Statistics version 21 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

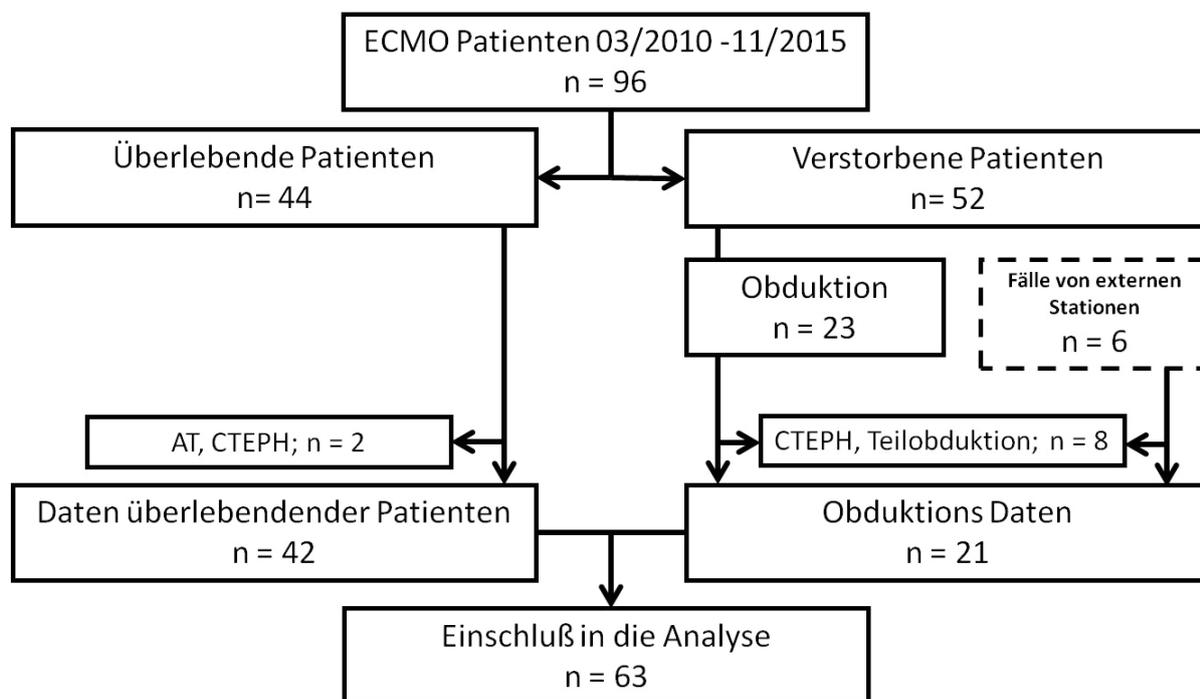


Abbildung 4 Patientenkollektiv Flussdiagramm der untersuchten Fälle.

Es wurden 96 Fälle analysiert die im Zeitraum 03/2010-11/2015 auf der pneumologischen Intensivstation behandelt wurden. Sechs zusätzliche Obduktionsfälle von externen Intensivstationen die den Einschlusskriterien entsprachen, konnten über die Datenbank der Pathologie identifiziert und in die Analyse eingeschlossen werden. Nach Ausschluss aller Patienten die im Rahmen des stationären Aufenthaltes verstorben waren und, derer bei denen bei stationärer Aufnahme benannte thromboembolische Ereignisse dokumentiert waren, sowie der Fälle in denen eine Teilobduktion erfolgt war, wurden 63 Patienten in die folgende Analyse eingeschlossen. **Abkürzungen: ECMO** Extrakorporale Membranoxygenierung; **CTEPH** chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie; **AT** atrialer Thrombus.

Innerhalb des Beobachtungszeitraums wurden 96 Patienten mit schwerem respiratorischem Versagen auf der pneumologischen Intensivstation an der extrakorporalen Membranoxygenierung behandelt. 44 von 96 Patienten (45.8%) konnten nach erfolgreicher Behandlung von der Intensivstation entlassen werden. 52 von 96 Patienten (54.2%) verstarben im Rahmen des stationären Aufenthaltes, entweder noch während des Aufenthaltes auf der Intensivstation oder im Anschluss auf einer der Überwachungs- oder Normalstationen. Unter Berücksichtigung der

unter **3.1.1.** aufgeführten Einschlusskriterien wurden alle 44 überlebenden sowie die 23 verstorbenen Patienten bei denen eine Obduktion durchgeführt worden war weiter analysiert. Anhand der Datenbankabfrage in der Pathologie konnten Obduktionsfälle externer Intensivstationen identifiziert werden. 6 externe Obduktionsfälle die den unter **3.1.1** aufgeführten Einschlusskriterien entsprachen wurden mitberücksichtigt. Gemäß den unter **3.1.2** aufgeführten Ausschlusskriterien wurden nach Durchsicht der elektronischen Patientendokumentation 8 Fälle mit dokumentierten Thrombosen und Thromboembolien bei Aufnahme sowie 2 Fälle in denen auf besonderen Wunsch der Angehörigen eine, Teilobduktion durchgeführt wurde, von der Analyse ausgeschlossen. In die weitere Analyse wurden entsprechend 63 Patienten eingeschlossen, die am UKS zwischen 03/2010 und 11/2015 aufgrund primären oder sekundären respiratorischen Versagens mittels extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt wurden. Siehe hierzu das Flussdiagramm in **Abbildung 4.**

4.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten 37/63, (58.7%) war männlich, das mittlere Alter lag bei 46.0 ± 14.4 Jahren. Die extrakorporale Membranoxygenierung war bei 34 der 63 Patienten, (54.0 %) aufgrund eines primären ARDS begonnen worden. In der überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle, 33 von 34 (97%) lag ein ARDS pulmonaler Genese vor. Die übrigen 29 Patienten (46.0%) wurden aufgrund eines sekundären akuten respiratorischen Versagens, beziehungsweise einer chronischen Organinsuffizienz bei fortgeschrittener pulmonaler Grunderkrankung, behandelt. Diese Patienten waren bei Einleitung der ECMO Therapie in der Mehrzahl bereits auf der Warteliste zur Lungentransplantation. In Ausnahmefällen erfolgte die Evaluation bezüglich einer Transplantation im Rahmen des stationären Aufenthaltes. Die Therapieindikationen werden in **Abbildung 5** dargestellt.

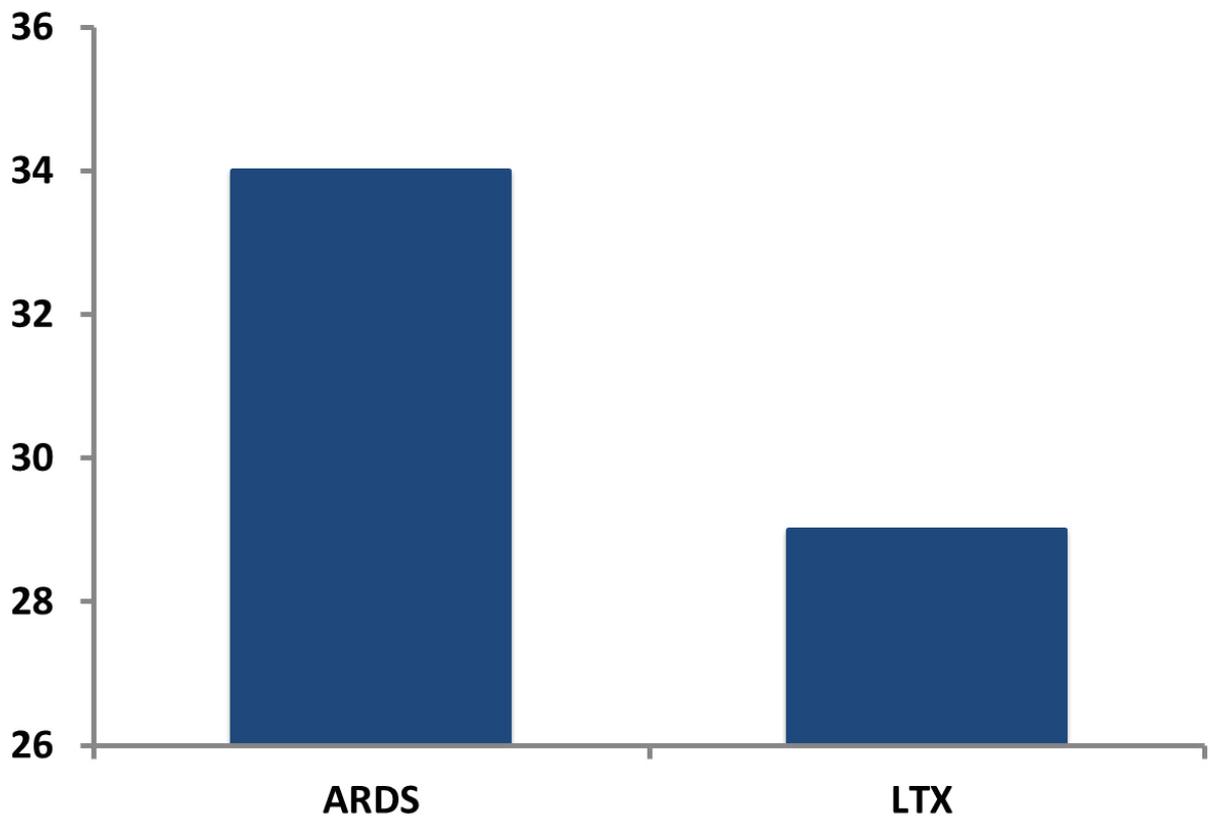


Abbildung 5 Indikation zur ECMO Therapie

N= 64; Abkürzungen: ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome, **LTX** Lungentransplantation

Im Gegensatz zu den ARDS Patienten die mit dem Ziel einer Restitution der eigenen Lunge behandelt wurden erfolgte die ECMO Therapie die im Falle der potentiellen Transplantkandidaten zur Überbrückung der Wartezeit bis zum Angebot eines geeigneten Spenderorgans (bridge to lung transplantation). In der Gruppe der 29 potentiellen Transplantationskandidaten waren interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) mit 14 Fällen (48.3%) die häufigste Grunderkrankung. Die zweite größere Patientengruppe waren Patienten mit Zystischer Fibrose (CF) in 10 Fällen (34.5%) gefolgt von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) in 4 Fällen (13.8%) zudem war eine Patientin mit bekannter idiopathischer pulmonal arterieller Hypertonie (IPAH) behandelt worden. Die Häufigkeitsverteilung der Grunderkrankungen aller potentiellen Transplantkandidaten wird **in Abbildung 6** dargestellt.

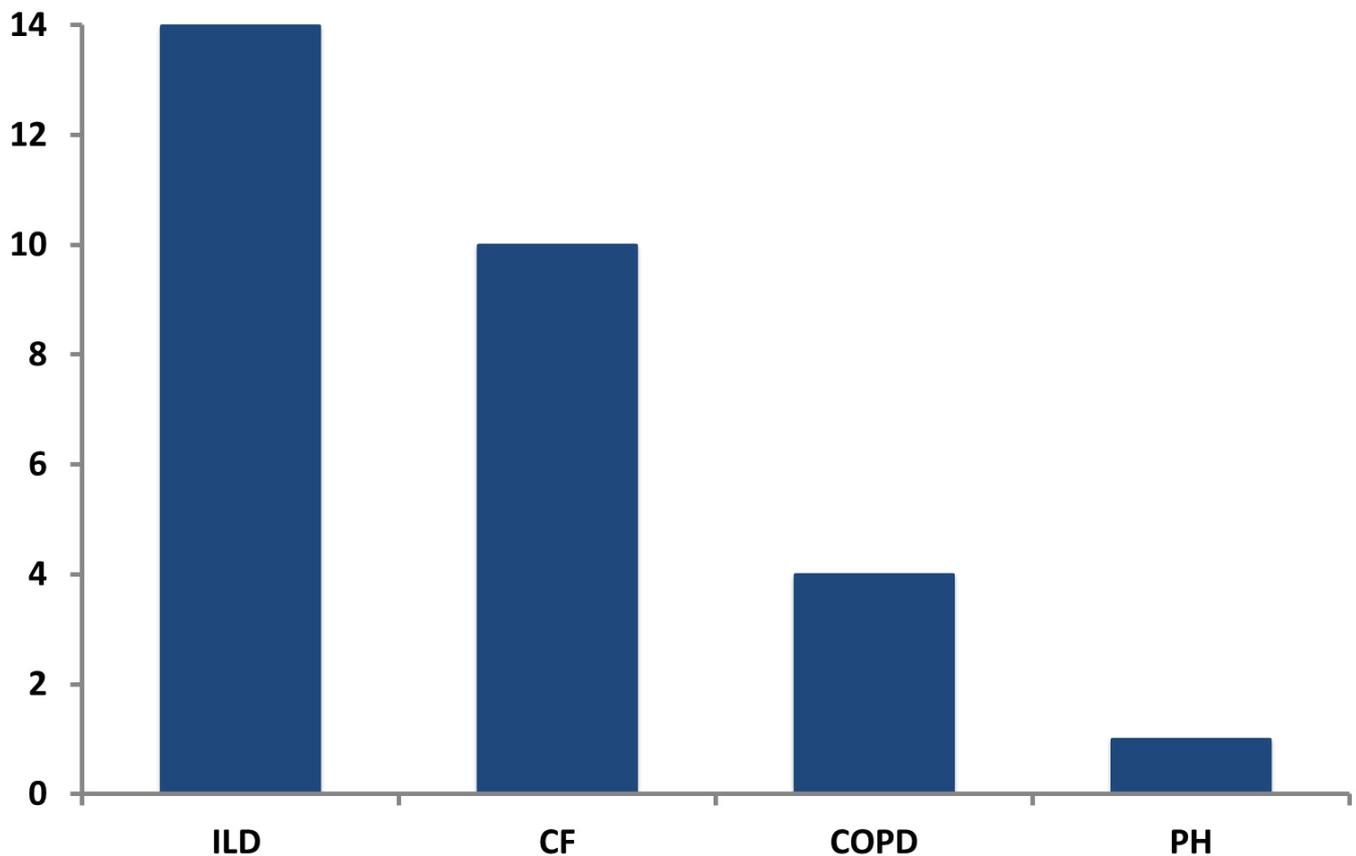


Abbildung 6 Grunderkrankungen der Patienten mit sekundärem respiratorischem Versagen

N= 29; Abkürzungen: **ILD** Interstitielle Lungenerkrankungen, **CF** Zystische Fibrose, **COPD** chronisch obstruktive Lungenerkrankung, **PH** pulmonale Hypertonie

4.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

4.2.1 Konfiguration des extrakorporalen Kreislaufs und Dauer der Therapie

Die ECMO Anlage erfolgte in 57/63 Fällen (90%) auf den behandelnden Stationen. Bei 7/63 Patienten (10%) wurde das Verfahren extern begonnen, die Kanülierung erfolgte in diesen Fällen durch die Kollegen der zuweisenden Kliniken oder durch das mobile ECMO Team des UKS. Der extrakorporale Kreislauf wurde in der Mehrzahl der eingeschlossenen Fälle 52 von 63 (82.5%) über 2 Gefäßzugänge etabliert (üblicherweise Vv. femoralis li. oder re. und V. jugularis interna). In 11 der 63 Fälle (17.5%) erfolgte die Therapie über eine Doppellumenkanüle mit Zugang über die

rechte V. jugularis interna. Die mittlere Dauer der extrakorporalen Membranoxygenierung betrug 22.4 ± 17.4 Tage.

4.3 Die Inzidenz venöser Thromboembolien im Anschluß an die ECMO Therapie

4.3.1 Die Inzidenz venöser Thromboembolien nach ECMO Therapie, Auswertung von Bildgebung und Obduktionsbefunden

Unter Berücksichtigung der klinisch erhobenen Befunde und den Ergebnissen der Obduktionen lagen in 51 von 63 Fällen (80.9%) dokumentierte Befunde von Darstellungen des venösen Gefäßsystems vor. Anhand der Befunde war in 29 der 63 eingeschlossenen Fälle (46.1%) eine Thrombose und/oder Thromboembolie (VTE) im Anschluß an die ECMO Therapie dokumentiert worden. Die Diagnosestellung erfolgte in 11 der 29 Fällen anhand der Obduktionsbefunde. In 8 von 29 Fällen konnte die endgültige Diagnose mittels Kompressions- bzw. Duplexsonographie gesichert werden. In 6 Fällen (20.6%) wurde die Diagnose im Rahmen einer CT-Angiographie und 2 Fällen (6.9%) mittels MR-Angiographie gesichert. In den übrigen 2 Fällen war die Diagnosestellung jeweils mittels Phlebographie bzw. anhand einer klinischen Diagnose einer akuten Lungenembolie gestellt worden. Die statistische Auswertung der Ergebnisse ergab keinen Unterschied bezüglich der Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei überlebenden Patienten und den Obduktionsfällen ($P = 0.549$). Die VTE Inzidenz bei überlebenden Patienten und Obduktionsfällen wird in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 4 Die Inzidenz venöser Thromboembolien nach ECMO Therapie, Auswertung von Bildgebung und Obduktionsbefunden

	Keine VTE N = 34	VTE N = 29	P
Überlebende Patienten	24/42 (57)	18/24 (43)	0.549
Obduktionsfälle	10/21 (48)	11/21 (52)	

Alle Merkmale werden als Fallzahl (%) angegeben. **Abkürzungen:** VTE venöse Thromboembolie

4.3.2 Diagnose von Lungenembolien, Auswertung von Bildgebung und Obduktionsbefunden

Im Gegensatz zur allgemeinen Diagnose venöser Thromboembolien wurden Lungenembolien wurden signifikant häufiger im Rahmen der Obduktionen

diagnostiziert ($P = 0.036$). In 5 der 21 Obduktionen (23.8%) konnten Lungenembolien nachgewiesen werden. Es handelte sich hierbei überwiegend um Zufallsbefunde und nur in einem Fall wurde die Lungenembolie in der abschließenden Bewertung der Obduktion als Todesursache angesehen. Der 54-Jährige Patient war aufgrund einer idiopathischen Lungenfibrose mit terminalem Organversagen bis zum Erhalt eines geeigneten Spenderorganes über 36 Tage an der ECMO behandelt worden. Trotz dokumentierter Venenthrombosen war bei terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz und einer schweren, am ehesten medikamentös bedingten toxischer Panzytopenie, eine Vollantikoagulation nicht möglich. Der Patient verstarb 233 Tage nach Beendigung der ECMO Therapie im Rechtsherzversagen, die Obduktion ergab multiple ältere Thrombosen und eine fulminante Lungenembolie als Todesursache.

Tabelle 5 Diagnose von Lungenembolien im Anschluss an die ECMO Therapie

	Keine LE N = 56	LE N = 7	P
Überlebende Patienten	40/42 (95.2)	2/42 (4.8)	0.036
Obduktionsfälle	16/21 (76.2)	11/21 (23.8)	

Alle Merkmale werden als Fallzahl (%) angegeben. **Abkürzungen:** VTE venöse Thromboembolie, **LE:** Lungenembolie

4.3.3 Untersuchung der Lagebeziehung von ECMO Kanülen und Thrombosen

Die ehemalige Kanülenlage wurde anhand der unter Therapie durchgeführten Röntgenbilder und der internen Dokumentation der Intensivstation rekonstruiert. Die so ermittelte Lage der ECMO Kanülen wurde im Anschluß mit der Lokalisation der diagnostizierten Thrombosen verglichen. In 24 von 29 Fällen (82.7%) waren Thrombosen in dem Bereich der vormaligen Kanülenverläufe nachweisbar. Die V. cava inferior war in 15 von 29 untersuchten Fällen (51%) das am häufigsten betroffene Gefäß. Die V. jugularis interna war mit 14/12 Fällen, (48.2%) die zweithäufigste Lokalisation dokumentierter Befunde. In 8/29 Fällen (27.6%) lagen Thrombosen in mehr als einem Gefäß vor.

4.4 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie

4.4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Zur Identifikation von Prädiktoren venöser Thromboembolien erfolgten zunächst Vergleiche zwischen den Gruppen der Patienten ohne Nachweis venöser Thromboembolien (keine VTE) und den Patienten mit nachgewiesenen venösen Thromboembolien (VTE). In den bivariaten Analysen ergaben sich bezüglich der allgemeinen Patientencharakteristika (Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, oder der Durchführung einer kontinuierlichen Nierenersatztherapie (CVVHD)) keine signifikanten Gruppenunterschiede. Auffällige Unterschiede zeigten sich bezüglich der Dauer der extrakorporalen Unterstützung, so lag die mittlere ECMO Laufzeit in der Gruppe der Patienten mit dokumentierten Ereignissen (27.7 ± 19.7 Tage) deutlich über der der Patienten ohne Ereignisse (17.9 ± 13.9 Tage). Diese Unterschiede waren statistisch relevant ($P = 0.040$). Die allgemeinen Patientencharakteristika der beiden Patientengruppen werden in **Tabelle 4** miteinander verglichen.

Tabelle 6 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie , allgemeine Patientencharakteristika

	Alle N = 63	Keine VTE N = 34	VTE N = 29	P
männlich	37	22/37 (59.5)	15/37 (40.5)	0.318
Alter (Jahre)	46.0 ± 14.4	47.6 ± 13.7	44.2 ± 15.3	0.465
Größe (cm)	169.9 ± 9.7	168.8 ± 7.9	171.1 ± 11.6	0.451
Gewicht (KG)	70.9 ± 25.6	69.9 ± 25.2	72.1 ± 26.4	0.778
BMI (kg/m ²)	28.3 ± 9.8	27.7 ± 9.5	28.0 ± 10.3	0.390
CVVHD	33	16/33(48.5)	17/33 (51.5)	0.450
Dauer ECMO (Tage)	22.4 ± 17.4	17.9 ± 13.9	27.7 ± 19.7	0.040

Kategoriale Merkmale werden als Fallzahl (%) und quantitative Merkmale als Mittelwert (Standardabweichung) angegeben; **Abkürzungen:** VTE venöse Thromboembolie, BMI Body-Mass-Index; CVVHD kontinuierliche Nierenersatztherapie

4.4.2 Kanülierung

Die Wahl des Gefäßzugangs, mittels zweier venöser Zugänge oder über einen Zugang mit über eine Doppellumenkanüle hatte keinen Einfluß auf die spätere Diagnose venöser Thromboembolien (P= 0.526). Siehe hierzu **Tabelle 5**.

Tabelle 7 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie, Kanülierung

	Keine VTE N = 34	VTE N = 29	P
VJI/VF	27/52 (51.9)	25/52 (48.1)	0.526
BCDL	7/11(63.6)	4 /11 (36.4)	

Alle Merkmale werden als Fallzahl (%) angegeben. **Abkürzungen:** VTE venöse Thromboembolie, VJI/VF Vena jugularis interna/ Vena femoralis; BCDL bicavale Doppellumenkanüle

4.4.3 Labordiagnostik

Zur Identifikation laborchemischer Prädiktoren venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie erfolgte ein Vergleich der in **Tabelle 6** aufgeführten Laborwerte zwischen den Gruppen der Patienten ohne Nachweis venöser Thromboembolien (keine VTE) und den Patienten mit nachgewiesenen venösen Thromboembolien (VTE). Verglichen wurden die jeweiligen Mittelwerte über die gesamte Dauer der ECMO Therapie. Bezüglich der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) fallen signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen auf. Die mittlere aPTT unter ECMO Therapie war bei Patienten mit Diagnose venöser Thromboembolien, mit im Vergleich zu den Patienten bei denen keine Ereignisse dokumentiert waren, signifikant kürzer ($P = 0.037$). Die Unterschiede fielen nach Bestimmung der % aPTT ($s > 50s$) noch deutlicher aus ($P = 0.015$). Des Weiteren fielen zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen Unterschiede in der Höhe des Serumfibrinogens auf. In beiden Gruppen lagen die Werte oberhalb des Normbereiches von (180 – 400 mg/dl) Patienten mit Diagnose venöser Thromboembolien hatten mit 315.16 ± 77.97 mg/dl jedoch signifikant niedrigere Werte als die Patienten ohne dokumentierte Ereignisse 364.71 ± 138.5 mg/dl, ($P = 0.026$). Die D-Dimere waren in beiden Gruppen erhöht, ohne dass sich ein Unterschied zwischen den Gruppen ergab ($p = 0.169$), die CRP Werte unterschieden sich nicht zwischen den untersuchten Gruppen ($p = 0.679$).

Tabelle 8 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie , Labordiagnostik

	N	Norm	Alle (N = 63)	Keine VTE (N = 34)	VTE (N = 29)	P
Hämoglobin (g/dl)	63	12 - 18	9.24 ± 0.73	9.25 ± 0.77	9.23 ± 0.96	0.994
Thrombozyten (/µl)	63	140 - 400	143.09 ± 70.67	155.21 ± 85.50	128.88 ± 45.35	0.160
aPTT (s)	63	21 - 34	50.60 ± 12.75	53.63 ± 12.51	47.07 ± 12.30	0.037
%aPTT (s) > 50s	63	n.a.	40.4 ± 28.5%	48.35 ± 27.23%	30.99 ± 27.41%	0.015
INR	63	0.85 - 1.15	1.31 ± 0.50	1.30 ± 0.58	1.32 ± 0.39	0.148
Fibrinogen (mg/dl)	63	180 - 400	364.71 ± 138.5	406.60 ± 164.18	315.16 ± 77.97	0.026
C-reaktives Protein (mg/l)	63	0 - 5	120.77 ± 68.93	122.52 ± 78.85	118.73 ± 56.44	0.679
D-Dimere (mg/l)	45	< 5	14.48 ± 7.79	12.68 ± 7.35	15.92 ± 7.98	0.169
Faktor II (%)	35	70 - 120	84.57 ± 27.58	90.05 ± 25.66	80.45 ± 28.89	0.316
Faktor V (%)	37	70 - 120	97.99 ± 25.44	104.48 ± 27.65	93.48 ± 22.64	0.155
Faktor VII (%)	37	50 - 200	80.47 ± 22.36	80.64 ± 24.87	80.32 ± 20.65	0.965
Faktor VIII:C (%)	38	70 - 120	152.32 ± 40.70	147.57 ± 46.92	156.89 ± 34.04	0.497
Faktor IX (%)	45	70 - 120	100.20 ± 28.80	102.89 ± 31.62	97.40 ± 25.96	0.529
Faktor X (%)	39	70 - 120	83.78 ± 21.66	83.52 ± 25.23	84.00 ± 18.72	0.728
Faktor XI (%)	27	70 - 120	74.61 ± 24.35	71.03 ± 23.98	77.48 ± 25.09	0.505
Faktor XII (%)	37	70 - 140	50.09 ± 22.30	45.31 ± 18.78	54.86 ± 25.12	0.376
Faktor XIII (%)	51	70 - 140	66.22 ± 17.16	66.30 ± 18.19	66.14 ± 17.16	0.973

Alle Merkmale werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. **Abkürzungen:** aPTT, aktivierte partielle Thromboplastinzeit; INR, international normalized ratio; %aPTT (s) > 50s Anteil des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≥ 50s. Die Gruppenunterschiede wurden mittels t-test oder Mann Whitney-U-test (Thrombozyten, aPTT, INR, Fibrinogen, Faktor X, XII, Hämoglobin und CRP) berechnet. Werte mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit (p) ≤ 0.05 wurden als signifikant angesehen

4.4.4 Transfusionen und Substitution

Zur Identifikation von Prädiktoren venöser Thromboembolien ECMO Therapie wurden alle Transfusionen und die Substitutionen von Antithrombin III und Faktor XIII zwischen den Gruppen der Patienten ohne Nachweis venöser Thromboembolien (keine VTE) und den Patienten mit nachgewiesenen venösen Thromboembolien (VTE) miteinander verglichen. Bei gleichen mittleren Hämoglobinwerten erhielten die Patienten mit nachgewiesenen venösen Thromboembolien mit 17.15 ± 22.54 EKs tendenziell mehr Blutkonserven als die Patienten ohne Nachweis venöser Thromboembolien (27.38 ± 29.27 EKs).

Tabelle 9 Prädiktoren für die Entwicklung venöser Thromboembolien unter ECMO Therapie, Transfusionen und Substitutionen

	alle N=62	keine VTE N=34	VTE N=29	P
EK Einheiten (E)	21.86 ± 26.15	17.15 ± 22.54	27.38 ± 29.27	0.068
EK E/Tag	0.96 ± 1.12	0.88 ± 0.84	1.31 ± 1.88	0.629
TK (E)	5.00 ± 9.17	3.97 ± 7.68	6.21 ± 10.68	0.532
TK E/Tag	0.20 ± 0.45	0.18 ± 0.31	0.30 ± 0.68	0.862
GFP E	4.97 ± 10.36	3.12 ± 7.38	7.14 ± 12.83	0.092
GFP E/Tag	0.30 ± 0.87	0.24 ± 0.89	0.38 ± 0.85	0.138
AT III E	1.61 ± 3.12	1.76 ± 3.67	1.43 ± 2.33	0.955
AT III E/Tag	0.08 ± 0.17	0.09 ± 0.20	0.07 ± 0.13	0.861
Faktor XIII	2.35 ± 3.38	1.71 ± 2.43	3.10 ± 4.16	0.118
Faktor XIII E/Tag	0.12 ± 0.16	0.10 ± 0.14	0.14 ± 0.17	0.290

Alle Merkmale werden als Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. **Abkürzungen:** VTE venöse Thromboembolie, **EK** Erythrozytenkonzentrate, **GFP** Gefrorenes Frischplasma, **AT III Antithrombin III**; Einheit á 500 IE, Faktor XIII Einheit á 1,250 IE.

Bezüglich der übrigen Transfusionen und Substitutionen fielen auch bezüglich der Gabe von FFPs sowie der Substitution mit Faktor XIII ein Trend zu häufigeren Gaben bzw. Gabe größerer Mengen auf die Unterschiede blieben jedoch unterhalb des Signifikanzniveaus ($P = 0.068$). In Relation zur Dauer der Therapie (EK/d) zeigten sich keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Alle Transfusionen und Substitutionen sind in **Tabelle 7** zusammengefasst.

4.4.5 Multivariable Auswertung

Zur Identifikation von Prädiktoren venöser Thromboembolien ECMO Therapie wurden Variablen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit ($p \leq 0.1$) in der bivariablen Analyse in eine multivariable Regressionsanalyse eingeschlossen.

In der durchgeführten binären logistischen Regression ergaben sich signifikante Risikoerhöhungen für die Dauer ECMO Therapie in Tagen und die Qualität der Antikoagulation gemessen anhand der %aPTT > 50 s.

Tabelle 10 Multivariable Analyse, binäre logistische Regression

	Odds ratio	95% CI low	95% CI high	P
%aPTT > 50 s	0.974	0.952	0.997	0.024
ECMO Dauer	1.047	1.006	1.091	0.026
Fibrinogen	0.995	0.990	1.001	0.090
GFP	1.042	0.958	1.132	0.337
EK	0.984	0.950	1.019	0.361

Abkürzungen: CI Confidence Interval %aPTT > 50 s Anteil des prozentualen Anteils der aPTT Werte mit einem Wert ≥ 50 s. **EK** Erythrozytenkonzentrate; **GFP** Gefrorenes Frischplasma; Hosmer-Lemeshow Test 0.56; Nagelkerkes R^2 0.33.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Inzidenz sowie Prädiktoren für das Auftreten venöser Thromboembolien unter Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung zu untersuchen. Insgesamt wurden 63 Patienten die zwischen 03/10 und 11/2015 an den Universitätskliniken des Saarlandes behandelt wurden, in die Analyse eingeschlossen.

Die wesentlichen Erkenntnisse der retrospektiven Analyse sind:

- i. Venöse Thromboembolien sind mit einer Rate von 46.1% der behandelten Fälle häufig auftretende Ereignisse unter Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung.
- ii. Prädiktoren für das Auftreten von venösen Thromboembolien unter ECMO Therapie sind die Dauer der extrakorporalen Unterstützung und die Güte der Antikoagulation.
- iii. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle traten Venenthrombosen in Gefäßen auf, über die zuvor die ECMO Kanülen eingebracht waren. Auffällig war eine hohe Anzahl (51%) zentraler Thrombosen (V. Cava/rechter Vorhof).
- iv. Im Gegensatz zu vorangegangenen Berichten sahen wir keine erhöhte VTE Inzidenz bei Patienten, die mit einer bicavalen Doppellumenkanüle versorgt waren.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass venöse Thromboembolien häufige Ereignisse unter Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung sind. Der Einfluß der extrakorporalen Membranoxygenierung auf die hohe VTE Inzidenz muss im Kontext der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankungen der behandelten Patienten und den Umständen einer maximalen intensivmedizinischen Therapie bewertet werden. Kritisch kranke Patienten haben aus unterschiedlichen Gründen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung venöser Thromboembolien (COOK et al., 2000; MINET et al., 2015). In einer kürzlich publizierten prospektiven Studie haben

Kaplan et al. die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Patienten, die aufgrund einer Sepsis intensivmedizinisch betreut wurden, untersucht. Bei allen 113 beobachteten Patienten waren Venenthrombosen vor Studieneinschluss sonographisch (KUS) ausgeschlossen worden. Die Diagnose venöser Thrombosen und Thromboembolien im Rahmen des stationären Aufenthaltes wurde dokumentiert, zudem erhielten alle Patienten vor ihrer Entlassung eine abschließende sonographische Untersuchung. Obgleich alle Patienten eine übliche prophylaktische Antikoagulation erhalten hatten (UFH oder NMH) wurden in 37.2% der Fälle venöse Thromboembolien diagnostiziert. Prädiktoren für das Auftreten von Ereignissen waren die Dauer einer invasiven Beatmung sowie das Vorhandensein von zentralvenösen Zugängen (KAPLAN et al., 2015).

Der septische Zustand, in dem sich die untersuchten Patienten, ebenso wie auch die Mehrheit der von uns analysierten Patienten befanden, wird als prothrombotischer Zustand angesehen. Die Hintergründe des erhöhten VTE Risikos in der Sepsis sind nicht vollständig verstanden, es wird jedoch vermutet, dass die Ursachen in einer Aktivierung inflammatorischer Prozesse, sowie der inflammationsbedingten disseminierten intravasalen Gerinnung liegen (KAPLAN et al., 2015). Das spezielle Risiko invasiv beatmeter Patienten lässt sich einerseits durch einen höheren Bedarf an Sedativa und der daraus resultierenden Immobilisierung erklären (COOK et al., 2000). Weitere beatmungsassoziierte Faktoren liegen in den hämodynamischen Auswirkungen einer Überdruckbeatmung. Positive Beatmungsdrücke führen zu einer Erhöhung des intrathorakalen Druckes was eine Behinderung des venösen Rückstroms zur Folge hat (MINET et al., 2015).

Die Mehrzahl der von uns untersuchten Patienten (54%) wurde aufgrund eines ARDS, dessen Ursache in 90% der Fälle eine schwere Pneumonie war, behandelt. Obgleich hierzu keine exakten Daten erhoben wurden, ist davon auszugehen, dass sich der Großteil dieser Patienten bei Initiierung der extrakorporalen Membranoxygenierung in einem septischen Zustand befand. Eine häufige Ursache des nichtbakteriellen, erregerbedingten ARDS sind virale Pneumonien. Auch in diesem Fall ist, wie Daten der H1N1 Pandemie zeigen, von einem erkrankungsbedingt erhöhten Risiko für die Entwicklung venöser Thromboembolien auszugehen (BUNCE et al., 2011).

Neben Patienten mit einem primären ARDS wurden Patienten mit terminalen pulmonalen Grunderkrankungen behandelt, sofern es sich um potentielle Kandidaten

für eine Lungentransplantation handelte. In dieser Patientengruppe sind infektiöse Komplikationen und ebenfalls septische Krankheitsbilder die vorherrschende Ursache einer akuten Verschlechterung (BANGA et al., 2014; HAYES et al., 2014).

Neben den infektiös getriggerten Formen des Lungenversagens wurden auch Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen (ILD) in die Analyse eingeschlossen. Der progrediente Verlauf der Grunderkrankung ist durch eine schubweise Verschlechterung gekennzeichnet. Diese, als ILD Exazerbation bezeichneten Schübe, sind häufige Ursachen des respiratorischen Versagens (BAG et al., 2004). Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen haben generell ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung thromboembolischer Ereignisse. Die Ursachen für das erhöhte VTE Risiko in diesem Kollektiv sind nicht bekannt, es wird vermutet, dass die fibrosierende Grunderkrankung analog anderen inflammatorischen Zuständen einen prokoagulatorischen Zustand bedingt (SPRUNGER et al., 2012).

Aufgrund der genannten Voraussetzungen ist vor dem Hintergrund der vorbestehenden individuellen Risiken des von uns untersuchten Patientenkollektivs bereits vor Beginn der ECMO Therapie von einer ausgeprägten Risikokonstellation für die Entwicklung venöser Thromboembolien auszugehen.

Neben allen zuvor genannten individuellen Risiken für venöse Thromboembolien birgt auch die Behandlung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung spezielle Risiken. Auf diese soll im folgenden näher eingegangen werden.

Nach Ausleitung des Patientenblutes in den extrakorporalen Kreislauf kommt es zu einem direkten Kontakt des Patientenblutes mit den Fremdkörperoberflächen des Systems. Der Kontakt von Blut mit den nicht-endothelialisierten Oberflächen von Schläuchen und Oxygenator des extrakorporalen Kreislaufs führt zu einer Reihe von Inflamationsprozessen mit Ausbildung eines sog. systemischen inflammatorischen Response-Syndroms (SIRS), welches eine unkontrollierte intravasale Aktivierung von Thrombin und Gerinnungsfaktoren triggert (ANNICH, 2015). Innerhalb des extrakorporalen Kreislaufs führen Turbulenzen und Scherkräfte zu einer physikalischen Schädigung korpuskulärer Blutbestandteile. Trotz erheblicher technologischer Fortschritte und dem Einsatz moderner Zentrifugalpumpen werden immer noch Hämolyse und ein Abfall der Thrombozyten unter ECMO-Therapie beobachtet (MALFERTHEINER et al., 2015). Neben dem Thrombozytenabfall ist auch regelhaft eine Thrombozytenaktivierung zu beobachten, da die Freisetzung von

Willebrand Faktor (vWF) aus zerstörten Zellen zu einer weiteren Thrombozytenadhäsion, über den GPIIb Rezeptor vermittelt, führt, was eine Expression von GPIIb/IIIa Rezeptoren mit Bindung von Fibrinogen und anderen Proteinen zur Folge hat (ANNICH, 2015). Physikalische Schädigung und inflammatorische Gerinnungsaktivierung führt über eine kontinuierliche Bildung und Auflösung von Blutgerinnseln zu einer Verbrauchskoagulopathie. Das Ungleichgewicht von pro- und antikoagulatorischen Faktoren führt dazu, dass die Patienten neben einem hohen Risiko für transfusionspflichtige Blutungskomplikationen zeitgleich ein hohes Risiko für das Auftreten von Thrombosen und Thromboembolien haben (ANNICH, 2015).

Das Gerinnungsmanagement ist in diesem Spannungsfeld kompliziert. Um die Ausbildung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf sowie Thrombosen im Körperkreislauf zu vermeiden, erfolgt üblicherweise eine systemische Antikoagulation mit Heparin (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Aufgrund von Blutungskomplikationen und zur Prävention von intrazerebralen Blutungen erfolgen bei erworbenem Mangel an Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten (MALFERTHEINER et al., 2015) in der Praxis häufig ein Aussetzen der Antikoagulation sowie die Substitution von Frischplasmen und Gerinnungsfaktoren (KALBHENN et al., 2015). Ob sich hieraus ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse ergibt, ist bislang nicht untersucht.

Neben den hämostaseologischen Veränderungen ergeben sich durch die Einbringung der ECMO Kanülen hämodynamische Beeinträchtigungen. Aufgrund der Sättigungskinetik des Sauerstofftransportes und des Sauerstoffbedarfs werden für die ausreichende Oxygenierung erwachsener ARDS-Patienten Flussraten von 2-7l/min benötigt (A BAKER, 2012). Die Drainage der erforderlichen Blutvolumina erfolgt über großlumige zentralvenöse Zugänge. Die verwendeten Kanülen mit Durchmessern von 17-31 F müssen intravasal längere Strecken überbrücken um Blut aus den zentralen Anteilen der Vena cava zu aspirieren (BRODIE, BACCHETTA, 2011). In der Umgebung dieser Kanülen entstehen so langstreckige Areale in denen eine Behinderung des venösen Rückstroms bis hin zu lokaler Stase möglich ist. Häufig finden sich in direkter Nachbarschaft der einliegenden Kanülen weitere Katheter (ZVK, Swan-Ganz, Sheldonkatheter) die das Problem der Flussbehinderung aggravierern. Zudem führt die perkutane Einlage der Kanülen zu

einer Verletzung der Gefäßwand mit Exposition subendothelialer Strukturen mit entsprechender prokoagulatorischer Antwort (OLIVER, 2009).

Unter Berücksichtigung der von Rudolf Virchow postulierten Trias (VIRCHOW, 1862) besteht somit unabhängig von allen individuellen Risiken, allein aufgrund der ECMO Therapie, eine ausgeprägte Risikosituation für das Auftreten venöser Thromboembolien.

Obgleich anzunehmen ist, dass venöse Thromboembolien eine häufige und klinisch relevante Komplikation unter der Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung sind, gibt es hierzu kaum belastbare Daten. Eine Reihe von aktuellen Fallberichten lässt jedoch vermuten, dass venöse Thrombosen eine relevante Komplikation der Therapie darstellen können (BEIN et al., 2015; KALEM et al., 2014; VICTOR et al., 2012).

Die einzige systematische Analyse bezüglich der Inzidenz venöser Thrombosen unter veno-venöser-ECMO Therapie stammt von E. Cooper et al. (COOPER et al., 2015). Die Autoren haben die Inzidenz tiefer Venenthrombosen nach vv-ECMO Unterstützung retrospektiv in einem Kollektiv überlebender Patienten untersucht. Die 103 untersuchten Patienten waren aufgrund eines ARDS behandelt worden. Basis der Analyse waren Sonographien welche nach Entfernung der Kanülen im Rahmen der klinischen Routine durchgeführt wurden. Insgesamt waren 88.9% der Patienten untersucht worden. In 18.1% der Fälle wurden venöse Thrombosen dokumentiert.

In der vorliegenden Arbeit wurden sowohl überlebende Patienten als auch verstorbene Patienten untersucht. Die Diagnose wurde anhand verschiedener Verfahren der Bildgebung (Duplexsonographie CT-Angiographie, MR-Angiographie, Phlebographie) sowie der Obduktionsbefunde gestellt. Die Rate dokumentierter thromboembolischer Ereignisse lag in unserem Kollektiv bei 46.1 %.

Eine vergleichbare Rate von Ereignissen haben Rastan et al. in einer Untersuchung von Obduktionsbefunden nach veno-arterieller ECMO Unterstützung im Rahmen kardiochirurgischer Eingriffe gefunden. In der Analyse mit Einschluss von 78 Patienten fielen venöse Thrombosen in 39.7% der Fälle auf, zudem konnten in 16 Fällen Lungenembolien nachgewiesen werden, welche in 4 Fällen waren auch die Todesursache waren. Die Diagnose der Ereignisse korrelierte mit der Dauer der ECMO Unterstützung (RASTAN et al., 2006).

Die Vermutung, dass venöse Thrombosen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind, liegt somit nahe, allerdings lässt sich die, im Vergleich zu Coopers Analyse, deutlich höhere Rate der gefundenen Ereignisse nicht dadurch erklären, dass sowohl Überlebende als auch Fälle verstorbener Patienten untersucht wurden, da sich die Anzahl diagnostizierter Ereignisse in den Subgruppen nicht wesentlich voneinander unterschied.

Eine mögliche Ursache für die höhere Rate der Ereignisse in unserer Analyse könnte in der unterschiedlichen Art der Diagnostik liegen. Obgleich der Kompressionsultraschall (KUS) die Methode der Wahl zum Nachweis oder Ausschluss einer Beinvenenthrombose ist, ist eine sorgfältige standardisierte Untersuchung Voraussetzung, zudem das Verfahren sehr untersucherabhängig ist (H. GERLACH, 10. 10. 2015). In unserer Analyse fand sich eine hohe Rate (51%) von zentralen Thrombosen (V. cava/ re. Vorhof). Die Diagnose dieser Ereignisse erfolgte überwiegend anhand der Schnittbilduntersuchungen und im Rahmen der durchgeführten Obduktionen. Neben diesen zentralen Thrombosen konnte anhand von Schnittbilduntersuchungen und Obduktionen auch die pulmonal-arterielle Strombahn mit erfasst werden, so dass wir die Möglichkeit hatten, auch Lungenembolien als Komplikation venöser Thrombosen zu berücksichtigen. Ob Cooper et al. die venöse Gefäßstrombahn sowohl distal der Kanülen als auch zentral dem Verlauf der Kanülen folgend untersucht haben und inwieweit zentrale Thrombosen miterfasst wurden, bleibt unklar.

Neben den unterschiedlichen Einschlusskriterien und den verwandten diagnostischen Verfahren unterscheiden sich auch die untersuchten Patientenkollektive in wesentlichen Punkten.

Der Anteil überlebender Patienten lag bei Cooper mit 79 deutlich über dem der von uns untersuchten Patienten, von denen nur 45.8% den Aufenthalt überlebten. Die Tatsache dass, auch die mittlere Dauer der ECMO Unterstützung in unserem Fall deutlich länger war, lässt annehmen, dass sich die beiden Gruppen auch bezüglich der Schwere der zugrundeliegenden Erkrankungen unterschieden und die Patienten der vorliegenden Arbeit deutlich kränker waren.

Neben der Inzidenz venöser thromboembolischer Ereignisse wurde in der vorliegenden Arbeit auch nach Prädiktoren für das Auftreten von Ereignissen gesucht. In diesem Zusammenhang wurde auch der Einfluss unterschiedlicher Kannülierungsstrategien untersucht.

Die Rate venöser Thromboembolien in der Subgruppe der 11 Patienten die über eine Doppellumenkanüle behandelt wurden, unterschied sich nicht im Vergleich zu den femoral/jugulär behandelten Patienten.

Es gibt Hinweise, dass die Verwendung einer bicavalen Doppellumenkanüle mit einem erhöhten Thromboserisiko assoziiert ist (COOPER et al., 2015; SHAFII et al., 2012). In der Analyse von Cooper lag die TVT Inzidenz in der Subgruppe der Patienten, die eine bikavale Doppellumenkanüle erhielten bei 100% allerdings handelt es sich hierbei um lediglich 2 Patienten. Darüber hinaus berichten Shafi et al. in einer Fallserie von insgesamt 8 Patienten über eine 80%ige TVT Rate in dieser Konfiguration (SHAFII et al., 2012). Theoretisch ist zwar einerseits aufgrund der größeren Durchmesser der Doppellumenkanülen von einer stärkeren Beeinträchtigung der Hämodynamik auszugehen, andererseits ist aber die Rate assoziierter Thrombosen bei femoralen Gefäßzugängen üblicherweise höher als bei jugulären (PARIENTI et al., 2015), was auch einen Vorteil der Doppellumenkanüle in diesem Zusammenhang bedeuten könnte. Von den 8 Patienten aus der von Shafi untersuchten Gruppe erhielten 3 (37.5%) aufgrund unterschiedlicher Kontraindikationen keine Antikoagulation was bei ECMO Laufzeiten von im Median 23 Tagen (3-40) auch eine Rolle für die Thromboseentstehung gespielt haben dürfte.

In unserer Analyse wurde erstmalig eine hohe Inzidenz zentraler Thrombosen, welche die V. cava inferior betrafen nachgewiesen. Häufig fanden sich diese Thrombosen in der proximalen V. cava inferior mit Übergang in den rechten Vorhof.

Die V. cava inferior Thrombose macht üblicherweise etwa 2% des Anteils diagnostizierter Thrombosen der unteren Extremitäten aus (STEIN et al., 2008). In unserem Fall fielen in 51% der diagnostizierten Ereignisse Thrombosen im Bereich der V. cava inferior auf. Diese sind mit einem hohen Risiko (12-30%) für die Entwicklung von Lungenembolien assoziiert, zudem besteht ein relevantes Risiko für langfristige Folgeschäden, wie die chronisch venöse Insuffizienz; in bis zu 20% der Fälle kommt es zur Ausbildung eines postthrombotischen Syndroms (MCAREE et al., 2013; STEIN et al., 2008).

Lungenarterienembolien als Hauptkomplikationen venöser Thrombosen können in Autopsiestudien bei kritisch kranken Patienten in 7-27% der Fälle

nachgewiesen werden (MCLEOD, GEERTS, 2011; MINET et al., 2015). In unserer Analyse wurden Lungenarterienembolien in 7/63 Fällen (11%) diagnostiziert.

In der Gruppe der überlebenden Patienten wurde eine symptomatische Lungenembolie direkt nach Entfernung der Kanülen beobachtet, in zwei Fällen handelte es sich um Zufallsbefunde im Rahmen von CT- Untersuchungen. Alle drei Patienten erhielten eine therapeutische Antikoagulation. Einer dieser Patienten verstarb 24 Tage nach Beendigung der ECMO Therapie im Rahmen eines septischen Multiorganversagens nach Lungentransplantation, in der durchgeführten Obduktion waren die zuvor in der Bildgebung diagnostizierten Lungenembolien unter der prolongierten Antikoagulation nicht mehr nachweisbar.

Im Rahmen der durchgeführten Obduktionen wurden Lungenarterienembolien in 5/21 Fällen (24%) diagnostiziert. Es ist nicht auszuschließen, dass die Rate asymptomatischer Lungenarterienembolien in dem Kollektiv der überlebenden Patienten höher ist, da es sich hier in der Mehrzahl der Fälle um Zufallsbefunde handelte und die Mehrzahl der Patienten nicht diesbezüglich untersucht wurde. Ob die signifikant ($p = 0.036$) höhere LE Rate unter den Verstorbenen in diesem Zusammenhang einen Überlebensnachteil abbildet, bleibt unklar. Gemäß den abschließenden Obduktionsbefunden konnte die Lungenembolie nur in einem der Fälle als Todesursache identifiziert werden.

Einheitliche Standards zur Antikoagulation unter ECMO Therapie gibt es nicht. Eine aktuelle Untersuchung der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) zeigt, dass es nach wie vor große Unterschiede in den Therapiestandards der einzelnen Zentren gibt (BEMBEA et al., 2013). Schwere Blutungskomplikationen sind nach wie vor häufig, so treten intrazerebrale Blutungen in etwa 10% der Fälle auf und können naturgemäß schwerwiegende Folgen haben (PANIGADA et al., 2015; RICHARD et al., 2014). Auf der anderen Seite konnten durch Fortschritte in der Membrantechnologie mit Heparin-/Albuminbeschichtung der verwendeten Membranen die Ausbildung von Blutgerinnseln im extrakorporalen Kreislauf deutlich reduziert werden. Unsere Arbeit zeigt, dass eine suffiziente Antikoagulation zur Prävention von Thrombosen im Körperkreislauf des Patienten jedoch weiterhin notwendig ist. Da Blutungsrisiken und venöse Thromboembolien gleichermaßen potentiell lebensbedrohliche Komplikationen darstellen, ist die Risikoabwägung in der

klinischen Praxis schwierig und wird erfahrungsgemäß häufig zuungunsten einer systemischen Antikoagulation ausfallen (SHAFIL et al., 2012).

Überwiegend wird eine aPTT von zirka 50 s empfohlen um das Blutungsrisiko zu senken (BRODIE, BACCHETTA, 2011; PANIGADA et al., 2015; RICHARD et al., 2014; WEINGART et al., 2015). Hierdurch könnte es allerdings zu einer Zunahme von venösen Thromboembolien kommen. Obgleich unser angestrebtes aPTT-Ziel bei 50-60 s lag und die tatsächlich erreichte aPTT im Mittel leicht über 50 s lag, wurde in fast der Hälfte aller Fälle venösen Thromboembolien diagnostiziert. Die Patienten bei denen Ereignisse diagnostiziert wurden mit aPTT Werten unter 50 s signifikant

schlechter antikoaguliert. Es liegt nahe, dass die Ziel-PTT bei diesen Patienten wahrscheinlich aufgrund von Blutungskomplikationen nicht erreicht wurde.

Tatsächlich fällt auf, dass diese Patienten tendenziell mehr Erythrozytenkonzentrate erhielten, als die Vergleichsgruppe, diese Unterschiede lagen allerdings unterhalb des Signifikanzniveaus.

Das Ausmaß der Blutungen bei diesen Patienten ist schwierig zu quantifizieren, so führt beispielsweise bereits ein Verlust von 0.3 ml Blut/min zu Verlusten von 480 ml/Tag. Zusätzlich gibt es keine Standards zur Beurteilung der Schwere von Blutungen, insbesondere Blutungen aus schwerzugänglichen Bereichen wie dem Gastrointestinaltrakt lassen sich häufig nur über den Transfusionsbedarf abschätzen. Somit konnte die Blutungsmenge auch im Rahmen dieser retrospektiven Analyse nur über die Anzahl transfundierter Blutprodukte abgeschätzt werden.

Unsere Studie hat eine Reihe von Limitationen auf die im folgenden näher eingegangen wird.

Die Hauptlimitationen liegen in der retrospektiven Analyse der Daten und der Anzahl der eingeschlossenen Patienten. Da Daten der klinischen Routine Basis der Analyse waren, ist vor allem in der Gruppe der überlebenden Patienten eine Unterdiagnose von venösen Thromboembolien nicht auszuschließen. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Ultraschalluntersuchungen durch die Ärzte der Intensivstation zu erwähnen, da diese ohne standardisiertes Protokoll sowohl bezüglich der Durchführung als auch der Befundung der Untersuchung durchgeführt wurde. Die Tatsache, dass sich die VTE Inzidenz zwischen den überlebenden

Patienten und den Obduktionsfällen nicht wesentlich unterschied, kann als ein Qualitätsmerkmal der klinischen Diagnostik angesehen werden.

Nichtsdestotrotz ist davon auszugehen, dass venöse Thromboembolien eine wichtige und unterschätzte Komplikation der Behandlung mittels extrakorporaler Membranoxygenierung sind.

Schlussfolgerung

Venöse Thromboembolien sind eine häufige Komplikation unter Therapie mit extrakorporaler Membranoxygenierung. Venöse Thrombosen insbesondere Thrombosen der Vena cava inferior sowie Lungenembolien als Hauptkomplikation thrombotischer Ereignisse können sowohl den akuten Verlauf, als auch das langfristige Überleben von ARDS Patienten, die mit ECMO behandelt werden, beeinträchtigen. In der Antikoagulation unter ECMO-Therapie ist ein Umdenken notwendig. Eine systemische Antikoagulation ist in geringerem Maße zur Prävention von Blutgerinnsel im extrakorporalen Kreislauf als viel mehr zur Prävention venöser Thromboembolien im Körperkreislauf des Patienten notwendig.

Möglicherweise sind die aktuellen aPTT Empfehlungen zu niedrig und auch der Trend zu einer weiteren Reduktion der Antikoagulation könnte das Problem weiter aggravieren.

Als Konsequenz der Ergebnisse dieser Analyse führen wir nach Beendigung einer Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung ein „post-ECMO Thrombosescreening“ durch.

6. Literaturverzeichnis

1. Baker DR, G Craig (2012). Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in respiratory failure: an overview, and where next? In *The Intensive Care Society*, pp. 232-237
2. Annich GM (2015) Extracorporeal life support: the precarious balance of hemostasis. *J Thromb Haemost* 13 Suppl 1:S336-342
3. Attia J, Ray JG, Cook DJ, Douketis J, Ginsberg JS, Geerts WH (2001) Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 161:1268-1279
4. Baeza OR, Wagner RB, Lowery BD (1975) Pulmonary hyperinflation. A form of barotrauma during mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:790-805
5. Bag R, Suleman N, Guntupalli KK (2004) Respiratory failure in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 10:412-418
6. Banga A, Sahoo D, Lane CR, Mehta AC, Akindipe O, Budev MM, Wang XF, Sasidhar M (2014) Characteristics and outcomes of patients with lung transplantation requiring admission to the medical ICU. *Chest* 146:590-599
7. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW (1976) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:80-93
8. Bein T, Philipp A, Pregler B, Noeva E, Graf BM, Stroszczyński C (2015) Long-segment caval thrombus after removal of ECMO cannula. *Intensive Care Med* 41:1967-1968
9. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P (2013) Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med* 14:e77-84
10. Brodie D, Bacchetta M (2011) Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med* 365:1905-1914
11. Bunce PE, High SM, Nadjafi M, Stanley K, Liles WC, Christian MD (2011) Pandemic H1N1 influenza infection and vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 52:e14-17
12. Cook D, Attia J, Weaver B, McDonald E, Meade M, Crowther M (2000) Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care* 15:127-132
13. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, Geerts W, Guyatt G (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33:1565-1571
14. Cooper E, Burns J, Retter A, Salt G, Camporota L, Meadows CI, Langrish CC, Wyncoll D, Glover G, Ioannou N, Daly K, Barrett NA (2015) Prevalence of Venous Thrombosis Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe Respiratory Failure. *Crit Care Med* 43:e581-584
15. Dellgren G, Riise GC, Sward K, Gilljam M, Rexius H, Liden H, Silverborn M (2015) Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to lung transplantation: a long-term study. *Eur J Cardiothorac Surg* 47:95-100; discussion 100

16. dos Santos CC, Slutsky AS (2004) Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 8:145-147
17. Gattinoni L, Kolobow T, Tomlinson T, Iapichino G, Samaja M, White D, Pierce J (1978) Low-frequency positive pressure ventilation with extracorporeal carbon dioxide removal (LFPPV-ECCO2R): an experimental study. *Anesth Analg* 57:470-477
18. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T (2011) Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 15:243
19. Gibbon JH, Jr. (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171-185; passim
20. Gorman WP, Davis KR, Donnelly R (2000) ABC of arterial and venous disease. Swollen lower limb-1: general assessment and deep vein thrombosis. *BMJ* 320:1453-1456
21. Gulack BC, Hirji SA, Hartwig MG (2014) Bridge to lung transplantation and rescue post-transplant: the expanding role of extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis* 6:1070-1079
22. H. Gerlach VH-W, Prof.Dr. med. St. Konstantinides, Dr. med. Th. Noppeney, Prof. Dr. med. H. Riess, Prof. Dr. med. S. Schellong, Prof. Dr. med. J.E. Wildberger (10. 10. 2015). AWMF Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie
23. Hayes D, Jr., Kopp BT, Preston TJ, Kirkby S, Tobias JD, Papadimos TJ, Whitson BA (2014) Survival of patients with cystic fibrosis on ECMO: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization Registry. *Int J Clin Exp Med* 7:1370-1372
24. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F (1972) Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 286:629-634
25. Ius F, Sommer W, Tudorache I, Avsar M, Siemeni T, Salman J, Molitoris U, Gras C, Juettner B, Puntigam J, Optenhoefel J, Greer M, Schwerk N, Gottlieb J, Welte T, Hoepfer MM, Haverich A, Kuehn C, Warnecke G (2016) Five-year experience with intraoperative extracorporeal membrane oxygenation in lung transplantation: Indications and midterm results. *J Heart Lung Transplant* 35:49-58
26. Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, Zieger B, Schmidt R (2015) Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy. *Perfusion* 30:675-682
27. Kalem V, Buchwald D, Strauch J, Sidiropoulos A, Meindl R, Schildhauer TA, Swol J (2014) Surgical extraction after thrombosis around the Avalon dual lumen cannula. *Ann R Coll Surg Engl* 96:106E-108E
28. Kaplan D, Casper TC, Elliott CG, Men S, Pendleton RC, Kraiss LW, Weyrich AS, Grissom CK, Zimmerman GA, Rondina MT (2015) VTE Incidence and Risk Factors in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest* 148:1224-1230
29. Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, Stoelben E, Philipp A, Bein T, Muller T, Windisch W (2016) Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*
30. Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA (1976) Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 85:209-228

31. Kolobow T, Gattinoni L, Tomlinson TA, Pierce JE (1977) Control of breathing using an extracorporeal membrane lung. *Anesthesiology* 46:138-141
32. Löffler G, Petrides, P.E., Heinrich, P. C. (2007). *Biochemie und Pathobiochemie* (Springer Medizin Verlag Heidelberg)
33. Luedike P, Totzeck M, Meyer C, Westenfeld R, Kindgen-Milles D, Kelm M, Rassaf T (2014) Act fast and ventilate soft: the Dusseldorf hands-on translation of the acute respiratory distress syndrome Berlin definition. *J Crit Care* 29:883 e881-885
34. Malferteiner MV, Philipp A, Lubnow M, Zeman F, Enger TB, Bein T, Lunz D, Schmid C, Muller T, Lehle K (2015) Hemostatic Changes During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Three Different Extracorporeal Membrane Oxygenation Systems. *Crit Care Med*
35. McAree BJ, O'Donnell ME, Fitzmaurice GJ, Reid JA, Spence RA, Lee B (2013) Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice. *Vasc Med* 18:32-43
36. McLeod AG, Geerts W (2011) Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Clin* 27:765-780, v
37. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, Cartier JC, Ferretti G, Schwebel C, Timsit JF (2015) Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* 19:287
38. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Bohm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmussen B (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295-305
39. Oliver WC (2009) Anticoagulation and coagulation management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 13:154-175
40. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, Maino A, Mietto C, L'Acqua C, Cressoni M, Boscolo M, Tripodi A, Bucciarelli P, Gattinoni L, Martinelli I (2015) Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiol*
41. Parienti JJ, Mongardon N, Megarbane B, Mira JP, Kalfon P, Gros A, Marque S, Thuong M, Pottier V, Ramakers M, Savary B, Seguin A, Valette X, Terzi N, Sauneuf B, Cattoir V, Mermel LA, du Cheyron D (2015) Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med* 373:1220-1229
42. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:1351-1363
43. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307:2526-2533
44. Rastan AJ, Lachmann N, Walther T, Doll N, Gradistanac T, Gommert JF, Lehmann S, Wittekind C, Mohr FW (2006) Autopsy findings in patients on postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Int J Artif Organs* 29:1121-1131

45. Richard C, Argaud L, Blet A, Boulain T, Contentin L, Dechartres A, Dejode JM, Donetti L, Fartoukh M, Fletcher D, Kuteifan K, Lasocki S, Liet JM, Lukaszewicz AC, Mal H, Maury E, Osman D, Outin H, Richard JC, Schneider F, Tamion F (2014) Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care* 4:15
46. Said A, Rogers S, Doctor A (2015) Red cell physiology and signaling relevant to the critical care setting. *Curr Opin Pediatr* 27:267-276
47. Schechter MA, Ganapathi AM, Englum BR, Speicher PJ, Daneshmand MA, Davis RD, Hartwig MG (2016) Spontaneously Breathing Extracorporeal Membrane Oxygenation Support Provides the Optimal Bridge to Lung Transplantation. *Transplantation*
48. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Brechot N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Combes A (2013) Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med* 39:838-846
49. Shafii AE, Brown CR, Murthy SC, Mason DP (2012) High incidence of upper-extremity deep vein thrombosis with dual-lumen venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 144:988-989
50. Shaheen A, Tanaka D, Cavarocchi NC, Hirose H (2016) Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Indications, Preprocedural Considerations, and Technique. *J Card Surg*
51. Speckmann EJ, Hescheler, J., Köhling, R. (2013). *Physiologie* (München, Elsevier)
52. Sprunger DB, Olson AL, Huie TJ, Fernandez-Perez ER, Fischer A, Solomon JJ, Brown KK, Swigris JJ (2012) Pulmonary fibrosis is associated with an elevated risk of thromboembolic disease. *Eur Respir J* 39:125-132
53. Stein PD, Matta F, Yaekoub AY (2008) Incidence of vena cava thrombosis in the United States. *Am J Cardiol* 102:927-929
54. Tremblay LN, Slutsky AS (1998) Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 110:482-488
55. Victor K, Barrett N, Glover G, Kapetanakis S, Langrish C (2012) Acute Budd-Chiari syndrome during venovenous extracorporeal membrane oxygenation diagnosed using transthoracic echocardiography. *Br J Anaesth* 108:1043-1044
56. Virchow R (1862) *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. G Grote'sche Buchhandlung 2. ed.
57. Wang C, Wang X, Chi C, Guo L, Zhao N, Wang W, Pi X, Sun B, Lian A, Shi J, Li E (2016) Lung ventilation strategies for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 6:22855
58. Wang D, Zhou X, Liu X, Sidor B, Lynch J, Zwischenberger JB (2008) Wang-Zwische double lumen cannula-toward a percutaneous and ambulatory paracorporeal artificial lung. *ASAIO J* 54:606-611
59. Weingart C, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Camboni D, Muller T (2015) Comparison of Coagulation Parameters, Anticoagulation, and Need for Transfusion in Patients on Interventional Lung Assist or Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artif Organs*
60. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P (1995) Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 345:1326-1330

61. Wolberg AS, Aleman MM, Leiderman K, Machlus KR (2012) Procoagulant activity in hemostasis and thrombosis: Virchow's triad revisited. *Anesth Analg* 114:275-285

7. Publikationen:

Originalarbeiten

Franziska C. Trudzinski, Peter Minko, Daniel Rapp, Sebastian Fähndrich, Hendrik Haake, Myriam Haab, Rainer Maria Bohle, Monika Flaig, Franziska Kaestner, Robert Bals, Heinrike Wilkens, Andreas Link, Heiner Groesdonk, Frank Langer, Christian Lensch and Philipp M. Lepper: Incidence of Venous Thrombosis and Thromboembolism in Extracorporeal Membrane Oxygenation: a retrospective analysis. *Annals of Intensive Care*; In Revision.

Kongressbeiträge:

Franziska C. Trudzinski, Peter Minko, Franziska Kaestner, Christian Lensch, Hendrik Haake, Monika Flaig, Frank Langer, Robert Bals, Heinrike Wilkens, Sebastian Fähndrich und Philipp M. Lepper. Thrombosen und Thromboembolien nach Therapie mit Extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO)
Vortrag, DGP 2016.

F. Seiler, P. Boehmer, F. Kaestner, R. Kaiser, **F. Trudzinski**, O. Linn, M. Alqudrah · S. Faehndrich, K. Hennemann, F. Langer, H. -J. Seyfarth, R. Bals, H. Wilkens, P. Lepper. Extra Corporal Membrane Oxygenation as Bridging of pulmonary Endarterectomy by a Patient with Chronic -thromboembolic pulmonary Hypertension
Poster, DGIIN Mai 2015.

F Kaestner, L Coulee, M Bedersdorfer, R Kaiser, P Böhmer, O Linn, **F Trudzinski** · M Tauchnitz, F Seiler, M Alqudrah, F Langer, M Klingele , H Wilkens, S Fähndrich, J Schenk, R Bals, PM Lepper. Transfusion von Blutprodukten und Substitution von Gerinnungsfaktoren während ECMO bei Patienten im Lungenversagen
Poster DGP Februar 2015.

P Böhmer, L Coulee, R Kaiser, **F Trudzinski**, F Kaestner, H Wilkens, O Linn, F Seiler, S Fähndrich, R Bals, PM Lepper. Pumpengetriebene ECCO2R als Alternative zur NIV-Therapie bei hyperkapnischem Lungenversagen
Poster DGP Februar 2015.

F Kaestner, L Coulee, M Bedersdorfer, R Kaiser, P Böhmer, O Linn, **F Trudzinski**, M Tauchnitz, F Seiler, M Alqudrah, J Schenk, H Wilkens, F Langer, S Fähndrich, M Klingele, R Bals, PM Lepper. ECMO-Therapie bei akutem Lungenversagen: Entwicklung der Bilirubinwerte und deren Einfluss auf die Mortalität
Poster DGP Februar 2015.

7.1 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Dr. Robert Bals, dass ich diese Dissertation an seiner Klinik erstellen durfte. Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Philipp Lepper für die Bereitstellung des Themas, und die sehr gute Betreuung. Frau Dipl.-Inform. med. Monika Flaig aus der Abteilung für medizinische Informatik der Klinik für Innere Medizin V danke ich für Ihre geduldige Hilfe bei der Datenrecherche. Daniel Rapp aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

Für die freundliche Überlassung von Untersuchungsdaten und die gute Zusammenarbeit danke ich Frau Myriam Haab und Herrn Professor Rainer Maria Bohle aus dem Instituts für Allgemeine und Spezielle Pathologie, Herrn PD Dr. Peter Minko aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Herrn Professor Andreas Link aus der Klinik für Innere Medizin III, Herrn PD Dr. Frank Langer aus der Klinik für Thorax- und Herz-Gefäßchirurgie sowie Herrn PD Dr. Heiner Groesdonk aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie.

Außerdem danke ich Herrn Jürgen Noe sowie dem gesamten ärztlichen und pflegerischen Team der Station M5-01 für ihr Hilfe und die gute Arbeitsatmosphäre auf der Intensivstation. Mein Dank gilt zudem Sylvia Schuster für die Korrektur der Arbeit sowie Margit und Peter Springer für die Betreuung unserer Kinder. Mein Dank gilt darüber hinaus meinen Eltern, Oskar, Kaspar und Michael für Ihre Geduld und Unterstützung.

8. Anhang

Behandlungsstandards der Station M5-01:
Extracorporeal Life Support
Analgesedation
Hämodynamik



Extrakorporale Zirkulation M5-01 „Extracorporeal Life Support (ECLS)“

Ziel:

Definition des Klinikstandards zur Indikationsstellung, Etablierung und Überwachung eines extrakorporalen Unterstützungssystems. Zertifizierung nach ELSO-Standard.

Generell

Nomenklatur

Bei der Benennung des extrakorporalen Kreislaufs [ECC] werden (z.B. im Brief) ziehende Kanülen klein und rückführende Kanülen groß geschrieben. Beispiel: Patient hat 2 ziehende Kanülen femoral sowie eine rückführende Kanüle in der V. jugularis und eine rückführende Kanüle in der A. femoralis somit vvVA-ECMO.

Abkürzungen/ Erläuterungen

ECC extrakorporaler Kreislauf; **PALP** pump assisted lung protection; **HL** Homburger Lunge; **ECCO₂R** extrakorporale CO₂-Entfernung; **Maschinenblut** Blut welches sich im ECC befindet. **IBW** ideales Körpergewicht **PIP** peak inspiratory pressure **DU** druckunterstützter Beatmungsmodus

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Voraussetzungen

1. Kriterien für die Selektion des ECLS-Systems

Das System ist so zu wählen, dass der Patient nötigenfalls maximalen Support erhalten kann, es sei denn, es ist von vorneherein eine spezifisch-partielle Unterstützung geplant (z.B. CO₂-Entfernung via Homburger Lunge, PALP, iLA Active).

Spezifikationen des Systems (Kanülen, Membranen etc.) finden sich unten.

2. Blutfluss und Gasaustausch bei respiratorischem Versagen (vv oder va)

Membran und Blutfluss müssen geeignet sein, um eine adäquate Sauerstoffversorgung und CO₂-Entfernung eines Erwachsenen im Ruhezustand zu gewährleisten (3 – 4 mL O₂/kg/min). Dies erfordert in der Regel einen veno-venösen Blutfluss von 60 – 80 mL/kg/min (somit im Falle eines 70 kg schweren Erwachsenen ca. 4.2 – 5.6 L/min). Die Oxygenierungsleistung hängt von Blutfluß, Hb und Hb-Sättigung (inlet) und Eigenschaften des Oxygenators ab. Die CO₂-Entfernung übersteigt stets die Oxygenierungsleistung wenn der Kreislauf für volle Unterstützung berechnet ist.

Ist der EC-Kreislauf nur für eine CO₂-Entfernung (ECCO₂R) geplant ist der Blutfluss typischerweise 25% des HZV. Die CO₂-Entfernung hängt kritisch von Spülgasfluss, Blutfluss, pCO₂ (inlet) und Eigenschaften des Oxygenators ab.

3. Zentrifugalpumpe

Die Pumpen der verwendeten ECMO-Plattform (Maquet Cardiohelp) sind sämtlich geeignet um eine volle Unterstützung zu gewährleisten.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Die Zentrifugalpumpe der ECCO₂R (Homburger Lunge, ggf. Novalung iLA Activeve) ist in Abhängigkeit der verwendeten Kanülen z.B. bei pädiatrischem Quadrox-i in der Lage bis zu 2.8 L/min Blutfluss zu generieren.

Sog-Druck

Definition: Der Sogdruck ist der Druck im drainierenden Schenkel des Systems (inlet oder ziehende Kanüle).

Dieser soll nicht tiefer als -100 mmHg sein, da ansonsten das Risiko einer Hämolyse deutlich ansteigt. Die Ursache hoher Sogdrucke muss identifiziert und behoben werden (z.B. Status der Kanüle, Volumenstatus des Patienten).

Der Sogdruck soll so tief als möglich sein.

Arterieller System Druck

Der Druck im zuführenden Schenkel der ECMO soll 400 mmHg nicht übersteigen.

Hämolyse

Der Haptoglobinwert soll in der Regel nicht < 20 mg/dL sein.

Bei vermuteter Hämolyse sind

- Haptoglobin
- LDH
- Indirektes Bilirubin
- Retikulozytenzahl

zu bestimmen.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Hämolyse ist durch Auswahl geeigneter Kanülen und durch Reduktion der U/min - wann immer möglich - zu minimieren. 2 ziehende Kanülen und „anschlagende Kanülen“ haben ein erhöhtes Hämolyserisiko.

Ziel „so viel Fluss wie nötig, so wenig wie möglich“

Indikationen

Indikationen sind individuell zu prüfen. Generelle Indikationen sind:

1. Hypoxisches respiratorisches Versagen aufgrund jeglicher Ursache (primär oder sekundär):

[Entscheidungshilfe: ECLS wird in Betracht gezogen wenn das Mortalitätsrisiko 35% übersteigt. Eine Indikation besteht wenn das Mortalitätsrisiko 60% übersteigt.

Die Kalkulation erfolgt mit dem APACHE II Score

<http://www.sfar.org/scores2/apache22.html>

Als Faustregel gilt:

eine 50%ige Mortalität besteht bei folgender Konstellation:

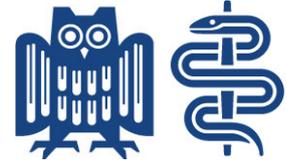
- a. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ bei $\text{FiO}_2 > 90\%$ und/oder Murray Score 2-3

eine 80%ige Mortalität besteht bei folgender Konstellation:

- b. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ on $\text{FiO}_2 > 90\%$ und Murray score 3-4]

2. Bei CO_2 Retention bei COPD oder Asthma oder in Folge einer permissiven Hyperkapnie und einem $\text{PaCO}_2 > 80$ mmHg ohne sichere Beatmungsdrucke ($P_{\text{plat}} \leq 30$ cm H_2O) zu erreichen besteht eine Indikation für ECLS.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



3. Schwere Luftlecks (ggf. in Kombination mit Ventiltherapie zur Stilllegung der betroffenen Lungenareale)

Kontraindikationen

Jeder Patient muss mit individuellen Risiken und Komorbiditäten hinsichtlich Risiko und Nutzen individuell betrachtet werden. Von besonderer Bedeutung ist die Transplantationsfähigkeit bzw. die Einschätzung des Erholungspotentials der Lunge.

Es gibt keine absoluten Kontraindikationen für eine ECLS-Therapie.

Die folgenden Situationen sind als relative Kontraindikationen zu betrachten:

1. Mechanische Ventilation im Grenzbereich der Ventilatoreinstellungen ($FiO_2 \geq 0.9$, $P_{plat} > 30$) für 7 Tage und länger
2. Schwere (pharmakologische) Immunsuppression (absolute Neutrophilenzahlen unter $<400/ml^3$)
3. Frische oder zunehmende ZNS Blutung

Gefäßzugang

Gefäßzugangsstellen sind vorzugsweise die rechte V. jugularis ($\frac{3}{8}$ " Avalon obligat rechte V. jugularis) und rechte V. femoralis. Die Zugangsstellen sind immer sonographisch darzustellen.

Patienten die potentiell eine vaECMO benötigen (auch im Verlauf des stat. Aufenthalts) sollten eine sonographische Gefäßdarstellung bekommen. Bei Auffälligkeiten ggf. eine radiolog. Bildgebung (insbesondere PH-Patienten) zur Vermeidung von Gefäßkomplikationen in Betracht ziehen.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



ECLS Anlage; ECMO ausgelegt für full-support

1.) Vorbereitungen

Kanülen:

vV-ECMO

- Die Auswahl der Kanülen erfolgt je nach Erfordernis des ECC patientenindividuell **und** flussadaptiert – nach benötigtem Fluss („ECCO₂R bis sept. ARDS“) zur Optimierung des Sogdruckes. Regelmäßig werden heparin-beschichtete Kanülen mit Zulassung für 28 Tage verwendet.
- Medtronic Biomedicus Kanülen können vorrätig sein. Diese haben eine Zulassung für 6 Stunden und können nur ausnahmsweise und individuell eingesetzt werden (z.T. vorteilhafte Flusscharakteristika). Die Verwendung einer Medtronic Biomedicus Kanüle wird mit Begründung in der Patientenakte dokumentiert.

Fluss

0.8 – 1.6 L/min

Kanüle

getunnelter Dialysekatheter
 19 F Avalon; ¼ Zoll
 16 F und 19 F NovaPort Twin
 Verschiedene Origen-Kanülen
 Ggf. Cook Turbo-Flo HD Katheter
 Ggf. ¼“ Kinderkanülen

(1.6) 2 – 4 L/min

Inlet **23 F**/ 38 cm/ ³/₈“ ggf. 55 cm/ ³/₈“
 Outlet **19 F**/ 15 oder 23 cm/ ³/₈“
 Avalon **27 F** oder 31 F/ ³/₈“

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



4 – 6 L/min

Inlet (23) **25 F**/ 55 cm/ $\frac{3}{8}$ "

Outlet 19 F oder **21 F**/ 15 oder 23 cm/ $\frac{3}{8}$ "

Avalon 27 F oder **31 F**/ $\frac{3}{8}$ "

> 6 L/min

Inlet (23) 25 F oder 29 F/ 55 cm/ $\frac{3}{8}$ "

oder 2 Kanülen z.B. 23F/23F als inlet

Outlet 21 F oder 23 F/ 15 oder 23 cm/ $\frac{3}{8}$ "

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Fluss-Tabellen für eine (a.) und 2 Kanülen (b.) bei einem Druckabfall von 60 mmHg

a.) 1 Kanüle: max. erreichbare Flussraten (L/min) bei -60 mmHg

Durchmesser (F)	Arteriell	Venös
15	2.3	1.5
17	3.1	2.0
19	3.9	2.7
21	5.0	3.5
23	6.5	4.5

b.) 2 Kanülen: max. erreichbare Flussraten (L/min) bei -60 mmHg

	15	17	19	21	23
Art.					
15	3.8	4.55	5.4	6.5	8.0
17	4.3	5.0	5.9	7.0	8.4
19	5.0	5.8	6.3	7.7	9.2
21	5.8	6.6	7.4	8.5	10.0
23	6.8	7.6	8.4	9.5	11.0
			Ven.		

Es handelt sich um theoretisch erreichbare Werte unter optimalen Bedingungen. Die Werte in vivo können z.B. in Abhängigkeit von Viskosität, Inflammation, ZVD etc. erheblich differieren. Daher ist tendentiell eine größere Dimensionierung des Systems anzustreben.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Avalon-Anlage (primär Patienten für „wach-ECMO“)

³/₈” Avalon-Anlage nur nach RS mit Betriebsleiter (BL).

Personal-Anforderungen:

3 Ärzte davon einer Avalon-erfahren

2 Pflegekräfte

Anlage bei wachen Patienten wenn möglich unter Durchleuchtung, bei Anwesenheit sonographie-erfahrener Assistenz auch sonographisch auf M5-01.

Bei intubierten Patienten kann die Anlage auch TEE-unterstützt erfolgen.

vA-ECMO

- wie vvECMO, rückführende arterielle Kanüle ist A. femoralis (17 Fr./³/₈”). Es erfolgt **immer** ein arterieller Bypass mit 5F oder 6F Schleuse.

Geräte

- Maquet Cardiohelp oder Maquet Rotaflow
- Heizung (Heater Unit HU 35)
- Novalung iLA Active
- A-Lung Hemolung RAS

HLS Module Cardiohelp “Membran”

- HLS Set Advanced 7.0 **Bioline** Coating, Blutfluss bis 7 L/min (Albumin-Heparin beschichtet, Zulassung für 30 d) **Standard**.
- HLS Set Advanced 7.0 mit **Softline** Coating, Blutfluss bis 7 L/min (Albumin beschichtet Zulassung für 6 d) bei Patienten mit HIT
- HLS Set Advanced 5.0 **Bioline** Coating, Blutfluss bis 5 L/min (Albumin-Heparin beschichtet, Zulassung für 30 d).

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



- HLS Set Advanced 5.0 mit **Softline** Coating , Blutfluss bis 5 L/min
(Albumin beschichtet Zulassung für 6 d) bei Patienten mit HIT

Rotaflow

- Pediatric Quadrox-i 2.8 mit **Bioline** Coating, Blutfluss bis 2.8 L/min
(Albumin beschichtet Zulassung für 30 d) **Standard zur ECCO₂R**

Novalung

- iLA Active Set 1 – 7 L Blutfluß (Novalung large)
- iLA Active Set max. 2400 mL Blutfluß (Novalung small); **ECCO₂R**

A-Lung

- Nur ein System verfügbar; **ECCO₂R**

CAVE: bei Verwendung einer Maquet Softline-Membran ist nach 6-tägiger Verwendung in der Patientenkarte zu vermerken, ob ein Membranwechsel erfolgt ist. Falls nicht, ist dies mit Begründung zu dokumentieren.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Zubehör generell

- OP Set (sterile Abdecktücher, sterile Kittel)
- 2 x ProSet
- Braunol
- 1 Kanülierungsset Avalon
- Sterile Kompressen

vvECMO

- 6 Blasenspritzen
- NaCl 0.9% steril
- Heparin 2 x 500 IE
- 8 sterile Schlauchklemmen (metall)
- Sterile Scheren (2 x)

vaECMO und vvaECMO

- Bypass: 5F oder 6F Schleuse
- 6 Blasenspritzen
- NaCl 0.9% steril
- Heparin 2 x 500 IE
- 8 sterile Schlauchklemmen (Metall)
- Luer-Lock Adapter für arteriellen Bypass
- 1 Y-Stück
- Sterile Scheren (2 x)

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Medikamente

- Notfallmedikamente, ggf. Arterenol-Perfusor (bzw. Medikamente nach Anordnung)
- Heparin (i.d.R. 2 mal 500 IE)
- Bei wachen Patienten Lokalanästhetikum und ggf. Sedierung
- 1.5 l NaCl 0.9% (Priminglösung)

Blutprodukte

- Blutgruppenbestimmung (falls vorher nicht erfolgt)
- 2 EKs auf Station anfordern, Lagerung im Kühlschrank

Labor

- Abnahme ECMO-Labor plus i.d.R. Studienblut

2.) Primen (Cardiohelp)

a.) Vorbereitung

- HLS-Set an der Cardiohelp aufsetzen und Drucksensor anschließen,
- Flow-Sensor am roten Schenkel anbringen (! Flussrichtung beachten)
- Nullfluß kalibrieren (p int, p ven und p art auf 0 setzen)
- 3 Dreiwegehähne mit Verlängerung an den Membran-Luer-Locks anbringen (für Dialyse und Membrangasbestimmung).
- Heizung anschließen (falls das Priming im Flur erfolgt erst im Patentenzimmer, der Patient sollte nach Möglichkeit an ein vorgewärmtes System angeschlossen werden).
- Gaszufuhr anschließen (falls das Priming im Flur erfolgt erst im Patentenzimmer)

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



- Dialyseanschlüsse werden standardmäßig angebracht. Post-Oxygenatorblut wird für CRRT als venöses Blut verwendet, sofern die Drucke dies zulassen.

b.) System entlüften

- Priming-Bag aufhängen (mindestens 60 cm oberhalb der Cardiohelp)
- Priming-Bag mit 1500mL NaCl 0.9% füllen
- die Quick Konnektoren mit venösem und arteriellem ECMO Schenkel verbinden.
- das System passiv füllen
- System starten:
 - 1.: 3000 rpm, 2 Min.
 - 2.: Luer-Lock Ventile an der Membran entlüften
 - 3.: 0 rpm (so können auch Luftblasen in der Pumpe aufsteigen)
 - 4.: 1min. Min 4000rpm
- Kontrolle ob noch Luftblasen zu sehen sind oder ungewöhnliche Geräusche falls ja 1.)-4.) wiederholen (4-Augen-Prinzip: Kontrolle durch Person die Priming durchgeführt hat **und** Arzt)
- SvO₂ Sensor kalibrieren (falls initial nicht angeschlossen)
- alle Klemmen schließen Quick Konnektoren lösen und den venösen mit dem arteriellen Schenkel verbinden → geschlossenes System.
-

3.) Primen (Novalung iLA Active)

c.) Vorbereitung

- iLA-Set an der iLA Active aufsetzen und Drucksensor anschließen,

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



- Flow-Sensor am roten Schenkel anbringen (! Flussrichtung beachten)
- Nullfluß kalibrieren (p int, p ven und p art auf 0 setzen)
- 3 Dreiwegehähne mit Verlängerung an den Membran-Luer-Locks anbringen (für Dialyse und Membrangasbestimmung).
- Heizung anschließen (falls das Priming im Flur erfolgt erst im Patentenzimmer, der Patient sollte nach Möglichkeit an ein vorgewärmtes System angeschlossen werden).
- Gaszufuhr anschließen (falls das Priming im Flur erfolgt erst im Patentenzimmer)
- Dialyseanschlüsse werden standardmäßig angebracht. Post-Oxygenatorblut wird für CRRT als venöses Blut verwendet, sofern die Drucke dies zulassen.

d.) System entlüften

- Priming-Bag aufhängen (mindestens 60 cm oberhalb der Cardiohelp)
- Priming-Bag mit 1500mL NaCl 0.9% füllen
- die Quick Konnektoren mit venösem und arteriellem ECMO Schenkel verbinden.
- das System passiv füllen
- System starten:
 - 1.: 3000 rpm, 2 Min.
 - 2.: Luer-Lock Ventile an der Membran entlüften
 - 3.: 0 rpm (so können auch Luftblasen in der Pumpe aufsteigen)
 - 4.: 1min. Min 4000rpm
- Kontrolle ob noch Luftblasen zu sehen sind oder ungewöhnliche Geräusche falls ja 1.)-4.) wiederholen (4-Augen-Prinzip: Kontrolle

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



durch Person die Priming durchgeführt hat **und** Arzt **anhand**
Checkliste)

- SvO₂ Sensor kalibrieren (falls initial nicht angeschlossen)
- alle Klemmen schließen Quick Konnektoren lösen und den venösen mit dem arteriellen Schenkel verbinden → geschlossenes System.

4.) Priming Rotaflow ECCO₂R

Erfolgt i.d.R. durch Kardiotechnik (K. Hennemann via Pforte Chirurgie) oder eingewiesene Personen des ECMO-Teams.

5.) Alarmgrenzen einstellen (Cardiohelp und iLA Active)

- untere BF Grenze jeweils ca. 500 mL unter den aktuellen LPM (muss bei Änderungen angepasst werden)
- Drücke: venös nach Maßgabe Arzt, art. 350 mmHg, obere Flussgrenze ca. 500 mL über aktuellen LPM
- Alle Verknüpfungen ∞ sollten herausgenommen werden

5.) Anschluss des Patienten

Kanülierung

- Bei einem Kanülierungsteam Anlage der kurzen Kanüle zuerst und Blockung der Kanüle mit NaCl 0.9% + 500 IE Heparin.
- Bei arteriellen Kanülen immer zusätzlich Anlage eines arteriellen Bypass (Aufrechterhaltung der Perfusion distal der Kanüle). Die Anlage sollte nach Möglichkeit vor Anlage der Kanüle erfolgen.
- Avalon-Kanüle (nur nach RS mit BL): beim wachen Patienten Anlage in der rechten V. jugularis unter Durchleuchtung oder transabdominal sonographisch bei erfahrenem Team

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Anschluss des Patienten

vvECMO

- nach Anschluss des Patienten Klemmen öffnen,
- Maschine langsam hochfahren bis das System blutgefüllt ist, dann langsam steigern bis Zielblutfluss erreicht
- **CAVE kaltes Priming:** Rhythmusstörungen !
- 1-2 L Flow/min initial dann nach BGA.
- bei starkem RR-Abfall oder Abfall der SpO₂ nach Starten des Systems Fehlanlage der Kanülen in Betracht ziehen

vaECMO

- nach Anschluss des Patienten 1 Klemme belassen
- Starten mit 1500 rpm, langsam steigern
- Bei starkem RR Abfall oder Abfall der SpO₂ nach Starten des Systems Fehlanlage der Kanülen in Betracht ziehen
- 1L Flow/min initial dann nach BGA.
- zur Sicherstellung einer ausreichenden zerebralen Oxygenierung benötigen Patienten mit einer vaECMO eine Arterie in der rechten A. radialis ("Harlekin" Syndrom).

Alternativ kann NIRS zur zerebralen Oxymetrie verwendet werden (Testung ab 01/15)

Während des Betriebs sind stets 4 (unsterile) Klemmen griffbereit an der ECMO vorzuhalten.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Bildgebung

Nach ECMO-Anlage erfolgt ein konventionelles Röntgenbild des Thorax.

Bei Avalon-Patienten sollte der Jet sonographisch überprüft werden.

Bei stabil laufendem System ist eine radiologische Kontrolle nicht erforderlich. Hier ergeben sich radiologische Kontrollen aus klinischen Erfordernissen.

Routine

- 3 x/ Tag Flush hierzu Spülgas für 10 - 20 s bis Anschlag aufdrehen und an Oxygenator leicht rütteln
- SvO₂-, Hb- und Temperatur-Sensor kalibrieren 1x/d
- 1 x morgens Membrangas
- ECMO Labor (nach Plan)

- bei ECMO Konfiguration mit mehr als einem rückführendem Schenkel (v-VA, vv-VA etc.) muss sowohl der Gesamtblutfluss als auch der Blutfluss an jedem einzelnen Schenkel Fluss an jedem einzelnen Schenkel gemessen werden CAVE Flusssensor in korrekter Richtung anbringen.

Antibiotika

Einmalgabe („single-shot“) Cefazolin (2 g) oder Vancomycin (in der Regel 1 g). Die Gabe des Antibiotikums erfolgt sofern möglich vor Anlage der Kanülen. Übrige Antibiose nach Verordnung. Die antimikrobielle Chemotherapie sollte großzügig sein, da insbesondere bei bridging-to-transplant Patienten eine erhebliche Gefahr von Sepsis/ sept. Schock in Verbindung mit der ECMO ausgeht.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Stressulkus-Prophylaxe

Alle Patienten erhalten eine Stressulkus-Prophylaxe mit PPI in Standardosis (Pantoprazol i.v. oder Esomeprazol p.ms. je 40 mg).

Antikoagulation

- sofern keine Kontraindikationen vorliegen Antikoagulation mit Heparin
- die Antikoagulation erfolgt in der Regel flussadaptiert:

Blutfluss

PTT

0.8 – 2.0 L	60 – 70 s bzw. 70 – 80 s
2.0 – 4.0 L	55 – 60 (70) s
> 4.0 L	< 55 s

Das PTT-Ziel wird durch den DA angeordnet

- ECCO₂R: Ziel PTT 60-70 s; bei Koageln in Membran oder Schlauchsystem Wechsel in Betracht ziehen und Ziel PTT 70-80 s.
- Bei Patienten mit V.a. HIT oder nachgewiesenem HIT Umstellung der Therapie auf Argatroban erwägen, die HLS Membran muss nicht zwangsläufig gewechselt werden, bei anstehendem Membranwechsel Softline-Membran in Erwägung ziehen.
- Patienten können (insbesondere bei frischen Systemen) einige Tage ohne Antikoagulation bleiben, sofern der Fluss über 4 L/min liegt.
- Relativ kontraindiziert sind die Gabe von rhFVII (NovoSeven) und Protamin, da hier rasches Clotting des ECC beschrieben sind (vollständiger Funktionsverlust der ECMO).

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



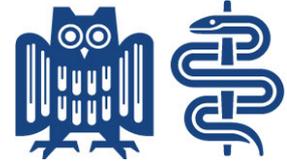
Ventilation während ECMO

Grundsätzlich soll unter ECMO maximal lungenprotektiv beatmet werden. Einige Notwendigkeiten leiten sich aus dem Sauerstoffangebot DO_2 ab und werden im **Hämodynamikprotokoll** behandelt. Folgende grundsätzliche Einstellungen sollen direkt nach ECMO-Anschluss vorgenommen werden:

- PEEP 8 – 12 cmH₂O
- FiO₂ 60% sofern damit eine Sättigung von $\geq 93\%$ bei einer gemischt-venösen bzw. zentral-venösen Sättigung > 60 (65)% erzielt werden kann. Bei einem Hb ≤ 7.5 g/dL kann eine Transfusion von Erythrozytenkonzentraten erwogen werden (restriktive Transfusionsstrategie)
- Atemfrequenz < 16 /min
- Ziel: Spitzendruck bzw. Plateaudruck ≤ 30 cmH₂O
- Tidalvolumen 3 – 7 mL/kg IBW, entsprechend ist die Drückunterstützung zu wählen
- ΔP (driving pressure: $V_T/C_{RS} \sim P_{Plat}/PEEP$) ≤ 14 ; $P_{Plat} \sim PIP$ bei DU

CAVE: Nach Spontanatemphasen müssen die Ventilatoreinstellungen für die kontrollierte Beatmung erneut geprüft werden (insbesondere die Inspirationszeit).

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



- **Temperatur-Management**

Alle Patienten an ECMO oder ECCO₂R werden an einen Wärmetauscher angeschlossen. Der Wärmetausch ist im Fall von Maquet- und Novalung-Oxygenatoren in die Oxygenatoren integriert (Anschlüsse am Oxygenator).

Die Ziel-Temperatur beträgt 37°C. Insbesondere bei Problemen im Gerinnungsmanagement ist auf Normothermie zu achten, da Hypothermie die Gerinnung nachhaltig beeinflusst (- 1°C führt zu 10% Gerinnungsverlust). Darüber hinaus ist die DLCO vermindert und die Sauerstoffabgabe im Gewebe erschwert.

Patienten mit Fieber können ggf. mit dem Thermogard-System (Zoll; via IOI) behandelt werden. Der sog. ICY-Katheter wird systembedingt immer in die Leiste gelegt.

Post-Reanimation ist eine milde Hypothermie für 24 - 48 h anzustreben (T: 36°C > Ziel > 35°C). Fieber ist auch nach ≥48 h aggressiv zu senken, ggf. auch durch Kühlmassnahmen. Shivering ist pharmakologisch zu behandeln (s. Protokoll „Hypothermie“).

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Notfälle

Versagen des Pumpenkopfes

Die Ursache des Versagens ist zu klären (technischer Defekt, Kavitation und Clot) .

Bei einem Versagen des Pumpenkopfes z.B. durch Clots ist im Falle der Cardiohelp (Pumpenkopf in Oxygenator integriert) der Oxygenator zu wechseln.

Bei ECLS-System mit separatem Pumpenkopf ist der Pumpenkopf auszuklemmen und zu ersetzen.

Bei Defekten des Antriebs ist die Antriebsplattform zu ersetzen. Im Notfall ist der elektrische Antrieb durch die Handkurbel bis zum Ersatz der Antriebseinheit zu ersetzen.

Unterbrechung des Kreislaufs

Knick

Bei Unterbrechung des ECLS-Kreislaufs ist das Schlauchsystem des Zu- und Rückführenden Schlauch auf Knickbildung zu untersuchen. Der Knick ist zu beheben und gegen erneutes Knicken zu sichern. Eine Torsion des Schlauches ist durch Drehen der Schlauchkonnectoren zu beheben. Bei geschwächten Schlauchsegmenten ist diese Stelle zunächst zu schienen und im weiteren Verlauf zu ersetzen.

Ruptur

Bei Ruptur des Schlauchsystems ist die Stelle durch setzen von Klemmen zu isolieren. Beim rückführenden Schenkel ist dem Überdruck im Schlauchsystem, bei ziehenden Schenkel

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Akzidentelle Dekanülierung

Arteriell

Arterielle Dekanülierung bedeutet Reanimationsalarm/ Herstellen der Reanimationsbereitschaft/ Mobilisation von möglichst viel Personal/ ECMO-Team zur Rekanülierung

Eine arterielle Dekanülierung (rückführende Kanüle ist komplett aus dem Gefäß disloziert) führt in kurzer Zeit zu einer maximalen Volumendepletion des Patienten entsprechend dem Blutfluß (L/min) der ECMO [bei einem Blutfluss von 6 L/Min verliert der Patient in 10 s einen Liter Blut; in 1 min das gesamte Blutvolumen].

Bei arterieller Dekanülierung sind unverzüglich

- a.) die ECMO unter 1500 U/min zu drehen und
- b.) die ziehende und rückführende Kanüle mit einer Schlauchklemme abzuklemmen
- c.) das Gefäß des Patienten zu komprimieren (Vene = geringer Kompressionsdruck)

Je nach Situation des Patienten ist der Patient zu intubieren und ggf. zu reanimieren.

Bei Durchtrennung des extrakorporalen Kreislaufs an anderer Stelle (z.B. Schlauch durch Abscherung) sind beide Seiten abzuklemmen. Bei Dislokation einer Doppellumenkanüle wird das Gefäß komprimiert und nach Klinik des Patienten verfahren.

Der Patient wird so schnell als möglich erneut an den extrakorporalen Kreislauf genommen.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Venös

Die Dislokation einer ziehenden Kanüle birgt die Gefahr, dass Luft in den extrakorporalen Kreislauf und in maximaler Variante in den Patienten gelangt.

Bei ECCO₂R ist analog zu verfahren.

Luftembolie

ECMO

Luft im ECC

Bei Luft auf der arteriellen Seite des Oxygenators ist die zuführende Kanüle sofort patientennah abzuklemmen. Anschließend muss rasch entschieden werden ob ein Oxygenatorwechsel erfolgen muss (dies dürfte der Regelfall sein) oder ob die Luft aus dem ECC entfernt werden kann.

V.a. Luftembolie Patient

Bei V.a. Luftembolie erfolgt eine neurologische Untersuchung sowie eine Bildgebung des Kopfes. Es muss sichergestellt sein, dass die Emboliequelle ausgeschaltet ist.

Kreislaufstillstand des Patienten

Reanimation an der ECMO

Die Reanimation an der ECMO erfolgt grundsätzlich wie eine Reanimation ohne extrakorporalen Kreislauf. Je nach Reanimationsverlauf wird über eine vaECMO entschieden.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Versagen des Oxygenators

Akut

Ein akutes Versagen des ECC kommt selten vor. Meist tritt das akute Versagen des Oxygenators in Situationen mit erheblicher Substitution von Gerinnungsfaktoren auf. In diesen Situationen sind die Druck-/Flußparameter an der ECMO engmaschig zu monitoren. Ggf. ist ein zweites Gerät in stand-by zu nehmen.

Chronisch

Es erfolgt eine tägliche Messung des Membrangases (pCO_2 und pO_2) sowie eine Erfassung folgender Parameter in der Kurve: L/min.; RPM; Sweep-Flow; ΔP .

Anhand dessen kann der Verschleiß und die Geschwindigkeit der Funktionsabnahme des Oxygenators abgeschätzt werden. Ist das $pO_2 < 200$ mmHg nach Flush oder der $\Delta P > 50$ mmHg wird eine neue Maschine bereitgestellt („primen“). Bei der Beurteilung des internen Drucks muss die Flussrate mit in Betracht gezogen werden.

Ein Wechsel erfolgt wenn die o.g. Kriterien erfüllt sind und nicht $\geq 99.5\%$ des post-Oxygenator-Blutes mit Sauerstoff angereichert werden (~Sättigung Maschinenblut).

Ist die CO_2 -Entfernung ineffektiv erfolgt ebenfalls ein Systemwechsel.

Tausch des ECMO-Kreislaufs

Der Tausch des Systems erfolgt in der Regel über eine neu bereitgestellte Maschine und möglichst patientenfern. Wann immer möglich erfolgt der Wechsel des Systems im Routineprogramm und geplant.

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Bildgebung post-ECMO

- Alle ECMO-Patienten erhalten früh-elektiv nach ECMO eine Bildgebung des venösen Systems (vorzugsweise MRT). Alternativ ist eine sonographische Darstellung durch die Angiologie durchzuführen.

Post-ECMO Ambulanz

- ECMO-Survivors werden in der post-ECMO Sprechstunde 4-6 Monate nach Intensiventlassung ambulant gesehen.
- Kann der Patient den Termin nicht wahrnehmen (z.B. wegen Reha), erfolgt eine Terminvergabe für den frühesten Zeitpunkt.
- Ist der Patient nach ECMO transplantiert, so erfolgt die Nachsorge über die Transplantationsambulanz.

Sonstiges

- Verwendung der CardioHelp an Maquet melden (Beginn der Therapie; Ende der Therapie – auch in Patientenkarte dokumentieren)

Anlagen

- Primingliste ECMO

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Checkpoint	Bemerkung	Check
ECMO eingeschaltet	Akkulaufzeit mit ausreichender Dauer bzw. sinnvoller Angabe, Netzstecker.	<input type="checkbox"/> ok
Membran eingesetzt	Nach Angabe 5L /7L Oxygenator Nach Angabe mit Heparin/ Heparin frei	<input type="checkbox"/> ok
Steckverbindungen Oxygenator gesteckt	Messsensoren des Oxygenators verbunden	<input type="checkbox"/> ok
Flowsensor angesetzt	Roter/arterieller Schlauch mit Pfeil in Richtung Patient	<input type="checkbox"/> ok
Füllsystems angeschlossen und Klemmen geschlossen	Alle geschlossen?	<input type="checkbox"/> ok
Drücke genullt	Druck arteriell, Druck venös, Druck intern	<input type="checkbox"/> ok
Flüssigkeitsvorrat des Füllsystems mit min. 1,5- 2 l gefüllt	Volumen nach Angabe: z.B. Sterofundin, NaCl oder ggf. EKs.	<input type="checkbox"/> ok
Dialyseanschlüsse Post-Oxy-Anschluß	Nach Angabe Obligat	<input type="checkbox"/> ok
Befüllung blasenfrei	Keine sichtbaren Blasen, keine Blasen-Geräusche, Algorhythmus mit verschiedenen rpm (2 min. 3000 und 1 min 4000) erfolgt.	<input type="checkbox"/> ok
Luerlockanschlüsse entlüftet und nachgezogen	Alle Luerlockanschlüsse entlüften und nachziehen. Gelben Stopfen aufsetzen.	<input type="checkbox"/> ok
ECMO-System von Füllsystem zum Transport in Patientenzimmer getrennt	Blasenfreie Trennung vom Füllsystem bei geklemmter ECMO	<input type="checkbox"/> ok
Heizung angeschlossen	Heizung angeschlossen und auf gewünschte Temperatur gesetzt, Netzstecker gesteckt	<input type="checkbox"/> ok
Sauerstoffschlauch mit O2- Anschluss verbunden	Grüner Schlauch verbunden (auf beiden Seiten) und sicher am O2 Anschluss mit O2 Fluss 0,5 l oder nach Ansage	<input type="checkbox"/> ok
Antibiotika Single-shot	Vor Kanülenanlage	<input type="checkbox"/> ok

Erstellungsdatum 22.05.2014 durch	Geprüft:	Gültig bis:
PD Dr. P. Lepper, Ltd. OA F. Trudzinski	Prof. Dr. Dr. R. Bals	22.05.2016



Analgo-Sedationsprotokoll RASS-Score

Ziele der Analgo-Sedation:

- So wenig wie möglich, soviel wie nötig
- Regelmässige Dosis-Evaluation (2-stündlich)
- So selten wie möglich kontinuierlich, so rasch wie möglich wieder von kontinuierlicher Gabe zurück auf Bolus-weise Gabe
- Täglicher Sedationsstopp oder Analgo-sedationsstopp
- Bei hohem Bedarf Alternativen erwägen

Zu den Punkten:

- Analgesie- und Sedationsverordnungen werden grundsätzlich über das spezielle Verordnungsblatt gemacht.
- Zu jeder Verordnung gehört die dazugehörige Buchstaben-Zahlen-Kombination (vgl. nachfolgende Tabelle). Damit kann nachher im Sinne einer Qualitätskontrolle das Vorgehen besser analysiert werden.

A	falls es sich um ein Analgetikum handelt
S	falls es sich um ein Sedativum handelt
U	steht für Ursache behandeln , nicht Symptome
S6 / A6	Immer das Sedations- (RASS-Score) oder Analgesie-Ziel bestimmen (zum Beispiel muss der Patient husten können).
U1 / U2	falls der Patient zum Beispiel mit dem Respirator nicht zurecht kommt, versuche die Einstellung zu optimieren, bevor der Patient tiefer sediert wird. Ein Unruhezustand kann viele behebbare Gründe haben (z.B. verstopfter Blasenkatheter). Wenn Sedativa verordnet werden, muss auch zu U Stellung genommen werden.
S8 / A8	Hier wird mit dem Medikament auch der Bolus- oder Perfusor-Dosierungsrange bestimmt. Zum Beispiel: Midazolam (Dormicum) 1- max. 5 mg/Bolus oder Propofol (Disoprivan) max. 300 mg/h.
S8	Propofol (Disoprivan) ist im Gegensatz zu Midazolam (Dormicum) für die wiederholte Bolusapplikation nicht geeignet (zu kurze Wirkungszeit), jedoch für eine kurzzeitige Sedationsvertiefung.
S9 / A9	Das initiale Eintitrieren des Medikamentes bis zum gewünschten Effekt ist hier nicht gemeint, jedoch der Bedarf im weiteren Verlauf. Auch nach dem täglichen Stoppen muss ev. zuerst wieder eintitriert werden.
S5 / A5	Der Verzicht auf den Sedations-Stopp darf vorläufig nur vom Betriebsleiter (= diensthabender OA) gewährt werden (in der Regel auf der Frühvisite bestimmt). Der Zeitpunkt richtet sich nach den geplanten Aktivitäten. Der Arzt muss in der Folge den Patienten beurteilen (ev. wird eine Absprache zum Beispiel mit der Neurologie nötig sein).

Erstellungsdatum 31.03.2016 11:32:00 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------



ANHANG

RASS-Score (Richmond Agitation Sedation Scale)

Zur Beurteilung des Analgo-sedationsbedarfs beziehungsweise der Bewusstseinslage. Der RASS-Score wird nach Überwachungsstandard (zusätzlich zum GCS 1x/ Schicht) durchgeführt.

Sobald der Patient genügend kooperativ ist, soll er auch nach Schmerzen gefragt werden; als Arbeitsinstrument dient die Schmerzskala (VAS).

Durchführung:

1. Patienten Beobachten. Ist er wach und ruhig (Score 0)? Ist der Patient unruhig oder agitiert (Score + 1 bis + 4 entsprechend der jeweiligen Beschreibung) ?
2. Wenn der Patient nicht wach ist, mit lauter Stimme mit Namen ansprechen und zum Blickkontakt auffordern. Bei Bedarf einmal wiederholen. Wie lange kann der Patient den Blickkontakt aufrecht erhalten (Score – 1 bis – 3) ?
3. Falls der Patient nicht reagiert, durch Schütteln an den Schultern oder – wenn dies nicht hilft – z.B. durch „Rubbeln“ des Sternums physikalisch stimulieren (Score – 4 bis – 5).

Score	Bezeichnung	Beschreibung
+4	wehrhaft	Wehrhaft oder aggressiv, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	sehr agitiert	Zieht oder entfernt Tubus, Katheter etc. oder verhält sich aggressiv gegenüber dem Personal
+2	agitiert	Regelmässig ungerichtete Bewegungen oder unsynchronisierte Beatmung / Atmung am Ventilator
+1	Unruhe	Ängstlich aber die Bewegungen sind nicht aggressiv oder kräftig
0	wach und ruhig	
-1	schläfrig	Nicht komplett wach aber mit anhaltenden, länger als 10 Sek. Dauernden Wachphasen, auf Ansprache Blickkontakt
-2	leichte Sedierung	Kurze (weniger als 10 Sek. anhaltende) Wachphasen mit Blickkontakt bei Ansprache
-3	moderate Sedierung	Bewegungen bei Ansprache ohne Blickkontakt
-4	tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegungen auf physikalische Reize
-5	nicht weckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder physikalische Reize

Erstellungsdatum 31.03.2016 11:32:00 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------

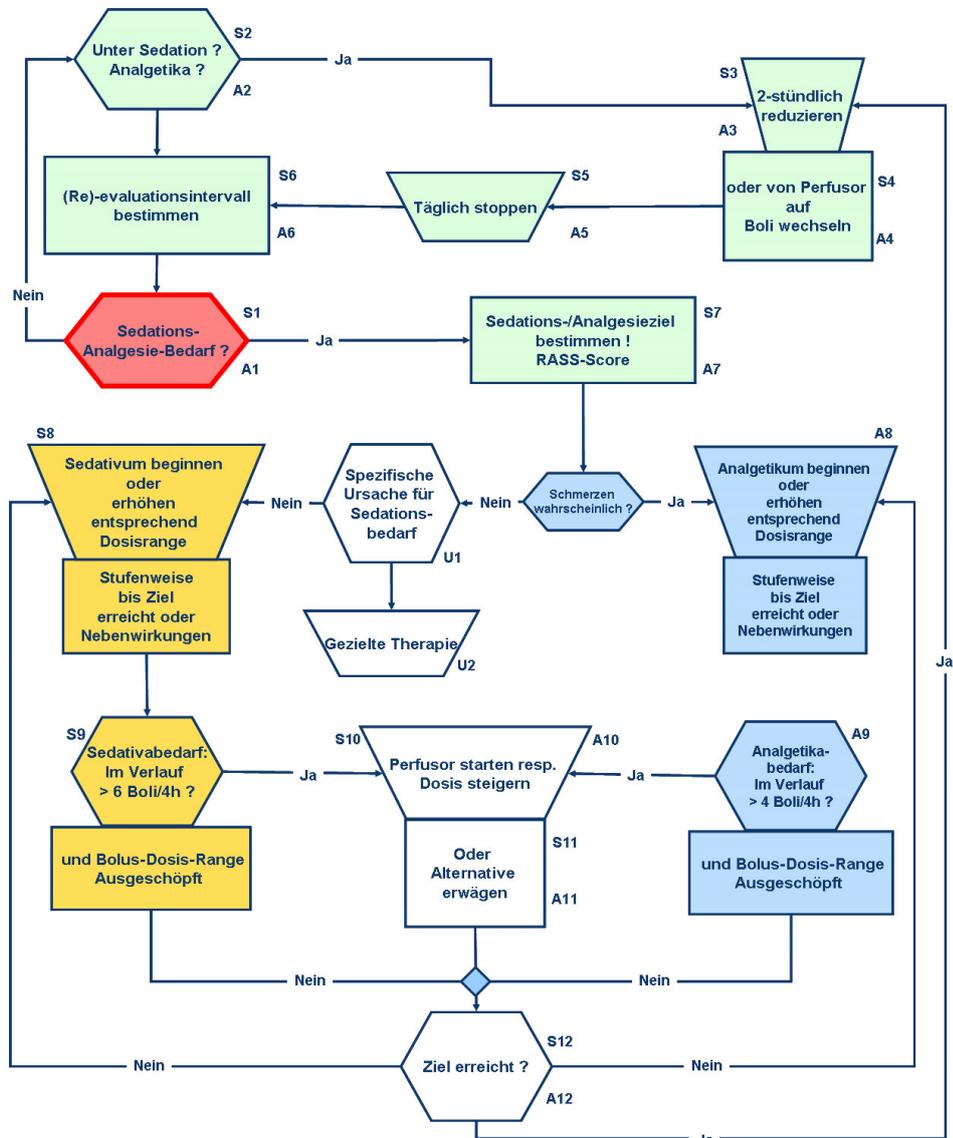


Abb. 1: Analgo-Sedationsalgorithmus

Prof. Dr. Dr. R. Bals
 Direktor der Klinik

Dr. P.M. Lepper
 Ltd. Oberarzt der Klinik

Jürgen Noe
 Stationsleiter M5-01

Anlagen: Dokumentationsbogen RASS

Erstellungsdatum 31.03.2016 11:32:00 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------



Hämodynamik-Protokoll

Beurteilung und Behandlung von Herz-Kreislaufstörungen

Physiologie/ Pathophysiologie

Der Organismus, respektive das Herz-Kreislauf-System müssen dafür sorgen, dass den verschiedenen Organen unter anderem O₂ zur Verfügung gestellt wird, damit der Verbrauch, respektive die Aufnahme (VO₂) gedeckt werden kann.

Der transportierte O₂ wird durch die **O₂-Transportkapazität (DO₂)** definiert. Sie ist abhängig von:

- Herz-Minuten-Volumen (Herzfrequenz x Schlagvolumen)
- Hämoglobin-Gehalt (Hb)
- Arterieller O₂-Sättigung (SaO₂)

Der im Blut gelöste O₂ kann dabei unter atmosphärischen Bedingungen vernachlässigt werden. Die O₂-Transportkapazität beträgt in Ruhe beim Gesunden ca. 1000 ml/min, die O₂-Aufnahme ca. 250 ml/min.

Das bedeutet eine O₂-Extraktions-Rate von 25 % (SaO₂ wird dabei von 95% auf SvO₂ von 70% reduziert).

Wenn das O₂-Angebot (DO₂) abnimmt, muss bei gleich bleibender O₂-Aufnahme (VO₂) die O₂-Ausschöpfungs-Rate (Extraktions-Rate) gesteigert werden.

Die SvO₂ sinkt.



Unterhalb eines kritischen O₂-Angebots (DO₂), kann die O₂-Extraktions-Rate das ungenügende Angebot nicht mehr kompensieren. Es kommt zum Schockzustand. Dies hat schließlich eine progressive Organ-Dysfunktion und Laktat-Acidose zur Folge. Die Laktat-Acidose kommt dadurch zustande, dass Glucose nur noch zu Pyruvat abgebaut werden kann, da letzteres nicht mehr über Acetyl-Co-A in den Krebszyklus eingeschleust werden kann (siehe Abbildung rechts).

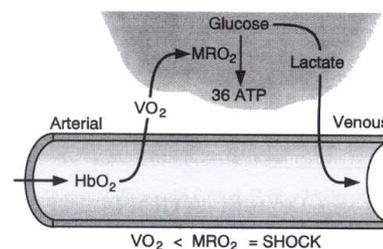


Figure 13.1. Schematic diagram of the relationship between oxygen uptake (VO₂) and the metabolic requirement for oxygen (MRO₂). When VO₂ matches MRO₂, glucose is completely oxidized to CO₂ and water. When VO₂ is less than MRO₂, glucose forms lactate. Shock is defined as a condition where VO₂ is lower than MRO₂.

Aus Pyruvat wird dann Laktat gebildet. Energiereiche Phosphate (ATP) können nur noch ungenügend gebildet werden (4 x weniger !).

Erstelldatum 05/04/2016 29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------



Systematik der Herz-Kreislauf-Störungen

Die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems ist stark vereinfacht abhängig von:

- Füllungszustand des Systems (**Volämie**)
- Mechanischen Einflüssen auf Herz und Gefäße (mechanische Behinderung/**Obstruktion**)
- **Herzfunktion** als Motor
- Gefäßzustand mit Einfluss auf die Blutverteilung (**Blutdistribution**)

Herz-Kreislauf-Störungen können demzufolge entsprechend eingeteilt werden in:

- **Volumenstörungen**
- **Obstruktive** Störungen
- **Kardiogene** Störungen
- **Distributive/vasodilatatorische** Störungen

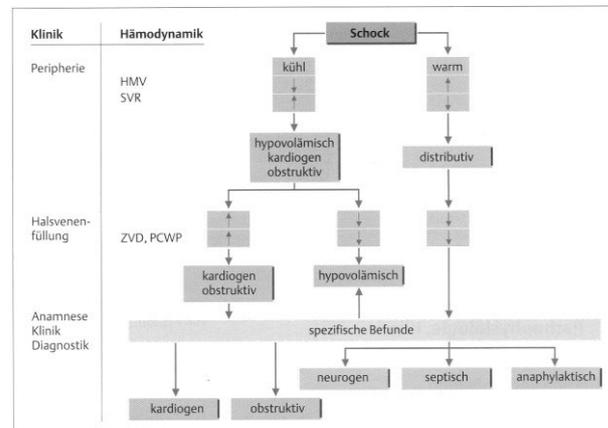
Die Schockzustände werden dann analog eingeteilt in:

- **Hypovolämer** Schock
- **Obstruktiver** Schock
- **Kardiogener** Schock
- **Distributiver** Schock

Diesen Hauptschockformen werden diverse andere Formen untergeordnet. So gehört der septische Schock zum Beispiel zum distributiven Schock.

Die ersten 3 Schockformen können auch als „kalte“ Schockformen bezeichnet werden, der distributive Schock als „warm“.

Erstelldatum 05/04/2016 29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
---	-----------------------------------	---------------------------



Algorithmus: Initiale Differenzierung der Schockformen nach klinischen und hämodynamischen Parametern.
 HMV = Herzminutenvolumen, SVR = systemischer Gefäßwiderstand,
 ZVD = Zentralvenendruck, PCWP = Pulmonalkapillardruck.

Hämodynamik-Protokoll

Das **Hämodynamik-Protokoll** ist nach der o.a. Kategorisierung aufgebaut.

Es dient dazu:

- **Schrittweise und systematisch eine hämodynamische Störung anzugehen und zur Ursache zu kommen**
- **Systematische Therapieschritte durchzuführen**
- **Für Pflegende und später involvierte Ärzte nachvollziehbar zu verordnen und zu handeln.**

Der erste Schritt:

Gibt es ein Problem ?

Hier geht es um die klinische Beurteilung des Patienten:

- **Bewusstsein**
- **Zentrale und periphere Pulse**
- **Zentrale und periphere Venenfüllung**
- **Perfusion der Haut / Temperatur der Extremitäten / Marmorierung**
- **Tachykardie**
- **Blutdruck/Blutdruckamplitude/atemabhängige Schwankungen der Blutdruckamplitude**
- **Urinausscheidung**

Sowie einige Laborparameter:

- **BGA: metabolische Azidose (Basen-Exzess; nicht negativer als -2)**
- **Laktatkonzentration (sollte weniger als 2 mmol/L sein oder sinkend)**

Erstelldatum 05/04/2016/29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------



➤ **SvO₂ (sollte > 65% sein)**

Neben dem Herz-Minuten-Volumen, werden sich auch die Hämoglobin-Menge, die SaO₂ und der Sauerstoffverbrauch auf die Laborparameter auswirken.

Erstelldatum 05/04/2016 ^{29/01/2013} durch	Geprüft:	Gültig bis:
Dr. P. Lepper, OA	Prof. Dr. Dr. R. Bals	10.01.2015



Der zweite Schritt:
Welches Ziel wollen wir erreichen?

Zum Beispiel:

- Peripherie offen
- Herz-Minuten-Volumen > 5 L
- Mittlerer Blutdruck > 65 mmHg
- Füllungsdruckgrenzen ZVD < 12 mmHg; Wedge < 18mmHg
- Herzfrequenzgrenzen >60/min; <130/min
- Hb > 80 g/l
- Diuresegrenzen > 50ml/2h
- SvO₂ > 60 %

Zielbestimmungen gelten **nicht** unverrückbar. Sie können sich im Verlaufe ändern, je nach Reaktion des Herz-Kreislaufes auf unsere Maßnahmen.

Der dritte Schritt:
Wie ist der Volumenstatus?

Wenn der Preload (~ZVD) nicht zu hoch ist und Zeichen der Durchblutungsstörung vorhanden sind, dann ist in der Regel die Volumengabe angezeigt. Je nach klinischer Situation geschieht dies mit Kristalloiden, selten mit Kolloiden, EKs, eventuell FFPs, nie mit HAES.

Dann wird **neu beurteilt**, ob das Problem weiter besteht.

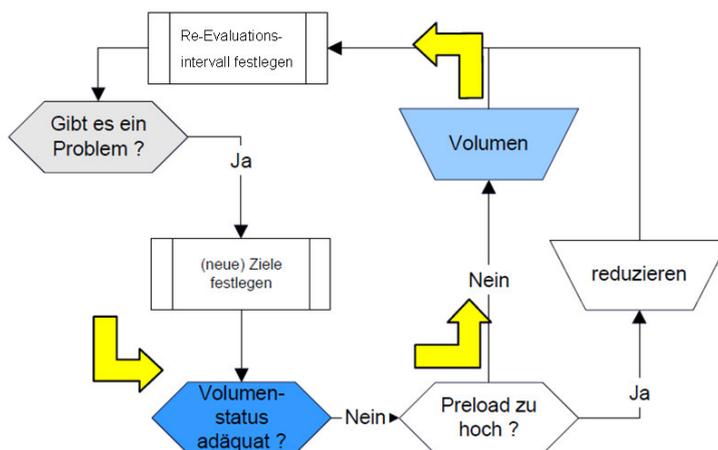


Abb. 1: Volumenschleife

Falls das Problem weiter besteht, respektive auf Volumengabe nicht reagiert und der Füllungsstatus adäquat ist, muss ein mechanisches Problem ausgeschlossen werden !

Erstelldatum 05/04/2016/29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------



Der vierte Schritt:

Gibt es eine behebbare obstruktive, respektive mechanische Störung?

Obstruktive Probleme werden gerne übersehen, wenn nicht systematisch nach ihnen gesucht wird. Es braucht eine sorgfältige klinische Untersuchung, in der Regel eine Thorax-Röntgen-Aufnahme und/oder eine Echokardiographie (diagnostische Eskalationsschritte).

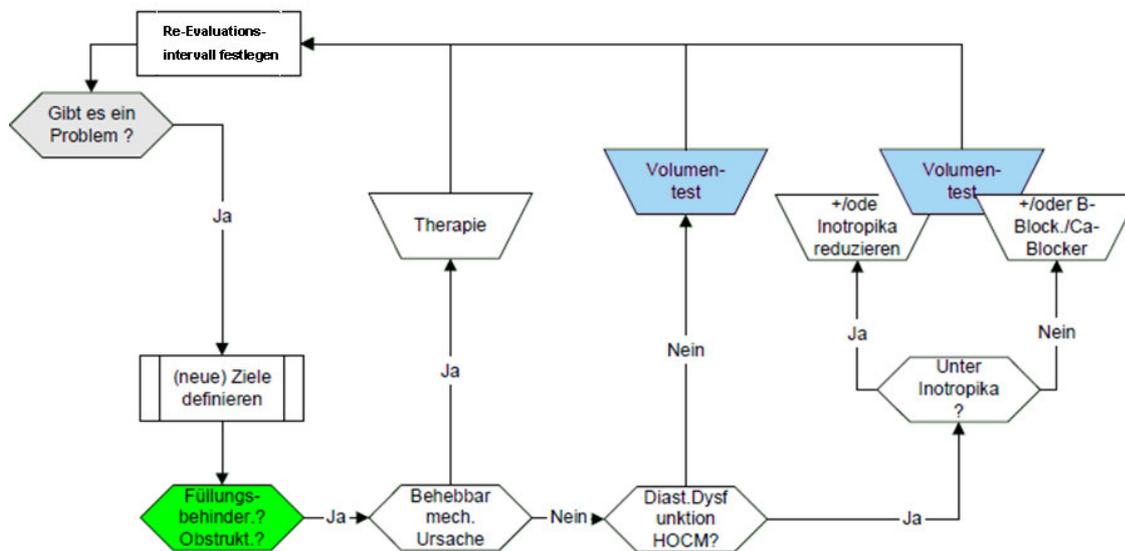


Abb. 2: Schleife mechanische Probleme

Was muss ausgeschlossen, erkannt und eventuell gezielt therapiert werden ?

- Spannungspneumothorax
- Herztamponade
- Erhöhter intrathorakaler Druck mit noch tiefen transmuralen Füllungsdrucken, das heißt ungenügender Vordehnung (Beatmungsdrücke ?, ausgedehntes retroperitoneales Hämatom ?, Hochstehende Zwerchfelle z.B. bei hohem intraabdominalem Druck?)
- Herz-Lungen-Interaktionen (Ventilator nicht gut eingestellt ?)
- Lungenembolie
- Klappendysfunktion

Zum vierten Schritt gehört auch die Abklärung, ob eventuell eine **diastolische Funktionsstörung** des Herzens vorliegt. Die diastolische Dysfunktion hat eine Compliance-Störung zur Folge. Das heißt, dass sich der Ventrikel schlecht füllt (eine Erhöhung des Vorhofdruckes, respektive des enddiastolischen Druckes erhöht das ventrikuläre Volumen und damit das Schlagvolumen nur schlecht).

Der Einsatz von Katecholaminen kann sich dann kontraproduktiv auswirken.

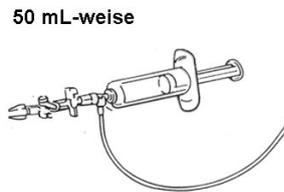
Erstelldatum 05/04/2016/29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
--	-----------------------------------	---------------------------



Falls bereits Katecholamine im Einsatz sind, muss versucht werden, diese unter vorsichtiger Volumengabe zu reduzieren/stoppen.

Eventuell ist sogar der Einsatz eines kurzwirksamen Beta-Blockers günstig.

Ein Volumentest (mittels Perfusorspritze 50 mL-weise) darf dann nicht einfach verordnet, sondern muss vom Arzt selber oder in dessen Beisein unter Beobachtung der Kreislaufparameter appliziert werden.



Der fünfte Schritt:
Ist es ein primär kardiales Problem ?

Eventuell wurde diese Frage mit der Echokardiographie und anderer diagnostischer Maßnahmen (EKG, Labor, Klinik) bereits beantwortet.
 Eventuell ist sie aber auch noch offen.

Primär muss nach Rhythmus-Störungen gesucht werden. Ist eine Tachykardie noch eine Sinus-Tachykardie, oder handelt es sich um ein Vorhofflattern mit regelmäßiger Überleitung ? Besteht ein Vorhof-Flimmern ? Haben wir es mit einer Ischämie zu tun und wie ist die Herzfunktion ?

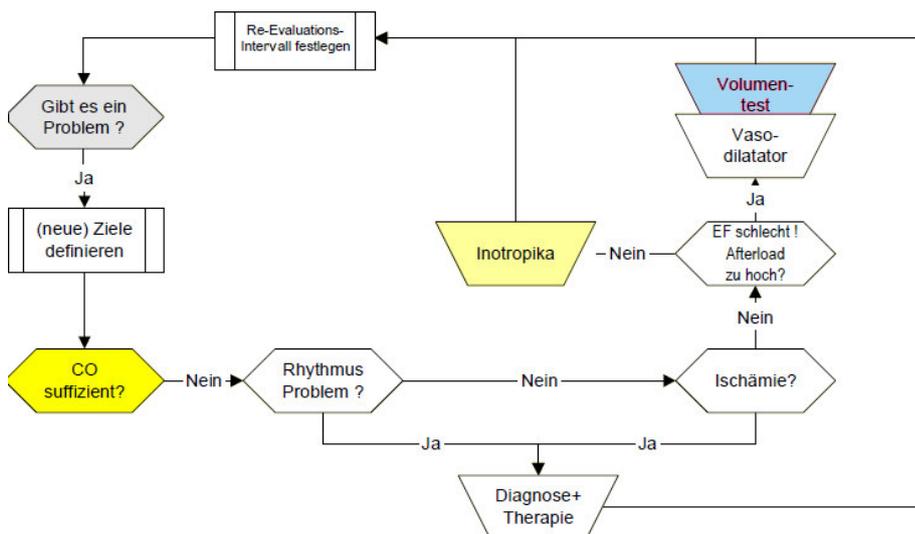


Abb. 3: kardiale Schleife

Erstelldatum 05/04/2016 29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
---	-----------------------------------	---------------------------



Manchmal sind die Antworten einfach zu erhalten, häufig ist die klinische Situation aber komplex, so dass ein pulmonal-arterielles Monitoring sinnvoll wird (raschere Diagnose; wir sehen schneller, ob unsere Interventionen erfolgreich sind).

Der sechste Schritt:
Haben wir es mit einer distributiven Störung zu tun?

Das Leitsymptom der distributiven Störung ist die Vasodilatation. Eventuell ist sie mit einem Kapillarschaden vergesellschaftet. In diese Kategorie gehört die Sepsis. Es ist aber möglich, dass sich eine Sepsis primär auch ohne offene Peripherie manifestieren kann (Volumedefizit, schwere Kardiodepression).

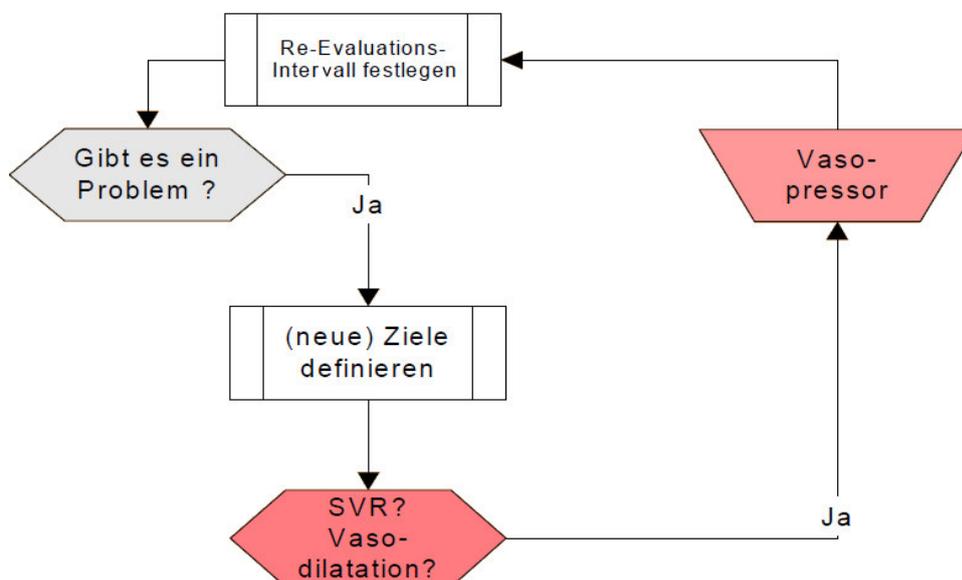


Abb. 4: Distributionsschleife

Zur Differentialdiagnose gehören hier:

- Sepsis
- Anaphylaxie
- Leberzirrhose
- Sedativa
- Nebennieren-Insuffizienz
- ACE-Hemmer
- Rückenmark/zerebrale Probleme

Die Herz-Kreislaufstörungen können sich aufgrund des Krankheitsverlaufes oder auch aufgrund unserer Interventionen, eventuell sogar durch Komplikationen (siehe obstruktive Störungen), laufend verändern. Das bedingt, dass wir unsere Therapien

Erstelldatum 05/04/2016 29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
---	-----------------------------------	---------------------------



Beispiel:

Männl. Patient, 73 Jahre alt; intubiert und beatmet, ca. 100 kg - übernommen aus peripherem KH.

Gibt es ein Problem ?

Unter **Z1** wird das Problem beschrieben (Buchstabe und Zahl beziehen sich auf das entsprechende Feld im Diagramm). Zum Beispiel ist die Peripherie kühl bis zu den Knien. Er hat eine metabolische Azidose mit einem BE von -8 . Herzfrequenz und Blutdruck sind im Normbereich.

Die Diurese beträgt 40 ml/2h, der ZVD beträgt 10mmHg, die Ausatmung ist spastisch und beidseits basal bestehen Rasselgeräusche. Der Patient hat eine COPD Gold III. Es wird ein Status erhoben:

Z1 Peripherie kühl, metabolische Azidose, atemabhängige Schwankungen der Arterienkurve

Nun muss definiert werden, was das eigentlich angestrebte Ziel ist. Es ist bereits ein Zentralvenenkatheter vorhanden zur Beurteilung des Preloads vorhanden.

Z2 MAP > 60mmHg; ZVD < 12 mmHg; Peripherie offen (= warm); ScvO₂ > 65%, Diurese > 50 mL/2h

Nun soll noch sichtbar werden, **über welche Schleife primär gearbeitet werden soll:**

[V1 ist nicht adäquat]
[V2 Preload ist nicht zu hoch]
V3 Volumenzufuhr mit Kristalloid, maximal 2 x 500 ml

Die Volumenzufuhr wird absichtlich beschränkt. Wenn das Ziel mit diesen Maßnahmen nicht erreicht werden kann, muss die Situation vom Arzt neu beurteilt werden !

Im Verlauf steigt der ZVD unter Volumenzufuhr. Blutdruck und Amplitude nehmen ab. Die Peripherie und die Diurese sind nicht besser geworden. Die ScvO₂ beträgt 58 %.

Nun muss der Patient neu evaluiert und primär eine mechanische Behinderung des Kreislaufes ausgeschlossen werden.

Der Patient wird auskultiert und es wird eine Seitendifferenz bezüglich Atemgeräusch festgestellt. Der Klopfeschall ist hypersonor. Es wird ohne das Rx-Bild abzuwarten eine Thoraxdrainage gelegt, die sofort viel Luft fördert. Der Kreislauf verbessert sich schlagartig (→ Spannungspneumothorax).

Erstelldatum 05/04/2016 29/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
---	-----------------------------------	---------------------------



Die Obstruktion nimmt jedoch zu. Und es kommt zu einem Vorhofflimmern mit einer Frequenz um 130/min.

Man entschließt sich zur Durchführung einer Echokardiographie und will sich ein Bild über die Herzfunktion machen. Immerhin ist der Patient über 70-jährig. Man findet überraschenderweise eine schwer eingeschränkte linksventrikuläre Funktion mit einer Mitralinsuffizienz III°. Es wird ein pulmonal-arterielles Monitoring (Swan-Ganz Katheter) eingerichtet.

Das aktuelle Problem und die Ziele müssen nun neu definiert werden und es kommt als Therapiestrategie die gelbe Schleife ins Spiel:

Z1 Lungenödem bei mittelschwerer Mitralinsuffizienz und EF von 30%

Z2 BD mittel > 60mmHg; ZVD < 10; Swan-Ganz: Wedge < 18 mmHg; keine v-Welle; CI > 2.5 L; SvO2 > 60 %; Peripherie offen.

Man wird nun versuchen, das linke Herz primär mittels Vasodilatation zu entlasten.

C1 nicht adäquat

C5/C6 Nipruss Beginn mit 1mg/h, maximal 10mg/h

Im Verlauf wird man eventuell in die blaue Schleife zurückkehren und Diuretika verordnen (V2: Preload zu hoch). Unter regelmäßiger klinischer Kontrolle erreicht man die Ziele schließlich.

Prof. Dr. Dr. R. Bals
Direktor der Klinik

Dr. P.M. Lepper
Ltd. Oberarzt der Klinik

Jürgen Noe
Stationsleiter M5-01

Anlagen: Dokumentationsbogen

Erstelldatum 05/04/201629/01/2013 durch Dr. P. Lepper, OA	Geprüft: Prof. Dr. Dr. R. Bals	Gültig bis: 10.01.2015
---	-----------------------------------	---------------------------