

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie  
der Uniklinik Köln

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. L. Conradi

# **Einfluss der prä-ECMO-Thrombozytenzahl auf die kurzfristigen Outcomes bei Patienten mit VA-ECMO-Therapie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Mohammad Wasil Aswadi  
aus Herat, Afghanistan

promoviert am 10. März 2026

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2026

Dekanin/Dekan:           Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter:            Privatdozent Dr. med. I. Djordjevic

2. Gutachter:            Privatdozent Dr. med. H. M. Ecker

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von Herrn PD Dr. med. Ilija Djordjevic und Herrn Dr. Ihor Krasivskyi erhalten.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Der dieser Arbeit zugrunde liegende Datensatz wurde von Herrn Dr. Ihor Krasivskyi unter meiner Mitwirkung erhoben und zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte überwiegend durch Herrn Dr. Ihor Krasivskyi. Ich habe die Datensätze gesichtet, zur Analyse aufbereitet und an der Auswertung mitgewirkt.

Alle patientenbezogenen Daten stammen aus den entsprechenden digitalisierten Patientenakten im Krankenhausinformationssystem Orbis® (ORBIS AG, Deutschland) sowie im Quantitative Imaging in Medicine and Surgery (QIMS) (terraconnect GmbH & Co. KG -Deutschland) des Kölner Herzzentrums und der CardioClinic Kalk. Die Baselinedaten wurden von den Zuweiserkliniken erhoben, während die Follow-up-Daten aus Transportdokumentationen und Dokumentationen in unserer Abteilung an der Uniklinik Köln gesammelt wurden. Alle Daten wurden in der Datenbank des verpflichtenden deutschen Qualitätssicherungssystems für Herzchirurgie an der Uniklinik Köln erfasst.

## Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den

Unterschrift: .....

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Ilija Djordjevic, meinen aufrichtigen Dank aussprechen. Seine Bereitstellung des Themas und seine kontinuierliche, angenehme Betreuung, Anregungen und Fachberatung waren von unschätzbarem Wert für die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich herzlich bei meinem Kollegen und guten Freund, Herrn Dr. Ihor Krasivskyi, für seine wertvolle Unterstützung bedanken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben. Abschließend möchte ich meiner Ehefrau von ganzem Herzen danken für ihre bedingungslose Unterstützung. Ohne sie wäre die Erstellung dieser Arbeit niemals möglich gewesen.

Meiner Frau

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>8</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>10</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>12</b>
2.1. Geschichte der ECMO	13
2.2. Technische Ausstattung der ECMO	14
2.2.1. Zentrifugalpumpe	14
2.2.2. Oxygenator	15
2.2.3. Vaskuläre Kanülen	16
2.3. ECMO-Formen	16
2.3.1. VA-ECMO	17
2.3.2. VV-ECMO	19
2.3.3. Hybrid-ECMO	20
2.4. Mobile ECMO	20
2.5. Indikationen für ECMO-Therapie	22
2.5.1. Indikationen für VA-ECMO	22
2.5.2. Indikationen für VV-ECMO	24
2.6. Kontraindikationen	25
2.7. Antikoagulation bei ECMO	25
2.8. Komplikationen	26
2.8.1. Thrombozytopenie, Blutung und Hämolyse	27
2.8.2. Thrombose	29
2.8.3. Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle	29
2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit	30
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>30</b>
3.1. Patientenkollektiv und Methoden	30
3.2. ECMO-Retrieval-Programm und -Protokoll	31

<b>3.3. Weaningstrategien</b>	<b>31</b>
<b>3.4. Datenerhebung</b>	<b>31</b>
<b>3.5. Primäre und sekundäre Endpunkte</b>	<b>32</b>
<b>3.6. Ethik</b>	<b>32</b>
<b>3.7. Statistische Analyse</b>	<b>32</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Indikationen für ECMO-Therapie</b>	<b>34</b>
<b>4.2. Präimplantationsdaten</b>	<b>34</b>
<b>4.3. Intraprozedurale Daten</b>	<b>35</b>
<b>4.4. Daten während des Krankenhausaufenthaltes</b>	<b>36</b>
<b>4.5. Univariable und multivariable logistische Regressionsmodellen für Krankenhausmortalität</b>	<b>37</b>
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>37</b>
<b>5.1. Niedrige Thrombozytenzahl als Prädiktor für Krankenhausmortalität</b>	<b>38</b>
<b>5.2. Thrombozytentransfusion</b>	<b>39</b>
<b>5.3. Antikoagulation bei VA-ECMO: Rolle der Thrombozytopenie?</b>	<b>40</b>
<b>5.4. Thrombozytenverbrauch/-funktion während der ECMO-Therapie</b>	<b>41</b>
<b>5.5. Thrombozytopenie und ihre Assoziation mit weiteren Komplikationen und ECMO-Weaning</b>	<b>44</b>
<b>5.6. Limitationen</b>	<b>47</b>
<b>5.7. Schlussfolgerung</b>	<b>49</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>51</b>
<b>7. ANHANG</b>	<b>59</b>
<b>7.1. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>59</b>

7.2.	Tabellenverzeichnis	59
8.	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>60</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	Aktivierte Gerinnungszeit
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT	Antithrombin
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Blutharnstoff-Stickstoff
CCC	Copyright Clearance Center
CMV	Zytomegalievirus
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
CVVHF	Kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration
CT	Computertomographie
DAH	Diffuse alveoläre Hämorrhagie
DIC	Disseminierte intravaskuläre Gerinnung
DTI	Direkter Thrombininhibitor
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECLS	Extracorporeal Life Support
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FcγRIIA	Fc-Gamma-Rezeptor IIA
FiO <sub>2</sub>	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
FM	Fulminante Myokarditis
F	French (Einheit)
GIB	Gastrointestinale Blutung
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HELLP	Hämolyse, erhöhte Leberenzyme, niedrige Thrombozyten
HIT	Heparininduzierte Thrombozytopenie
HLM	Herz-Lungen-Maschine,
HUS	Hämolytisch-urämisches Syndrom,
ICH	Intrakranielles Hämatom
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
iLA	Interventionelle Lungenunterstützung,
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
IVC	Inferior Vena Cava (Untere Hohlvene)
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MK	Megakaryozyt
NFA	Nahezu tödliches Asthma (Near fatal Asthma)
PF4	Blutplättchenfaktor 4

PMP	Polymethylpenten
PP	Polypropylen
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
ROC	Receiver Operating Characteristic
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment-Score
SVR	Systemischer Gefäßwiderstand
SVC	Superior Vena Cava (Obere Hohlvene)
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VA	Venoarteriell
VAD	Ventrikuläre Unterstützungssystem
VAP	Ventilatorassoziierte Pneumonie
VV	Venovenös
VT	Ventrikuläre Tachykardie

## 1. Zusammenfassung

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bezeichnet die Anwendung eines modifizierten Herz-Lungen-Bypass-Kreislaufs, um temporäre zirkulatorische und/oder respiratorische Unterstützung bei schwer kranken Patienten\* zu gewährleisten. Bei der ECMO-Therapie wird prinzipiell Blut aus dem venösen System entnommen, oxygeniert und decarboxyliert, bevor es je nach Indikation entweder venös (VV-ECMO) oder arteriell (VA-ECMO) in den Körper zurückgegeben wird.

Im vergangenen Jahrzehnt verzeichnete die Technologie der ECMO-Therapie bedeutende Fortschritte, begleitet von einem erheblichen Anstieg ihrer Anwendung. Trotz technologischer Fortschritte birgt die ECMO-Therapie als invasiver Eingriff ein signifikantes Risiko schwerwiegender Komplikationen. Eine Vielzahl von Komplikationen manifestieren sich in diesem Kontext, darunter Blutungen, Thromboembolien, Infektionen, Nierenversagen, Leberversagen, Extremitätenischämie und Schlaganfall, um nur einige zu nennen.

Eine entscheidende Komponente des ECMO-Managements besteht darin, solche Komplikationen zu verhindern und rechtzeitig zu erkennen. Die vorbestehenden Patientenbedingungen könnten mit diesen Komplikationen in Zusammenhang stehen und sie verstärken, was sich auf den Verlauf der Therapie auswirken könnte. Eine dieser Pathologien ist Thrombozytopenie. Thrombozytopenie wird durch eine Thrombozytenzahl von weniger als  $150.000/\mu\text{L}$  definiert und ist eine der häufigsten hämostatischen Störungen bei kritisch kranken Patienten. Die Prävalenz von Thrombozytopenie bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhalten, wird in der Literatur mit 21 % angegeben. Die prognostische Relevanz von Thrombozytopenie für kurz- und langfristige Outcomes wurde bereits bei ECMO-Patienten untersucht.

In dieser Studie wurde der Einfluss von niedriger Thrombozytenzahl auf die kurzfristigen Ergebnisse bei Patienten bewertet, die einer VA-ECMO-Unterstützung unterzogen wurden. In Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden 102 Patienten untersucht, die von Januar 2015 bis Dezember 2021 in verschiedenen peripheren Krankenhäusern von unserem ECMO-Team der Uniklinik Köln, Klinik für Herzchirurgie, mit mobiler VA-ECMO (Cardiohelp, Maquet, Rastatt, Deutschland) versorgt und dann in die Uniklinik Köln verlegt wurden. In dieser Analyse wurde mittels ROC-Kurven-Analyse ein Cut-off-Wert für die Thrombozytenzahl von  $130 \times 10^9/\text{L}$  ermittelt, der die höchste Sensitivität und Spezifität für die Krankenhausmortalität aufwies. Dadurch wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: eine Gruppe mit Thrombozytenzahl  $< 130 \times 10^9/\text{L}$  ( $n = 44$ ) und eine Gruppe mit Thrombozytenzahl  $\geq 130 \times 10^9/\text{L}$  ( $n = 58$ ) vor Beginn der ECMO-Therapie. Der primäre Endpunkt der Studie war die Krankenhausmortalität, während sekundäre Endpunkte den Erfolg des ECMO-Weanings sowie das Auftreten von begleitenden Komplikationen wie Blutungsrate, akutes Leberversagen, akutes Nierenversagen, Dialyse oder septischer Schock umfassten. Unsere Analyseergebnisse

zeigten, dass die Krankenhausmortalität in der Gruppe mit Thrombozytenzahl  $< 130 \times 10^9/L$  (n=34, 77,3%) im Vergleich zur Gruppe mit Thrombozytenzahl  $\geq 130 \times 10^9/L$  (n=27, 46,6%) signifikant höher war ( $p=0,002$ ). Zusätzlich zeigte sich, dass Blutungen mit einem erhöhten Bedarf an Erythrozytentransfusionen und das Auftreten von Extremitätenischämie signifikant häufiger bei Patienten mit niedrigerer Thrombozytenzahl auftraten. Die Häufigkeit von akutem Leberversagen, akutem Nierenversagen und dem Bedarf an Dialyse war in ähnlicher Weise signifikant erhöht in dieser Gruppe.

Zusammenfassend konnte in dieser retrospektiven Analyse gezeigt werden, dass eine vor Therapiebeginn mild erniedrigte Thrombozytenzahl mit einer signifikant höheren Krankenhausmortalität sowie vermehrtem Auftreten relevanter Komplikationen bei Patienten unter mobiler VA-ECMO-Therapie assoziiert ist. Die Thrombozytenzahl stellt damit einen potenziellen prädiktiven Parameter dar, der zur Risikostratifizierung herangezogen werden könnte. Diese Ergebnisse betonen die Bedeutung hämostaseologischer Ausgangswerte im präklinischen Management kritisch kranker Patienten und liefern eine wichtige Grundlage für zukünftige, prospektive Studien.

*\*Hinweis zur Sprache:*

*Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit bei Personenbezeichnungen das generische Maskulinum verwendet. Gemeint sind damit stets alle Geschlechter.*

## 2. Einleitung

Die extrakorporale Membranoxygenierung („extracorporeal membrane oxygenation“, [ECMO]) ermöglicht die Behandlung von Patienten mit einem schweren pulmonalen und/oder kardialen Versagen, da diese die Funktionen dieser Organe zeitlich begrenzt überbrücken kann. ECMO kann in bestimmten Fällen als eine valide Wahl in Betracht gezogen werden, nachdem die konservativ-medikamentöse Maßnahmen frustan verlaufen sind.<sup>1</sup>

ECMO ist ein invasives Verfahren, das die Einführung großlumiger Kanülen in zentrale Blutgefäße voraussetzt und eine temporäre Aufrechterhaltung der Zirkulation über einen extrakorporalen Kreislauf mit Zentrifugalpumpe und integriertem Oxygenator ermöglicht. Die Unterstützungsdauer variiert je nach ECMO-Modus und beträgt bei unkompliziertem VA-Support meist wenige Tage, während sie bei VV-Support mehrere Wochen andauern kann.<sup>2</sup> Im letzten Jahrzehnt gab es bedeutende Fortschritte in der Technologie der ECMO-Therapie und einen erheblichen Anstieg der ECMO-Nutzung.<sup>3,4</sup> ECMO-Systeme können in Aufbau und Komplexität variieren und umfassen häufig Komponenten wie Blutfluss- und Drucküberwachungssysteme, kontinuierliche Messungen der Oxyhämoglobinsättigung, Zugangsstellen zur Schaltkreiskontrolle sowie eine sogenannte Bridge, die den venösen Zugang mit dem arteriellen Rücklauf verbindet.<sup>5</sup>

Ursprünglich fand die ECMO-Therapie vorwiegend Anwendung bei Neugeborenen und in spezifischen Fällen von respiratorischen Erkrankungen.<sup>6</sup> Mit der Entwicklung der Technologie wurde sie später auch als kardiopulmonale Unterstützung bei kardiogenem Schock eingesetzt.<sup>6</sup>

ECMO ist eine Form der Kreislaufunterstützung, die es ermöglicht, Lunge und Herz eine Erholungspause zu gewähren, während lebenswichtige Organe ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden, was genug Zeit für weitere Behandlungen ermöglicht, um die Genesung zu fördern.<sup>7,8</sup>

Obwohl sich die Grundlagen der extrakorporalen Membranoxygenierung in den letzten drei Jahrzehnten nicht geändert haben, entwickelt sich die technische Ausstattung der ECMO-Therapie weiter.<sup>9</sup> Sie haben sich von einer Zusammenstellung einzelner Komponenten zu integrierteren Systemen mit zusätzlichen Funktionen, gesteigerter Sicherheit und verbesserten Manövriereigenschaften entwickelt.<sup>9</sup> Diese weiterentwickelten ECMO-Systeme, in Kombination mit kompakteren Zentrifugalpumpen, ermöglichen den Einsatz eines extrakorporalen Kreislaufs, der sowohl für den intra- als auch interklinischen Transport geeignet ist.<sup>10</sup> Die Entwicklung transportabler ECMO-Systeme hat zu einem Anstieg von Einrichtungen geführt, die interklinische "mobile ECMO"-Dienste anbieten.<sup>10</sup>

Trotz erheblicher technologischer Fortschritte, insbesondere im Bereich der Miniaturisierung extrakorporaler Unterstützungssysteme, bleibt zu beachten, dass es sich bei dieser Therapie

um einen invasiven Eingriff handelt, der mit einer relevanten Rate schwerwiegender Komplikationen verbunden ist.<sup>7</sup>

Eine ECMO-Therapie kann technische und nicht-technische Komplikationen haben.<sup>11</sup> Der prolongierte Einsatz einer ECMO-Therapie ist unter anderem assoziiert mit erhöhtem Thrombozytenverbrauch und Hämolyse.<sup>12,13</sup> Thrombosen und Blutungen kommen häufig vor, wobei die Gesamtblutungsrate bei Patienten unter ECMO-Therapie bei bis zu 60% liegt.<sup>14</sup>

Während der ECMO-Behandlung können häufig auftretende Hämorrhagien und thromboembolische Komplikationen, erheblichen Einfluss auf die Morbidität und Mortalität haben. Dies unterstreicht die klinische Bedeutung, die hämostatischen Veränderungen während der ECMO-Therapie zu verstehen.<sup>15</sup> Um den Einsatz von ECMO als Rettungstherapie zu fördern, sollten das Verständnis und die Reduzierung dieser Komplikationen Priorität haben.<sup>16</sup>

## **2.1. Geschichte der ECMO**

Bereits lange vor der technischen Realisierbarkeit der ECMO-Therapie wurden die grundlegenden Konzepte der Kreislaufphysiologie, der extrakorporalen Oxygenierung und der mechanischen Unterstützung beschrieben. Gegen Ende des 19. Jahrhunderts entwickelten von Frey und Gruber einen frühen Vorläufer des Herz-Lungen-Bypasses: eine künstliche Oxygenierungsmaschine, die in einem geschlossenen Kreislaufsystem betrieben wurde. Im 20. Jahrhundert erreichte diese Entwicklung mit der Konstruktion des sogenannten ‚Autojectors‘ durch Brukhonenko und Tchetchuline einen weiteren Meilenstein. Dieses Gerät ermöglichte eine Ganzkörper-Extrakorporalperfusion an einem lebenden Hund und bestand aus zwei mechanischen Pumpen mit Ventilsystem sowie einem Oxygenator, der aus den belüfteten Lungen eines separaten Tieres gefertigt war.<sup>17</sup>

Die von John Gibbon entwickelte Herz-Lungen-Maschine wurde 1954 erstmals klinisch eingesetzt, um die Herz- und Lungenfunktion temporär zu übernehmen und Operationen am offenen Herzen zu ermöglichen. Sie markierte den Beginn der modernen Herzchirurgie. Limitierend war jedoch ihr Einfluss auf die Hämostase, der insbesondere bei längerer Anwendung zu ausgeprägten Gerinnungsstörungen und Multiorganversagen führte. Hauptursache der Blutschäden war die direkte Exposition des Blutes gegenüber Sauerstoffgas. In den 1960er Jahren wurden daher Membranoxygenatoren entwickelt, bei denen eine Silikonkautschukmembran zwischen dem Blut und dem Sauerstoff eingesetzt wurde, was die Verwendung einer Herz-Lungen-Maschine über Tage oder Wochen hinweg ermöglichte.<sup>18</sup>

In den 1980er- und 1990er-Jahren wurde die Hardware von ECMO-Konsolen weiterentwickelt und ihre Verbreitung wurde zunehmend größer.<sup>17</sup> Zu diesem Zeitpunkt kamen hohlfaserige Oxygenatoren mit extraluminale Kreuzströmung des Blutes zunehmend routinemäßig zum

Einsatz.<sup>19</sup> Gegen Ende des 20. Jahrhunderts hatte sich die ECMO zu einer praktikablen Methode entwickelt, insbesondere in der Pädiatrie und Neonatologie, wo jedes spezialisiertes Kinderkrankenhaus über ein Team oder einen Plan zur Triage von ECMO-Fällen verfügte.<sup>18</sup> Bis Mitte der 2000er Jahre zeigten Daten der ELSO, dass ECMO überwiegend bei angeborenen und pädiatrischen Erkrankungen zum Einsatz kam. Im weiteren Verlauf wurde die Anwendung auf Erwachsene ausgeweitet.<sup>17</sup>

## **2.2. Technische Ausstattung der ECMO**

Ein standardmäßiges ECMO-System setzt sich zusammen aus einer mechanischen Blutpumpe, einem Membranoxygenator als Gasaustauschgerät, einem Wärmetauscher und Schlauchleitungen, die zwischen der Inflow-Kanüle und entweder der arteriellen (VA) oder venösen (VV) Outflow-Kanüle verlaufen.<sup>5,20</sup>

Obwohl sich die Grundlagen der extrakorporalen Membranoxygenierung in den letzten drei Jahrzehnten nicht verändert haben, verbessern sich weiterhin die technischen Elemente und haben sich von einer Ansammlung einzelner Komponenten zu integrierteren Systemen mit zusätzlichen Funktionen, erhöhter Sicherheit und verbesserter Manövrierfähigkeit entwickelt.<sup>9</sup>

ECMO-Systeme verfügen in der Regel über verschiedene Monitore, darunter einen integrierten Blutpumpen-Durchflussmonitor, der den Gesamtblutfluss im System misst, sowie separate ultraschallbasierte Durchflussdetektoren, die an den venösen Ableitungs- und arteriellen Infusionsgliedern platziert werden können.<sup>5</sup>

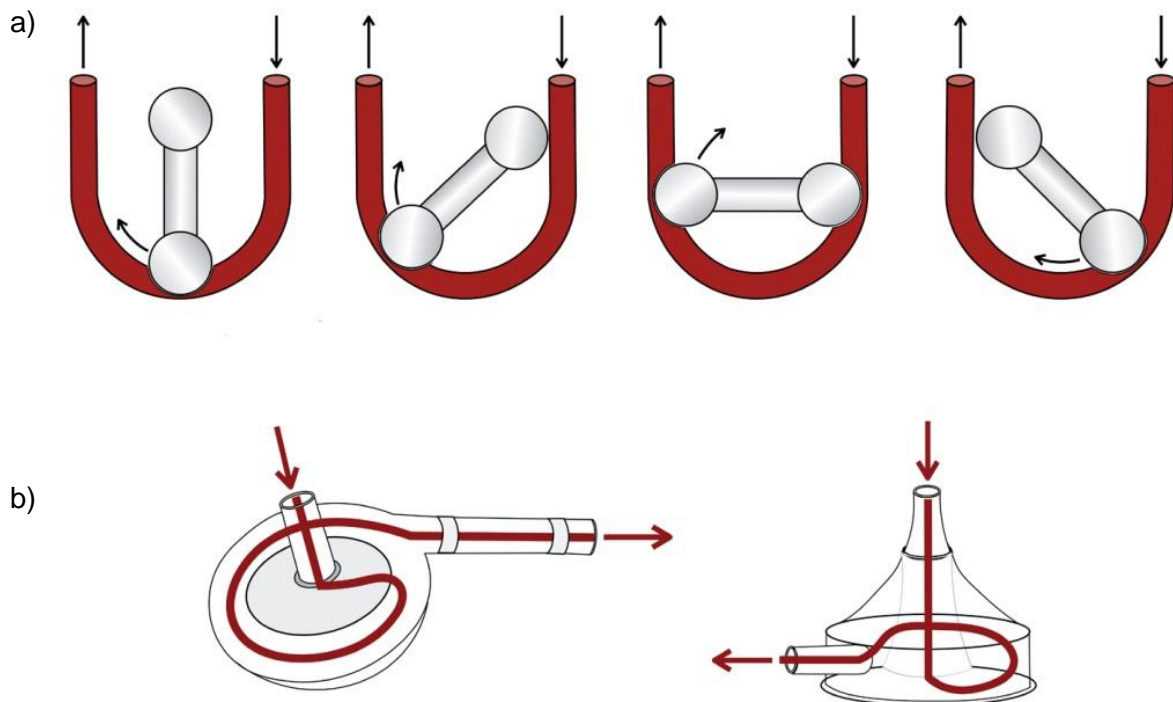
Das ECMO-Gerät ist komplex und erfordert eine präzise, gründliche und ständige Verwaltung.<sup>21</sup> Die elementaren Methoden zur Überwachung von ECMO-Kreisläufen bestehen darin, Fluss, Sättigungen und Drücke messen, ohne den Kreislauf durch zusätzliche Küvetten, Verbindungsstücke oder Schläuche zu unterbrechen.<sup>5</sup>

### **2.2.1. Zentrifugalpumpe**

Die Pumpe stellt eine essenzielle Komponente des ECMO-Kreislaufs dar und muss einen patientenangepassten Blutfluss innerhalb eines sicheren Druckbereichs gewährleisten, um Hämolyse zu vermeiden.<sup>5</sup>

Während Rollenpumpen eine konstante Förderleistung durch sequenzielle Kompression der Schläuche im Kreislauf erzielen, steuern Zentrifugalpumpen den Blutfluss lastabhängig, indem sie Zentrifugalkräfte nutzen, die durch einen rotierenden Impeller erzeugt werden.<sup>22</sup> Herausforderungen bei Rollerpumpen bestehen in der Notwendigkeit eines großen und schweren Motors, dem möglichen Verschleiß oder Einrissen der Pumpenschläuche sowie dem Fehlen einer Infusionsdruckbegrenzung, wodurch stets das Risiko eines Überdrucks besteht.<sup>5</sup> Jahrzehntlang galt die Rollerpumpe als Standard, doch in den letzten zwei Jahrzehnten

erfolgte eine schrittweise Veränderung des Pumpentyps von der Rollenpumpe hin zur Zentrifugalpumpe.<sup>5,23</sup> Zentrifugalpumpen weisen mehrere Vorteile auf, darunter die Vermeidung direkter und wiederholter Kompression des Schlauchkreislaufs, die Verhinderung von Überdruck im Kreislauf und die Möglichkeit, kleinere und mobile Schaltkreise zu konfigurieren.<sup>24</sup>



**Abbildung 1: Schematische Darstellung der Rollenpumpe (a) und der Zentrifugalpumpe (b).**<sup>25</sup> (Mit freundlicher Genehmigung von CCC, Wolters Kluwer Health, Inc.)

### 2.2.2. Oxygenator

ECMO-Geräte verfügen über einen Oxygenator, der Sauerstoff ins Blut einbringt und Kohlendioxid entfernt.<sup>5,26</sup>

Die erste Generation von Gasaustauschmembranen, die praktisch als Membranoxygenatoren eingesetzt wurden, besteht aus homogenen (dichten, nicht porösen) Silikonkautschukmembranen, die zweite Generation verwendet mikroporöse Membranen aus Polymermaterialien wie Polypropylen, und die dritte Generation besteht aus Verbundmembranen, wie beispielsweise mit Silikon beschichteten Polypropylen- oder

Polymethylpenten-Membranen.<sup>27</sup> Die Oxygenatoren der neuen Generation enthalten auch eine integrierte Wärmeaustauschvorrichtung, die es ermöglicht, die Körpertemperatur präzise zu steuern, ohne auf zusätzliche Komponenten angewiesen zu sein.<sup>5</sup>

### **2.2.3. Vaskuläre Kanülen**

Aktuelle ECMO-Systeme umfassen eine breite Auswahl an Kanülenvarianten, die sich in Größe und Design unterscheiden und jeweils auf spezifische klinische Anforderungen zugeschnitten sind.<sup>5</sup>

Ziel ist die Bereitstellung eines adäquaten Blutflusses bei gleichzeitig minimalem Patientendiskomfort und geringem Komplikationsrisiko im Rahmen der Kanülierung.<sup>11</sup> Das Implantationsteam muss den hämodynamischen Bedarf unter Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten decken und ischämische Komplikationen infolge katheterbedingter Perfusionsstörungen vermeiden.<sup>28</sup> Die Kanülenwahl hängt vom ECMO-Modus (VV vs. VA) und den patientenspezifischen Gefäßverhältnissen ab.<sup>11</sup>

Die meisten Kanülen werden aus biokompatiblen Polyurethan hergestellt, das mit Heparin oder nicht-heparinhaltigen Polymeren beschichtet sein kann.<sup>5,29</sup> Kanülen sind in Größen von 6F (2 mm Durchmesser) bis 51F (17 mm Durchmesser) erhältlich.<sup>5</sup> Die Einflussskanülen sind länger als die entsprechenden Ausflussskanülen, und weisen ebenfalls einen größeren Durchmesser (mindestens 21 French) sowie mehr seitliche Öffnungen auf.<sup>11,28</sup>

Bei der VA-ECMO werden meist zwei Single-Lumen-Kanülen verwendet, bei der VV-ECMO entweder zwei venöse Kanülen oder eine Dual-Lumen-Kanüle, die über die V. jugularis beide Funktionen über eine Punktionsstelle ermöglicht.<sup>5</sup>

### **2.3. ECMO-Formen**

ECMO kann in verschiedenen Konfigurationen eingesetzt werden, lässt sich im Wesentlichen jedoch in zwei Hauptformen unterteilen: die veno-arterielle (VA) und die veno-venöse (VV) ECMO.<sup>3</sup> Prinzipiell wird bei der ECMO-Therapie Blut aus dem venösen System entnommen.<sup>1</sup> Danach wird das Blut oxygeniert und decarboxyliert, und dann, je nach Indikation venös oder arteriell in den Körper zurückgegeben.<sup>1</sup> Beide Formen der ECMO-Therapie erfordern die Platzierung von zwei Kanülen: eine zur Entnahme von Blut aus dem venösen System in den ECMO-Kreislauf und die andere zur Reinfusion des oxygenierten Blutes.<sup>30</sup>

Die Kanülen können zentral über eine Sternotomie oder peripher über die großen Gefäße des Halses, der Leiste oder, seltener, über die große subklavikuläre Gefäße eingeführt werden.<sup>3</sup>

### 2.3.1. VA-ECMO

Die VA-ECMO wird hauptsächlich für die kardiale Unterstützung verwendet.<sup>31</sup> Eine hämodynamische Instabilität bis hin zum kardiogenen Schock kann mit dem VA-Ansatz überbrückt bzw. stabilisiert werden.<sup>11</sup>

Dabei wird sauerstoffarmes Blut durch den ECMO-Kreislauf und einen externen Oxygenator geleitet, bevor es über eine arterielle Kanüle in den Körper zurückfließt und so sowohl die Sauerstoffversorgung als auch die Kreislaufunterstützung ersetzt.<sup>11</sup> Die venöse Drainage bewirkt eine Senkung der kardialen Vorlast und des enddiastolischen Drucks, während die arterielle Rückgabe die Oxygenierung lebenswichtiger Organe sicherstellt.<sup>32</sup> Die Organperfusion wird durch den Blutfluss der VA-ECMO und den systemischen vaskulären Widerstand reguliert.<sup>32</sup> Hierdurch wird die Durchblutung der Organe sichergestellt, während das Herz ruht und sich erholt.<sup>31</sup> Unter Verwendung großer Kanülen und moderner Pumpen kann die Flussunterstützung durch VA-ECMO hoch sein.<sup>8</sup> Die VA-ECMO kann peripher oder zentral angelegt werden.<sup>3</sup>

Die zentrale Kanülierung erfolgt üblicherweise im Operationssaal bei Patienten mit Postkardiotomie-Schock. Die offene chirurgische Methode erlaubt eine direkte Visualisierung der Arterie und kann so das Risiko vaskulärer Verletzungen verringern. Die periphere VA-ECMO wird hingegen meist bei anderen Formen des kardiogenen Schocks eingesetzt und kann entweder über einen chirurgischen Schnitt oder perkutan mittels der Seldinger-Technik unter Ultraschall- oder fluoroskopischer Kontrolle durchgeführt werden.<sup>33</sup>

Bei der peripheren venoarteriellen ECMO wird das sauerstoffreiche Blut meist über die Femoralarterie, seltener über die Axillararterie oder – bei Säuglingen – über die Karotisarterie in den arteriellen Teil des systemischen Kreislaufs zurückgeführt. Die Arteria femoralis stellt dabei den am häufigsten verwendeten und standardisierten primären Gefäßzugang zur Initiierung einer VA-ECMO bei Erwachsenen dar.<sup>30,34,35</sup>

Die Femoralvene wird üblicherweise für die venöse Kanülierung empfohlen. Die Wahl des Durchmessers der Kanüle hängt von der Patientengröße sowie den klinischen Umständen ab; in Notfallsituationen sind zum Beispiel kleinere Kanülen bevorzugt.<sup>36</sup>

Bei der zentralen ECMO erfolgt hingegen eine Sternotomie und die direkte chirurgische Kanülierung des rechten Vorhofs sowie der Aorta.<sup>30</sup> Die venöse Drainage kann auch durch die rechte Vena jugularis interna mithilfe einer Kanüle mit mehreren seitlichen Öffnungen durchgeführt werden, die mit ihrer Spitze in der unteren Hohlvene platziert wird.<sup>36</sup>

Die zentrale ECMO-Kanülierung stellt die präferierte Methode im Kontext eines Postkardiotomie-Schocks, oder dient als Upgrade von einer peripheren Konfiguration, falls ausreichende Flussraten zur Sicherung einer optimalen Organfunktion nicht erzielt werden können; dabei überwindet sie potenzielle Probleme der peripheren ECMO, wie die Dilatation des linken Ventrikels und eine differentielle Hypoxie (auch Harlequin-Syndrom genannt) im Bereich des Herzens oder des Gehirns.<sup>11,30</sup> Die Möglichkeit, den linken Ventrikel bei postkardiotomalen Patienten zu entlasten, wird erleichtert, da der Brustkorb bereits geöffnet ist und verschiedene Entlastungsmöglichkeiten bestehen.<sup>36</sup> Ein wesentlicher Nachteil des geöffneten Brustkorbs ist jedoch das hohe Risiko für Mediastinitis, darüber hinaus sind die Kanülen bei der zentralen Kanülierung in der Regel nicht mit Heparin beschichtet.<sup>36</sup>

**Abbildung 2: VA-ECMO-Kanülierungsstrategien**

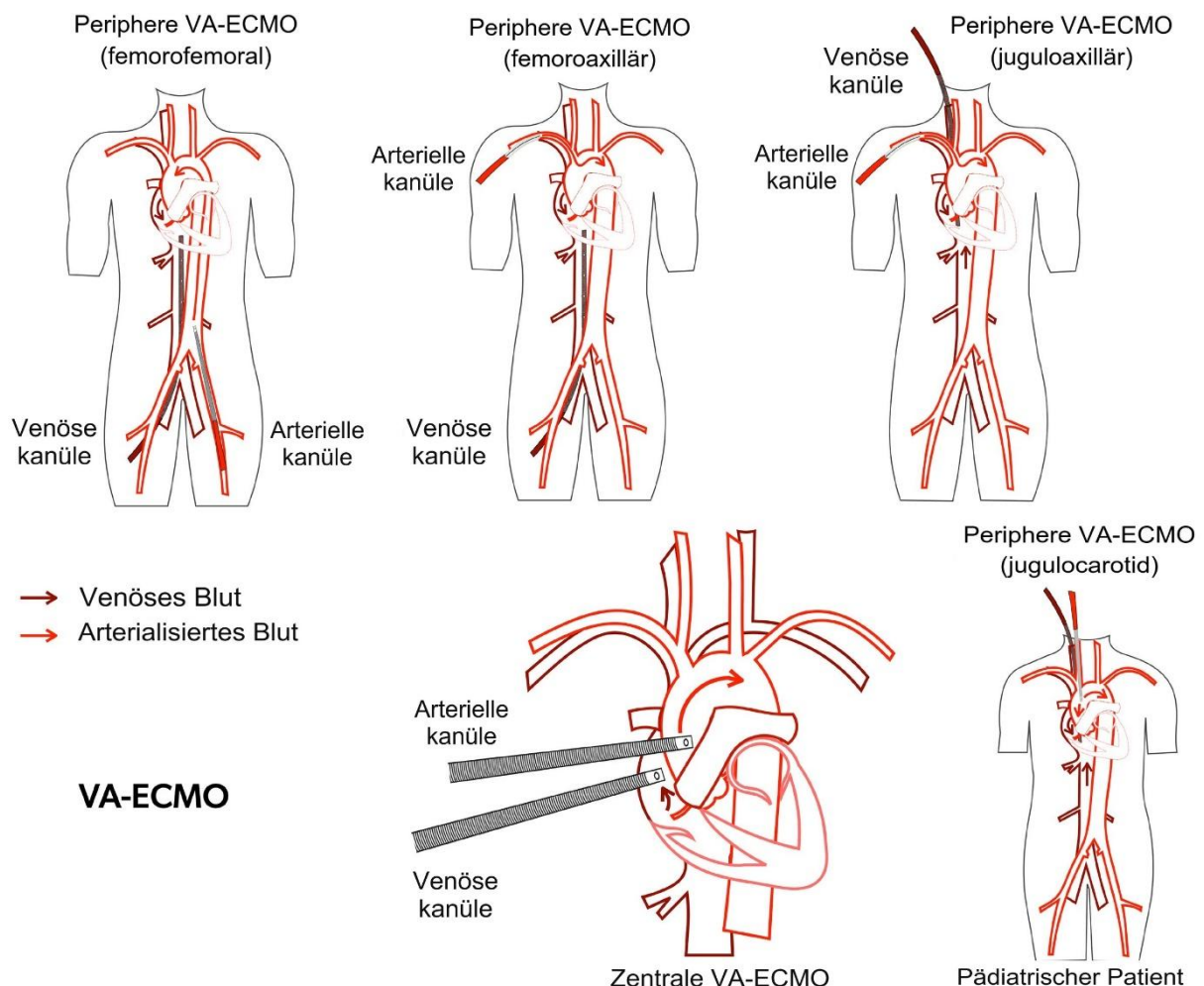


Abbildung 2: VA-ECMO-Kanülierungsstrategien.<sup>25</sup> VA-ECMO: venoarterielle Extrakorporale Membranoxygenierung. (Mit freundlicher Genehmigung von CCC, Wolters Kluwer Health, Inc.)

### 2.3.2. VV-ECMO

Bei primär isoliertem und therapierefraktärem pulmonalem Versagen wird die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) eingesetzt, wobei das Blut venös zurückgegeben wird.<sup>1</sup> Die veno-venöse ECMO entfernt effektiv CO<sub>2</sub> und verbessert die Sauerstoffversorgung bei Patienten mit schwerem Lungenversagen, die nicht durch konventionelle Mittel stabilisiert werden können.<sup>37</sup>

VV-ECMO unterstützt ausschließlich die Lungen, sodass der Patient sich auf seine eigene Hämodynamik verlassen muss.<sup>11,38</sup> Vor der Einleitung der ECMO-Behandlung sollten die Pumpfunktion des Herzens echokardiographisch überprüft und mögliche kardiale Störungen ausgeschlossen werden.<sup>32</sup>

In venovenöser ECMO wird nur ein Teil des venösen Rückflusses in den ECMO-Kreislauf geleitet, mit Sauerstoff bis zu 100% gesättigt und zurück zum rechten Vorhof transportiert, der restliche Teil des venösen Rückflusses mit einer Sättigung von 60–80% fließt weiter durch das rechte Ventrikel, ohne weitere Sauerstoffzufuhr.<sup>39</sup>

Die traditionelle Kanülierungstechnik umfasst die Anlage einer Kanüle in der Vena femoralis für den venösen Ausfluss sowie in der Vena jugularis interna für den venösen Rückfluss. Die korrekte Positionierung der Kanülen ist dabei entscheidend, um eine Rezirkulation des sauerstoffgesättigten Blutes zwischen den beiden Kanülen zu vermeiden. Daher erfolgt die Platzierung in der Regel unter sonographischer oder fluoroskopischer Kontrolle.<sup>30</sup>

Eine vergleichsweise neue Methode ist die sogenannte ‚Double-Lumen Single Cannula Technique‘, bei der über eine einzige Kanüle sowohl der venöse Abfluss als auch die Reperfusion ermöglicht werden.<sup>11</sup> Diese Technik könnte eine vielversprechende Alternative zu den bisherigen Kanülierungsstrategien darstellen, insbesondere bei Patienten mit längerem Unterstützungsbedarf wie etwa im Rahmen einer geplanten Lungentransplantation.<sup>40</sup>

In diesem Zusammenhang erfolgt die venöse Drainage über präzise positionierte proximale und distale Abflussöffnungen in der Vena cava superior beziehungsweise inferior. Der venöse Rückfluss wird über eine rückwärtige Öffnung zwischen den beiden Abflussöffnungen innerhalb der Kanüle gewährleistet. Diese ist direkt auf die Trikuspidalklappe ausgerichtet und mündet unmittelbar in den rechten Ventrikel, wodurch eine Rezirkulation des Blutes weitgehend vermieden wird.<sup>11,41</sup>

Abbildung 3: VV-ECMO (a) und VA-ECMO (b)

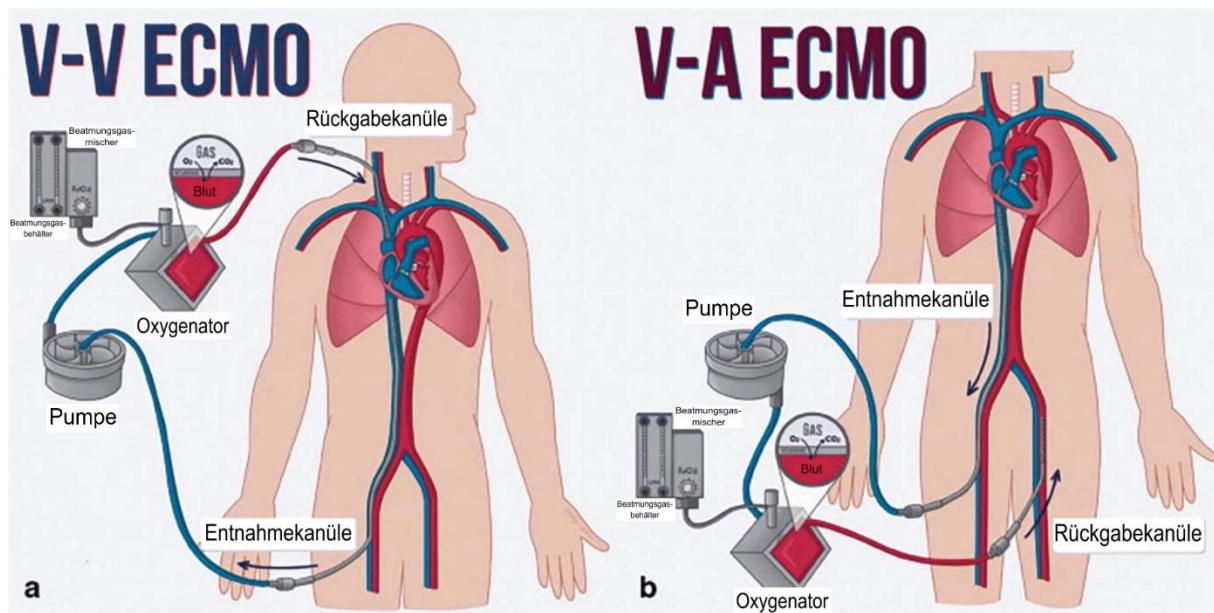


Abbildung 3: VV-ECMO und VA-ECMO (modifiziert)<sup>11</sup> (Mit freundlicher Genehmigung von Prof. Anton Sabashnikov, Royal Brompton and Harefield Hospitals, London, Vereinigtes Königreich)

### 2.3.3. Hybrid-ECMO

Gelegentlich wird eine dritte oder vierte Kanüle zu einem ECMO-Kreislauf hinzugefügt und kann folgende Konfigurationen umfassen: Veno-Veno-Arterielle (VVA)-Kanülierung zur verbesserten Drainage oder als Veno-Arterielle-Veno (VAV)-Kanülierung zur Kombination der Merkmale von VV- und VA-ECMO, oder seltener Veno-Veno-Venöse ECMO (vvvECMO), Veno-Veno-Veno-Arterielle ECMO (vvvaECMO) und Veno-Veno-Arterielle-Venöse ECMO (vvavECMO).<sup>11,41</sup> Die Entwicklung neuer Kanülen erhöht die Komplexität des Kreislaufs, doch das verbesserte Verständnis der "hybriden" Kanülierung und verschiedener Konfigurationen erweitert die klinischen Optionen zur Bewältigung komplexer Fälle und zur Rettung von Patienten mit schwerem kombiniertem Herz- und Lungenversagen.<sup>41,42</sup>

### 2.4. Mobile ECMO

Die ECMO-Therapie ist nicht mehr ausschließlich auf hochspezialisierte Tertiärzentren beschränkt, da im Zuge technischer und organisatorischer Fortschritte zunehmend mobile ECMO-Teams etabliert wurden, um diesen Versorgungsstandard auch in lokalen Krankenhäusern und außerhalb von Kliniken bereitzustellen.<sup>43,44</sup> Hierbei reist das ECMO-Team per Land oder per Luft zu dem Patienten, schließt ihn an den ECMO-Kreislauf an und kehrt gemeinsam mit dem Patienten per Land oder per Luft zum ECMO-Zentrum zurück.<sup>45</sup> Der verfügbare Raum für den Patienten, das Team und die Ausrüstung; die Entfernung und Dauer des Transports; Gewichtsbeschränkungen; sowie das Beladen und Sichern von Ausrüstung

und ECMO-Gerät sind die zu berücksichtigenden Elemente bei der Auswahl des Transportfahrzeugs.<sup>46</sup>

Durch den Einsatz spezifischer ECMO-Geräte mit kleineren, biokompatibleren Komponenten wurden die Möglichkeiten des Patiententransports auf ECMO erweitert.<sup>5</sup> Die Vereinfachung des Gerätes mithilfe von PMP-Membranoxygenatoren und Zentrifugalpumpen ermöglicht eine sichere Verlegung der Patienten von Einrichtungen ohne ECMO-Kapazitäten zu solchen, die über die notwendige Expertise für eine langfristige Patientenunterstützung verfügen.<sup>5</sup> Diese vereinfachten Systeme könnten auch eine weniger aufwendige Überwachung ermöglichen, bedingt durch ihre geringere Gesamtkomplexität und das niedrigere Risiko von Embolien.<sup>10</sup>

Auch bei Patienten mit schwerwiegender respiratorischer Insuffizienz, für die ein Transfer unter mechanischer Beatmung oft nicht machbar ist, stellt die mobile ECMO eine sichere und zuverlässige Methode dar und ermöglicht eine Versorgung mittels ECMO in einem primären Krankenhaus und anschließend eine kontrollierte Verlegung in ein spezialisiertes Krankenhaus.<sup>46-48</sup>

Insgesamt scheint der Transport mit ECMO sicher zu sein, zumindest in den Händen erfahrener Teams mit immensem institutionellem Engagement und unter der Leitung von Einheiten mit hohem Patientenaufkommen.<sup>44,46</sup> Das ECMO-Transportteam besteht in der Regel aus einem Intensivmediziner, einem Herzchirurgen, einem Kardiologen, einem Kardiotechniker und Pflegekräften, die gemeinsam einen sicheren Transport der Patienten gewährleisten.<sup>48</sup>

Mobile ECMO-Geräte, wie zum Beispiel das tragbare Cardiohelp-System (Maquet, Hirrlingen, Deutschland), ermöglichen eine ortsunabhängige Stabilisierung von Patienten mit kardiopulmonalen Beeinträchtigungen sowie deren sicheren Transfer zwischen verschiedenen Krankenhäusern und anschließende stationäre Behandlung.<sup>49</sup>

a)



b)



**Abbildung 4: Das tragbare Cardiohelp-System (a) und der Sprinter-Cart (b) (Mit freundlicher Genehmigung von Getinge Deutschland GmbH, [www.getinge.com](http://www.getinge.com))**

## **2.5. Indikationen für ECMO-Therapie**

Der Bereich der extrakorporalen Unterstützung wächst und die Sicherheit der Technik wird dank fortschreitender Technologie und Erfahrung ständig verbessert; dennoch wird diese Unterstützung nur für extrem schwer erkrankte Patienten in Betracht gezogen, die ohne sie wahrscheinlich nicht überlebensfähig wären.<sup>30</sup> Patienten, die für eine potenzielle ECMO-Therapie in Betracht gezogen werden, müssen einer sorgfältigen klinischen Evaluation unterzogen werden, um irreversible Krankheitsprozesse auszuschließen, welche eine ECMO-Therapie kontraindizieren könnten.<sup>50</sup>

### **2.5.1. Indikationen für VA-ECMO**

Die klassische Indikation für eine VA-ECMO-Therapie ist, wenn sich ein Patient mit koronarer Herzkrankheit und akut reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion im refraktären kardiogenen Schock präsentiert.<sup>11</sup>

Ein systolischer Blutdruck unter 90 mmHg, eine Urinproduktion von weniger als 30 ml pro Stunde, ein Laktatwert über 2 mmol/l, eine zentrale venöse Sauerstoffsättigung (SvO<sub>2</sub>) unter

60%, sowie eine veränderte Bewusstseinslage im Rahmen eines kardiogenen Schocks, trotz erfolgloser Maßnahmen wie Flüssigkeitsgabe, Inotropika und gegebenenfalls intraaortaler Ballonpumpe (IABP), sind Situationen, in denen eine VA-ECMO-Implantation in Betracht gezogen werden sollte.<sup>51</sup>

Häufige klinische Szenarien die zu einem kardiogenen Schock führen und trotz oben genannter konventioneller Therapie die Indikation für eine ECMO-Implantation in den Raum werfen, sind unter anderem akuter Myokardinfarkt, fulminanter Myokarditis, Medikamentenintoxikationen, dilatativ oder ischämische Kardiomyopathien, Hypothermie, massive Lungenarterienembolie, refraktäre ventrikuläre Tachykardien, komplizierte invasive Prozeduren, Posttransplantation usw.<sup>51,52</sup>

Die VA-ECMO-Therapie erweist sich als besonders nützlich bei Patienten mit fulminanter Myokarditis (FM), die trotz Behandlung mit vasoaktiven Medikamenten, IABP und Impella-Therapie keine ausreichende Besserung zeigen.<sup>53</sup> FM ist oft ein reversibler Prozess, und wenn konventionelle Therapien versagen, kann VA-ECMO als Bridge-to-Recovery oder seltener zur Überbrückung bis Herztransplantation oder zur Verwendung eines dauerhaften ventrikulären Unterstützungssystems (VAD), insbesondere zur Behandlung jüngerer Patienten, eingesetzt werden.<sup>54</sup>

Refraktäre ventrikuläre Tachykardie (VT) stellt einen medizinischen Notfall dar, bei dem eine Anwendung der VA-ECMO dazu beiträgt, einen anhaltenden Zustand mit niedriger Herzleistung und Multiorganversagen zu verhindern.<sup>55</sup> Die konventionelle Beendigung einer VT erfolgt typischerweise durch Kardioversion, Antiarrhythmika wie Lidocain und Amiodaron sowie die Korrektur von Elektrolytstörungen; eine persistierende VT trotz dieser Therapien verursacht eine ineffektive Perfusion des Myokards, erhöhte enddiastolische Drücke und letztlich eine irreversible ventrikuläre Dysfunktion und einen Kreislaufkollaps.<sup>56</sup> Durch eine biventrikuläre Unterstützung kann die VA-ECMO das Herz erfolgreich dekomprimieren, die koronare Zirkulation aufrechterhalten und die systemische Organperfusion bewahren.<sup>56</sup>

VA-ECMO ist eine zuverlässige therapeutische Option zur Unterstützung von Patienten mit persistierendem schwerem Graftversagen nach einer Herztransplantation.<sup>57,58</sup> Trotz der Anwendung von Inotropika und pulmonalen Vasodilatoren kann die primäre Graftdysfunktion fortbestehen und eine vorübergehende mechanische Kreislaufunterstützung erfordern.<sup>57</sup> Shudo et al. zeigten, dass durch den Einsatz von ECMO nach einer Herztransplantation die Nutzung grenzwertig akzeptabler Spenderorgane gesteigert werden kann, was dazu beitragen könnte, den Mangel an Spenderorganen zu mildern, die Wartezeiten für Herztransplantationen zu verkürzen und möglicherweise die Sterblichkeitsraten von Patienten auf der Warteliste zu senken.<sup>58</sup>

Bei Patienten mit schwerer Hypothermie und daraus resultierender kardialer Instabilität, die nicht auf konventionelle Maßnahmen ansprechen, sollte die Anwendung von VA-ECMO oder einer kardiopulmonalen Bypass-Technik in Betracht gezogen werden.<sup>59</sup> Der Vorteil von ECMO liegt in der Etablierung eines Blutflusses und der Wiederaufwärmung bei dieser Patientengruppe.<sup>59,60</sup>

In spezifischen Situationen einer fulminanten Lungenarterienembolie kann die VA-ECMO lebensrettend sein, indem sie als Überbrückungstherapie fungiert.<sup>32</sup> Der extrakorporale Kreislauf führt zur Verringerung des enddiastolischen Drucks im rechtsventrikulären Bereich sowie der Wandspannung, wodurch eine verbesserte Sauerstoffversorgung des rechtsventrikulären Systems erreicht wird.<sup>32</sup> Gleichzeitig wird durch die arterielle Rückgabe des oxygenierten und decarboxylierten Blutes der Gasaustausch optimiert und die Kreislaufunterstützung des Patienten sichergestellt.<sup>32</sup>

Eine weitere Indikation für die VA-ECMO ist die therapierefraktäre Medikamentenintoxikation. ECMO gewährleistet die Organperfusion, unterstützt die Elimination der Toxine und dient als Bridge-to-Recovery.<sup>61</sup>

In all diesen Szenarien besteht das primäre Ziel in der Sicherstellung der systemischen Oxygenierung. Eine sorgfältige Patientenselektion, zunehmende Erfahrung und neue Verfahren zur LV-Entlastung können die Prognose wesentlich verbessern.<sup>8</sup>

### **2.5.2. Indikationen für VV-ECMO**

Die VV-ECMO kommt bei therapierefraktärer respiratorischer Insuffizienz zum Einsatz, wenn eine adäquate mechanische Ventilation und konservative Behandlung nicht ausreichen.<sup>62</sup>

Gemäß den Leitlinien der ELSO kommt die VV-ECMO zum Einsatz, wenn eine hypoxische respiratorische Insuffizienz ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80 \text{ mmHg}$ ) und/oder eine hyperkapnische respiratorische I

nsuffizienz ( $\text{pH} < 7.25$ ) trotz optimaler medikamentöser Therapie und mechanischer Beatmung (Atemfrequenz 35/min. und Plateau-Druck  $[\text{Pplat}] \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), und/oder Überbrückung bis zur Lungentransplantation sowie primäres Graftversagen nach Lungentransplantation vorliegen.<sup>39</sup>

Ein klinisches Bild, in dem die VV-ECMO häufig zum Einsatz kommt, ist das akute Lungenversagen (ARDS), zum Beispiel bei Pneumonie.<sup>63</sup> Während der COVID-19-Pandemie

wurde ein deutlicher Anstieg der ECMO-Anwendung beobachtet, sowohl in venovenöser als auch in venoarterieller Form.<sup>64</sup>

Der therapierefraktäre, lebensbedrohliche Asthmaanfall (near-fatal asthma, NFA) kann eine Indikation für die ECMO-Therapie darstellen. Eine Analyse des ELSO-Registers zeigte, dass mittels ECMO eine suffiziente Atemunterstützung bei NFA-Patienten erreicht werden konnte, verbunden mit einer akzeptablen Überlebensrate bis zur Krankenhausentlassung.<sup>16</sup>

Die VV-ECMO kann auch als Rescue-Verfahren bei schwerer respiratorischer Insuffizienz aufgrund von Verbrennungen oder Schäden durch die Inspiration von Rauch zum Einsatz kommen.<sup>65</sup> Eine weitere Indikation für die VV-ECMO ist eine traumatische thorakale Verletzung und die daraus resultierende schwergradige Lungenkontusion.<sup>39</sup>

## **2.6. Kontraindikationen**

Kontraindikationen beziehen sich auf Zustände, bei denen trotz einer ECMO-Therapie ein besonders ungünstiger Verlauf zu erwarten ist.<sup>66</sup>

Zu den Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie zählen Verweigerung der Anwendung invasiver lebenserhaltender Maßnahmen durch den Patienten, unwahrscheinliche kardiale Genesung und fehlender Indikation für eine LVAD-Therapie oder Herztransplantation, hochgradige Aortenklappeninsuffizienz, akute Aortendissektion Typ A oder B mit Beteiligung der großen Ästen, schwergradige Immunerkrankungen mit Koagulopathien, Leberzirrhose, fortgeschrittene Malignitäten, letale intrazerebrale Blutung, zerebrale Herniation, therapierefraktärer intrakranieller Hypertonus, irreversibles Lungenparenchymsversagen und terminale respiratorische Insuffizienz ohne Transplantationsmöglichkeit.<sup>41,51,64</sup>

In kritischen Situationen sollte ein erfahrener Arzt Kontraindikationen für die ECMO stets relativ betrachten und dabei den Nutzen und das Risiko für den einzelnen Patienten abwägen.<sup>32</sup>

## **2.7. Antikoagulation bei ECMO**

Das im extrakorporalen Kreislauf zirkulierende Blut interagiert mit einer ausgedehnten nicht-endothelialen Kontaktfläche, was einen prothrombotischen Zustand induziert und das Risiko von Thromboembolien erhöht.<sup>67</sup>

Trotz erheblicher Fortschritte in der ECMO-Technologie ist bei Patienten unter ECMO-Therapie weiterhin eine systemische Antikoagulation erforderlich, um thrombotische Komplikationen zu verhindern.<sup>68,69</sup> Idealerweise soll sie eine ausreichende Gerinnungshemmung gewährleisten, ohne das Risiko schwerer Blutungen zu erhöhen.<sup>70</sup>

Als Goldstandard der Antikoagulation bei ECMO wird unfractioniertes Heparin aufgrund seiner guten Steuerbarkeit, Reversibilität und kurzen Wirkungsdauer am häufigsten eingesetzt.<sup>68,71</sup>

Es erzielt seine wesentliche antikoagulatorische Wirkung durch die Inaktivierung von Thrombin und aktiviertem Faktor X (Faktor Xa) mittels eines antithrombin-abhängigen Mechanismus.<sup>72</sup>

Es bindet an Antithrombin (AT) und potenziert dessen Funktion.<sup>73</sup>

Als weitere Antikoagulanzen während der ECMO-Therapie werden zunehmend auch direkte Thrombin-Inhibitoren wie Bivalirudin, Lepirudin und Argatroban off-label eingesetzt, die direkt an Thrombin binden und deren Wirkung unabhängig von den Antithrombin-Spiegeln ist.<sup>69,74,75</sup>

Die Antikoagulation wird unter anderem durch die Bestimmung des Serum-ACT, der aPTT oder des Anti-Xa-Assays gesteuert.<sup>11,69</sup>

Die Indikation zur systemischen Antikoagulation sollte aber stets individuell evaluiert werden. Ein Verzicht auf eine solche Therapie kann insbesondere bei Patienten mit aktiven Blutungen oder einem erhöhten Blutungsrisiko in Erwägung gezogen werden, beispielsweise bei Vorliegen einer intrazerebralen Blutung (ICH), einer diffusen alveolären Hämorrhagie oder bei polytraumatisierten Patienten.<sup>76</sup>

## **2.8. Komplikationen**

Trotz ihrer lebensrettenden Eigenschaften ist die ECMO ressourcenintensiv und birgt zahlreiche mögliche Komplikationen.<sup>23</sup> Eine der Schlüsselkomponenten des ECMO-Managements besteht darin, diese Komplikationen zu verhindern und frühzeitig zu erkennen.<sup>21</sup> Alle Mitarbeiter auf der Intensivstation (Ärzte, Pflegepersonal, Perfusionisten, Physiotherapeuten, Atemtherapeuten, Pflegehelfer) müssen geschult sein, um die Anzeichen einer frühzeitigen Blutung, einer Infektion und einer Funktionsstörung der ECMO zu erkennen.<sup>21</sup>

Die ECMO-Patientenpopulation – unabhängig davon, ob ein akutes Herz- oder Atemversagen vorliegt – zählt zu den am schwersten erkrankten Patientengruppen, ist häufig immunsupprimiert, benötigt vor und während des extrakorporalen Kreislaufs invasive Verfahren, wird meist mit Breitspektrumantibiotika behandelt und erfordert die langfristige Anwendung invasiver Unterstützungssysteme wie zentralvenöser Katheter, Harnkatheter und endotrachealer Tuben, was mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.<sup>77</sup>

Verschiedene Einflussfaktoren können das Auftreten und den Schweregrad der potenziellen Komplikationen beeinflussen.<sup>78</sup> Dazu zählen beispielsweise die Auswahl der ECMO, der Zeitpunkt ihrer Initiierung und die getroffenen Managemententscheidungen.<sup>78</sup>

Die hohe Invasivität der ECMO erhöht das Risiko potenziell lebensbedrohlicher Komplikationen, die häufig auf Störungen der Hämostase während der Therapie zurückzuführen sind, insbesondere durch den Kontakt des Patientenbluts mit thrombogenen

Materialien im extrakorporalen Kreislauf.<sup>79</sup> Daher erfordert die Entscheidung für den Einsatz von ECMO eine gründliche Abwägung von Risiken und Nutzen.<sup>66</sup>

Die Anwendung von ECMO hat weltweit zugenommen, daher ist es für Fachkräfte im Bereich der Intensivmedizin wichtig, ein grundlegendes Verständnis für die Anwendungsgebiete und möglichen Komplikationen der ECMO-Unterstützung zu besitzen.<sup>50</sup>

### **2.8.1. Thrombozytopenie, Blutung und Hämolyse**

Blutungskomplikationen können bei ECMO-Patienten aufgrund verschiedener Ursachen auftreten; darunter der häufige Einsatz von Antikoagulation, der kurzfristige Verlust von hochmolekularen Von-Willebrand-Faktor-Multimeren während ECMO-Kreisläufen, sowie die häufig auftretende Thrombozytopenie und niedrige Fibrinogenkonzentrationen.<sup>80-82</sup>

Thrombozytopenie ist ein bedeutender Risikofaktor für schwere, lebensbedrohliche Komplikationen bei ECMO-Patienten.<sup>83</sup> Diese Patienten entwickeln sowohl Thrombozytopenie als auch eine Funktionsstörung der Blutplättchen, unabhängig vom gewählten ECMO-Modus.<sup>84</sup>

Blutungen sind bei ECMO-Patienten häufig und stellen sowohl eine mögliche Folge als auch eine potenzielle Ursache einer Thrombozytopenie dar.<sup>85-87</sup> Trotz aller technologischen Fortschritte stellt die Blutung nach wie vor die häufigste Komplikation der ECMO-Therapie dar, ist jedoch in den meisten Fällen kontrollierbar.<sup>62</sup>

Die Rate von Blutungskomplikationen hat sich im Laufe der Jahre verändert; in den letzten Jahrzehnten wurde ein kontinuierlicher Rückgang beobachtet.<sup>86</sup> Eine systematische Analyse ergab eine Gesamtblutungsrate von 32,8%, von der 27,9% als signifikant eingestuft wurden.<sup>76</sup> Die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien bleibt jedoch eingeschränkt, da es an standardisierten Definitionen zur Blutungsschwere mangelt.<sup>86</sup>

Die bekannten Ursachen für Blutungen während der ECMO-Therapie umfassen unter anderem die Wirkung oder Überdosierung von Heparin, Koagulopathie, Thrombozytopenie, Beeinträchtigungen der Blutplättchenfunktion, erworbenes von-Willebrand-Syndrom und Hyperfibrinolyse.<sup>82,84</sup>

Um thromboembolische Ereignisse während einer ECMO-Therapie zu verhindern, wird Heparin als bevorzugtes Antikoagulans eingesetzt, was jedoch als Nebenwirkung zu Blutungen führen kann; allerdings lässt sich damit nicht die Entstehung von Blutungsereignissen vollständig erklären.<sup>11,88,89</sup> Die Antikoagulationstherapie mit Heparin kann darüber hinaus zu Heparin-induzierter Thrombozytopenie (HIT) führen, die mit Thrombose assoziiert ist.<sup>90</sup>

Heparin-induzierte Thrombozytopenie bezeichnet eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, die im Zusammenhang mit der Verabreichung von Heparin auftritt.<sup>91</sup> HIT ist die

klinisch bedeutsamste nicht-hämorrhagische Komplikation von Heparin und kann in zwei unterschiedliche Formen auftreten: Typ I und Typ II.<sup>92,93</sup>

Die HIT Typ I ist eine nicht-immunologische Reaktion auf Heparin, die durch direkte Wechselwirkungen mit zirkulierenden Thrombozyten verursacht wird und zu deren Aggregation oder Sequestrierung führt. Diese vergleichsweise milde Thrombozytopenie tritt frühzeitig auf, bessert sich in der Regel unter fortgesetzter Heparintherapie spontan und ist selten mit klinischen Komplikationen assoziiert.<sup>92,94</sup>

HIT Typ II hingegen ist immunvermittelt und wird durch Antikörper gegen Komplexe von Blutplättchenfaktor 4 (PF4) und Heparin verursacht.<sup>92,93</sup> Pathogene Antikörper gegen PF4/Heparin aktivieren den zellulären FcγRIIA auf Blutplättchen und Monozyten, um einen hyperkoagulablen Zustand zu fördern, der in lebensbedrohlichen Thrombosen gipfelt.<sup>93</sup>

Bei HIT II zeigt sich die Thrombozytopenie entweder als absoluter Abfall der Thrombozytenzahl ( $<150 \times 10^9/L$ ) oder als relativer Rückgang um 30% bis 50% gegenüber den Ausgangswerten der Thrombozyten, und tritt typischerweise 5–10 Tage nach Beginn der Heparintherapie auf, oder sogar früher bei vorheriger Heparinexposition.<sup>92,95</sup>

Die gepoolte Prävalenz der heparininduzierten Thrombozytopenie bei ECMO-Patienten lag in einer Metaanalyse bei 3,7%.<sup>84</sup> Es scheint, dass die Heparin-induzierte Thrombozytopenie bei ECMO-Patienten nicht häufiger auftritt als bei anderen Personen, die unfraktioniertes Heparin erhalten.<sup>73</sup> Arachchilage et al. zeigten jedoch, dass HIT bei venovenöser und venoarterieller ECMO im Vergleich zur Verwendung der Herz-Lungen-Maschine häufiger auftritt, ohne dabei die Mortalität zu beeinflussen.<sup>96</sup>

Das Management der heparin-induzierten Thrombozytopenie erfordert den sofortigen Abbruch von Heparin und die Gabe eines alternativen Antikoagulans, selbst wenn die zugrunde liegende Erkrankung keine Antikoagulation erfordert, da ein prothrombotischer Zustand vorliegt.<sup>97</sup>

Hämolyse bleibt eine häufige und ernstzunehmende Komplikation bei ECMO und kann das Überleben sowie die Lebensqualität der Patienten durch vielfältige Folgeereignisse beeinträchtigen.<sup>98</sup> Hämolyse kann infolge einer Kombination aus Scherstress durch den Blutfluss in der Pumpe, negativen druckabhängigen Verhältnissen im ECMO-Kreislauf und der Interaktion mit der nicht-biologischen, nicht-endothelialisierten Oberfläche der ECMO-Membranen entstehen.<sup>99</sup> Sie erhöht die Anfälligkeit der Thrombozyten für Verbrauch und Schädigung und könnte gemeinsam mit der Hämodilution den frühen Abfall der Thrombozytenzahl bei ECMO-Patienten erklären.<sup>100</sup>

### **2.8.2. Thrombose**

Trotz zunehmender klinischer Erfahrung, konsequenter systemischer Antikoagulation und technischer Weiterentwicklungen stellt die Thrombose weiterhin eine häufige Ursache technikassoziierter Komplikationen während der ECMO-Therapie dar. Eine Analyse des ELSO-Registers ergab, dass bei 17,2 % der ECMO-Patienten thrombotische Ereignisse auftraten, von denen die Mehrheit mit intra-device-Thrombosen assoziiert war. Die kontinuierliche Perfusion von Blut über eine ausgedehnte nicht-biologische Oberfläche in Kombination mit lokal erhöhter Scherbeanspruchung, insbesondere im Bereich der Pumpe, stellt ein anhaltendes Risiko für thrombotische Komplikationen im Rahmen der extrakorporalen Membranoxygenierung dar, da diese Bedingungen zur Aktivierung von Thrombozyten, Leukozyten und Gerinnungsfaktoren führen und dadurch Fibrinablagerungen sowie Thrombosen begünstigen können.<sup>101,102</sup>

Innerhalb eines ECMO-Kreislaufs können sich Thromben auf der Oberfläche des Oxygenators, in den Kanülen oder im Pumpensystem bilden, wobei der klinisch bedeutsamste und zugleich häufigste Thrombus auf der Membranoberfläche des Oxygenators entsteht, was eine rasche Verstopfung, einen Systemausfall und den akuten Austausch des Kreislaufs erforderlich machen kann.<sup>51,103,104</sup> Einige Studien schlagen zwar eine Thrombolyse des Oxygenators als Alternative zum vollständigen Kreislaufwechsel vor,<sup>105,106</sup> jedoch bleibt eine teilweise oder vollständige Systemersetzung bei Funktionsstörungen der Komponenten und drohendem Verlust der ECMO-Funktion in vielen Fällen die einzige therapeutische Option.<sup>101</sup>

Um thrombotischen Ereignissen vorzubeugen, wird während der ECMO-Therapie eine optimale Antikoagulation empfohlen.<sup>107</sup> Neben der Optimierung von Antikoagulationsregimen bedarf es auch Modifikationen an ECMO-Materialien, Flussbedingungen und Gerätetechnologien, um die Ablagerung prothrombotischer Faktoren zu verhindern und damit Thrombosen weiterhin zu minimieren.<sup>101</sup>

### **2.8.3. Komplikationen an der Gefäßzugangsstelle**

Die ECMO-Kanülierung kann akute ischämische und/oder hämorrhagische Komplikationen an der Zugangsstelle verursachen.<sup>108</sup> Bei 19% bis 22% der Patienten kommt es zu Blutungen an der Kanülierungsstelle, während akute schwergradige Extremitätenischämie bei 5,3% auftritt.<sup>51,109</sup> Diese Komplikationen können den Bedarf an Bluttransfusionen, den Aufenthalt auf der Intensivstation, Krankenhausmortalität und die gesamte Krankenhausverweildauer erhöhen.<sup>33</sup>

Die periphere VA-ECMO kann entweder perkutan oder chirurgisch implantiert werden; dabei zeigte eine Analyse von Wang et al., dass Blutungen an der Kanülierungsstelle in der chirurgischen Gruppe häufiger auftraten (22 % vs. 19 %), während in der perkutanen Gruppe vermehrt schwere Extremitätenischämien beobachtet wurden (5 % vs. 3 %).<sup>109</sup> In einigen Situationen erweisen sich weder präventive noch therapeutische Maßnahmen als wirksam, was zu einer Beinamputation oder sogar dem Tod des Patienten führen kann.<sup>110</sup>

## **2.9. Fragestellungen und Ziel der Arbeit**

Die venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung hat sich als lebensrettende Maßnahme bei Patienten mit refraktärem kardiogenem Schock etabliert. Trotz des Einsatzes dieser fortgeschrittenen Kreislaufunterstützung bleibt die Krankenhausmortalität hoch. Daher besteht ein zunehmendes Interesse an der Identifikation frühzeitiger prognostischer Marker, die eine Risikostratifizierung bereits vor oder zu Beginn der ECMO-Therapie ermöglichen.

Eine häufige Begleitveränderung unter ECMO-Therapie ist die Reduktion der Thrombozytenzahl. Sie kann durch mechanische Beanspruchung im extrakorporalen Kreislauf, hämodilutionale Effekte oder systemische Entzündungsreaktionen verursacht werden.<sup>84</sup> Während die prognostische Relevanz einer ausgeprägten Thrombozytopenie in der Literatur beschrieben ist, bleibt unklar, ob bereits moderate Reduktionen der Thrombozytenzahl ebenfalls mit ungünstigen klinischen Verläufen assoziiert sind.

Gemäß der gängigen Definition spricht man von einer Thrombozytopenie bei einer Thrombozytenzahl von weniger als  $150 \times 10^9/L$ .<sup>111</sup> Es fehlen jedoch ausreichend belastbare Daten zur Frage, ob bestimmte Schwellenwerte der Thrombozytenzahl bei ECMO-Patienten prädiktive Aussagekraft im Hinblick auf die Krankenhausmortalität besitzen.

Ziel der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Studie ist es daher, den Zusammenhang zwischen der Thrombozytenzahl vor der ECMO-Implantation und dem kurzfristigen klinischen Outcome bei Patienten mit VA-ECMO-Therapie zu untersuchen.

## **3. Material und Methoden**

### **3.1. Patientenkollektiv und Methoden**

Wir führten eine retrospektive monozentrische Studie durch. Zwischen Januar 2015 und Dezember 2021 wurden initial 117 Patienten in die Studie eingeschlossen, die durch das mobile ECMO-Team der Uniklinik Köln mit einem Cardiohelp-System (Maquet, Rastatt, Deutschland) vor Ort versorgt und anschließend an die Uniklinik Köln transferiert wurden. Bei

fehlenden Daten zur Thrombozytenzahl wurden 15 Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Wir untersuchten dabei den Einfluss der Thrombozytenzahl auf die kurzfristigen Outcomes und die Krankenhausmortalität. Zur Identifikation eines prognostisch relevanten Schwellenwerts der Thrombozytenzahl wurde eine ROC- Analyse durchgeführt.

### **3.2. ECMO-Retrieval-Programm und -Protokoll**

Alle Patienten erhielten eine mobile ECMO in den Zuweiserkliniken. Die ECMO-Therapie wurde nach Maßgabe der ELSO durchgeführt.<sup>51</sup> Die periphere Krankenhäuser nahmen Kontakt mit unserem Team auf, um eine Evaluierung der ECMO-Therapie direkt vor Ort vorzunehmen. Infolgedessen wurden die Patienten einer umfassenden klinischen Untersuchung und einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen, bevor sie abschließend für die extrakorporale Therapie bewertet wurden. Die perkutane Kanülierung der Femoralarterie und -vene wurde standardisiert von unserem ECMO-Team durchgeführt. Dieses Vorgehen erfolgt im Rahmen des strukturierten ECMO-Retrieval-Programms unseres Zentrums.<sup>11,112,113</sup>

### **3.3. Weaningstrategien**

Transösophageale oder transthorakale Echokardiographie, Röntgenaufnahmen des Thorax und Bestimmung der laborchemischen Parameter wurden täglich durchgeführt. Der Einsatz von Inotropika, der Laktatwert, die zentrale venöse Sättigung und Harnproduktion wurden stündlich evaluiert. Alle Parameter wurden sorgfältig während der schrittweisen Reduzierung des ECMO-Flusses bewertet, bevor die endgültige Entscheidung für eine Explantation getroffen wurde. Bei akzeptabler biventrikulärer Funktion in der Echokardiographie und hämodynamischer Stabilität (geringe Katecholamintherapie, Laktatwert <2 mmol/l, zentrale venöse Sättigung >60% und Harnproduktion von 100-150 ml/Stunde) wurde der ECMO-Fluss schrittweise reduziert. Bei hämodynamischer Stabilität unter geringer Flussunterstützung wurden die Beendigung der ECMO-Unterstützung durchgeführt.<sup>112,113</sup>

### **3.4. Datenerhebung**

Die Baseline-Daten wurden von den Zuweiserkliniken erhoben und umfassten demografische Angaben (Alter, Geschlecht, Gewicht), die Thrombozytenzahl vor ECMO-Implantation, prästationäre Dialysepflichtigkeit sowie Angaben zu Begleiterkrankungen (u. a. COPD, Dyslipidämie).

Die Follow-up-Daten wurden anhand der Transportdokumentationen sowie der klinischen Verlaufsdokumentation in unserer herzchirurgischen Abteilung an der Uniklinik Köln erfasst. Dokumentiert wurden unter anderem Art der ECMO-Implantation (z. B. perkutane

Kanülierung), CPR vor ECMO, Kanülengrößen, unterstützende Maßnahmen (IABP, Impella®), sowie Transfusionsbedarf.

Während des stationären Verlaufs wurden zudem der Erfolg des ECMO-Weanings sowie das Auftreten von Komplikationen (z. B. Blutungen, Extremitätenischämie, akutes Leberversagen, akutes Nierenversagen, septischer Schock, Dialysepflichtigkeit) dokumentiert.

Der primäre Endpunkt war die Krankenhausmortalität. Alle Patientendaten wurden in der Datenbank des verpflichtenden deutschen Qualitätssicherungssystems für Herzchirurgie an der Uniklinik Köln erfasst.

### **3.5. Primäre und sekundäre Endpunkte**

Der primäre Endpunkt war Krankenhausmortalität. Die sekundären Endpunkte waren der Erfolg beim ECMO-Weaning und das Auftreten von begleitenden Komplikationen (Blutungsrate, akutes Leberversagen, akutes Nierenversagen, Dialyse oder septischer Schock). Blutung wurde als erhöhter Bedarf an Erythrozytentransfusionen (> 5 Erythrozytenkonzentrate innerhalb von 48 Stunden) definiert.<sup>112</sup>

### **3.6. Ethik**

Diese Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki (im Jahr 2013 überarbeitete Version) durchgeführt. Nach dem Entschluss der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln besteht keine Notwendigkeit für einen Ethikantrag. Nach deutschem Recht sind Forscher, die eine rein retrospektive klinische Studie durchführen, von der Genehmigung der Ethik-Kommision ausgenommen.

### **3.7. Statistische Analyse**

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der Software IBM SPSS Statistics, Version 28.0.1 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Die Verteilung der kontinuierlichen Variablen wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft.

Für normalverteilte kontinuierliche Variablen wurden Gruppenvergleiche mithilfe des Student's t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Bei nicht normalverteilten kontinuierlichen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Ergebnisse dieser Variablen wurden entweder als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) (bei Normalverteilung) oder als Median mit Minimum und Maximum (bei Nicht-Normalverteilung) dargestellt.

Kategoriale Variablen wurden in Form von absoluten Häufigkeiten und Prozentsätzen angegeben. Gruppenvergleiche erfolgten entweder mit dem Chi-Quadrat-Test oder – bei erwarteten Zellfrequenzen  $<5$  – mit dem Fisher-Exakt-Test.

Ein p-Wert  $<0,05$  wurde in allen Tests als statistisch signifikant gewertet.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs zwischen potenziellen Risikofaktoren und der Krankenhausmortalität wurden in einem zweiten Analyseschritt univariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Alle Variablen mit einem p-Wert  $<0,1$  in der univariaten Analyse wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse aufgenommen, um unabhängige Prädiktoren für die Krankenhausmortalität zu identifizieren.

Zur Bestimmung eines optimalen Schwellenwerts (Cut-off) der Thrombozytenzahl vor Implantation in Bezug auf die Krankenhausmortalität wurde eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurvenanalyse durchgeführt. Der Cut-off-Wert mit der besten Kombination aus Sensitivität und Spezifität wurde verwendet, um die Studienpopulation in zwei Gruppen zu unterteilen.

Patienten mit fehlenden Werten in den für die jeweilige Analyse relevanten Variablen wurden aus der entsprechenden Auswertung ausgeschlossen.

#### **4. Ergebnisse**

Mittels ROC-Analyse wurde ein Schwellenwert der Thrombozytenzahl von  $130 \times 10^9/L$  identifiziert, der die höchste Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Krankenhausmortalität aufwies. Auf Basis dieses Cut-off-Werts wurde die Studienpopulation in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl ( $<130 \times 10^9/L$ ,  $n = 44$ ) und eine Gruppe mit höherer Thrombozytenzahl ( $\geq 130 \times 10^9/L$ ,  $n = 58$ ).

#### 4.1. Indikationen für ECMO-Therapie

Die ECMO-Implantation wurde hauptsächlich aufgrund von Linksherzversagen durchgeführt. Weitere Indikationen waren Rechtsherzversagen, Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS), Lungenembolie, Myokarditis und Intoxikation (Abbildung 5).<sup>112</sup>

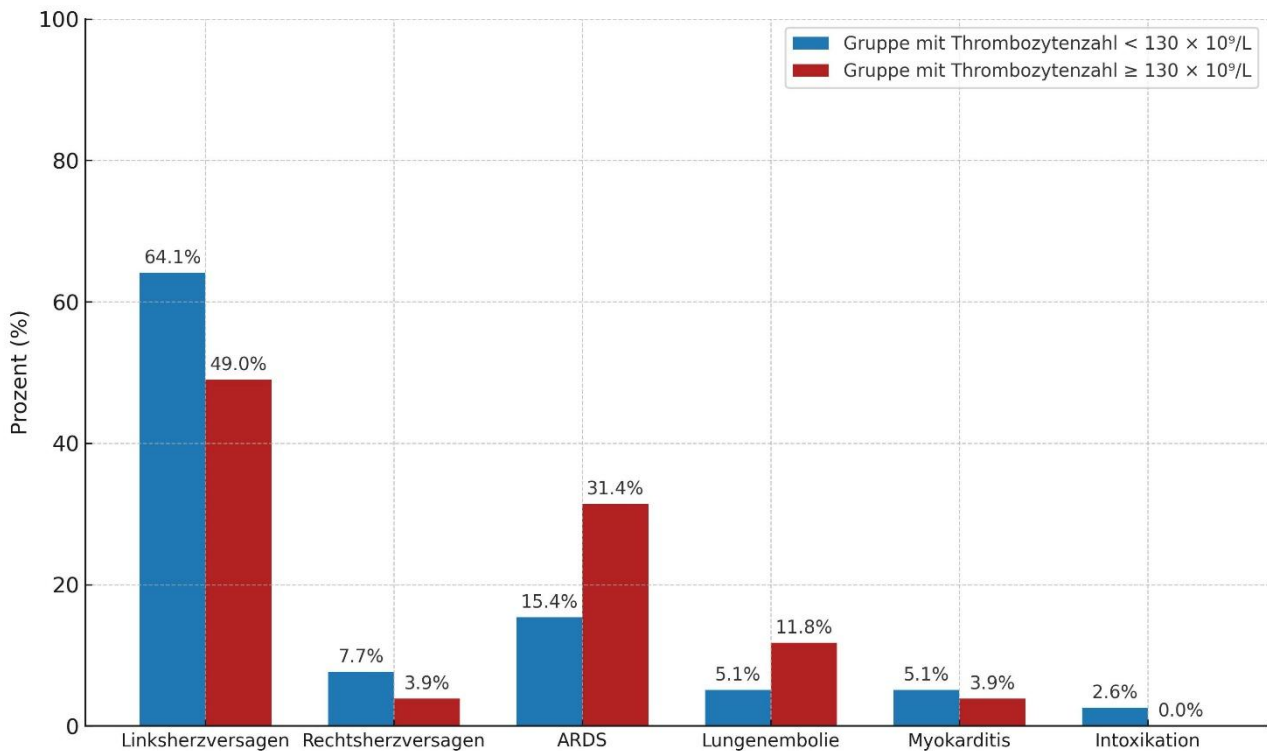


Abbildung 5: Indikationen für die ECMO-Implantation

#### 4.2. Präimplantationsdaten

Tabelle 1 zeigt die demografischen Merkmale sowie die klinischen Daten der Patienten vor ECMO-Implantation. Das Durchschnittsalter war in beiden Gruppen vergleichbar ( $53 \pm 14$  Jahre in der Gruppe mit Thrombozytenzahl  $< 130 \times 10^9/L$  vs.  $54 \pm 13$  Jahre in der Gruppe mit Thrombozytenzahl  $\geq 130 \times 10^9/L$ ;  $p = 0,631$ ). Auch der Anteil männlicher Patienten unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant (72,7 % vs. 62,1 %;  $p = 0,584$ ). Die Notwendigkeit einer Dialyse vor Beginn der ECMO war in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl jedoch signifikant häufiger (13,6 % vs. 1,7 %;  $p = 0,041$ ). Hinsichtlich weiterer Begleiterkrankungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, sodass die Gruppen insgesamt als gut vergleichbar einzustufen sind.

**Tabelle 1: Präimplantationsdaten**

	Gruppe mit Thrombozytenzahl < 130 × 10 <sup>9</sup> /L (n=44)	Gruppe mit Thrombozytenzahl ≥ 130 × 10 <sup>9</sup> /L (n=58)	P-Wert
Alter (Jahre), mean± SD	53±14	54±13	0.631
Männliches Geschlecht, n (%)	32 (72.7%)	36 (62.1%)	0.584
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), median (min/max)	27.7 (21.7/39.8)	29.2 (19.0/47.8)	0.346
EuroSCORE II (%), median (min/max)	6.0 (1.0/12.0)	6.8 (1.0/14.0)	0.396
Früherer Myokardinfarkt, n (%)	12 (27.9%)	13 (22.4%)	0.527
Früherer Apoplex, n (%)	2 (4.5%)	2 (3.4%)	0.581
Rauchen, n (%)	17 (38.6%)	18 (31.0%)	0.423
COPD, n (%)	8 (18.2%)	3 (5.2%)	0.052
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	7 (15.9%)	4 (6.9%)	0.200
Frühere Dialyse, n (%)	6 (13.6%)	1 (1.7%)	0.041
Diabetes mellitus, n (%)	11 (25.0%)	18 (31.0%)	0.503
Arterielle Hypertonie, n (%)	16 (36.4%)	30 (51.7%)	0.123
Dyslipidämie, n (%)	15 (34.1%)	10 (17.2%)	0.050

Tabelle 1: Demographische Daten beider Gruppen.

Die metrischen Variablen sind, je nach Verteilung, entweder als Mittelwert mit der jeweiligen Standardabweichung (±) oder als Median beschrieben. Die absolute Anzahl (n) mit prozentuaalem Anteil (%) wurde zur Beschreibung der nominalen Variablen verwendet. SD: Standardabweichung; BMI: Body-Mass-Index; EuroSCORE: European System of Cardiac Operative Risk Evaluation; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

#### 4.3. Intraprozedurale Daten

Tabelle 2 zeigt die relevanten Daten während der ECMO-Initiierung. Die Verwendung der perkutanen Kanülierungstechnik war in der Gruppe mit höherer Thrombozytenzahl signifikant häufiger (100 % vs. 84,2 %; p = 0,007). Alle übrigen intraprozeduralen Parameter zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

**Tabelle 2: Implantationsdaten**

	Gruppe mit Thrombozytenzahl < 130 × 10 <sup>9</sup> /L (n=44)	Gruppe mit Thrombozytenzahl ≥ 130 × 10 <sup>9</sup> /L (n=58)	P-Wert
CPR vor der ECMO, n (%)	28 (63.6%)	28 (48.3%)	0.123
Perkutane Implantation, n (%)	32 (84.2%)	58 (100%)	0.007
Arterielle Kanülengröße (Fr), median (min/max)	17 (14/21)	17 (15/19)	0.231
Venöse Kanülengröße (Fr), median (min/max)	21 (17/23)	21 (17/25)	0.967
Distale Perfusionskanüle, n (%)	28 (75.7%)	31 (70.5%)	0.599
Initialer ECMO-Fluss, L/min, mean±SD	3.9±0.9	3.9±0.8	0.712
IABP+ECMO, n (%)	4 (9.1%)	2 (3.4%)	0.398
Impella®+ECMO, n (%)	6 (13.6%)	4 (6.9%)	0.321

Erythrozytenkonzentrat, (min/max)	Einheit, median	19 (0/58)	18 (0/97)	0.858
Gefrorenes Frischplasma, (min/max)	Einheit, median	11 (0/34)	7 (0/59)	0.247
Thrombozytenkonzentrat, (min/max)	Einheit, median	2 (0/19)	2 (0/10)	0.102

Tabelle 2: Relevante Daten während der ECMO-Implantation bei beiden Gruppen.

Die metrischen Variablen sind, je nach Verteilung, entweder als Mittelwert mit der jeweiligen Standardabweichung ( $\pm$ ) oder als Median beschrieben. Die absolute Anzahl (n) mit prozentualem Anteil (%) wurde zur Beschreibung der nominalen Variablen verwendet. CPR: kardiopulmonale Reanimation; ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; Fr: French; IABP: intraaortale Ballonpumpe; SD: Standardabweichung; Impella®: ein Herzunterstützungssystem der Firma Abiomed

#### 4.4. Daten während des Krankenhausaufenthaltes

Tabelle 3 zeigt die relevanten Behandlungsdaten nach ECMO-Implantation. Das Weaning von der ECMO-Therapie war in der Gruppe mit höherer Thrombozytenzahl signifikant häufiger erfolgreich als in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl ( $p < 0,001$ ). Blutungen mit erhöhtem Bedarf an Erythrozytentransfusionen ( $p = 0,032$ ) sowie Extremitätenischämien ( $p = 0,003$ ) traten in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl signifikant häufiger auf. Auch die Inzidenz von akutem Leberversagen ( $p < 0,001$ ), akutem Nierenversagen ( $p < 0,001$ ) und der Bedarf an Dialyse ( $p = 0,033$ ) waren in dieser Gruppe signifikant erhöht. Die Krankenhausmortalität war in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl signifikant höher (77,3 % vs. 46,6 %;  $p = 0,002$ ).

**Tabelle 3: Krankenhausdaten**

	Gruppe mit Thrombozytenzahl < $130 \times 10^9/L$ (n=44)	Gruppe mit Thrombozytenzahl $\geq 130 \times 10^9/L$ (n=58)	P-Wert
ECMO-Dauer, Std., median (min/max)	109 (4/408)	113 (3/408)	0.834
Erfolgreiches ECMO-Weaning, n (%)	11 (25.6%)	34 (60.7%)	<0.001
Schlaganfall, n (%)	8 (18.2%)	3 (5.3%)	0.054
Thromboembolische Ereignisse, n (%)	13 (29.5%)	11 (19.0%)	0.212
Erythrozytentransfusion, n (%)	25 (56.8%)	19 (35.2%)	0.032
Extremitätenischämie, n (%)	14 (31.8%)	5 (8.6%)	0.003
ARDS, n (%)	8 (18.2%)	18 (31.6%)	0.127
Akutes Leberversagen, n (%)	22 (50.0%)	11 (19.0%)	<0.001
Gastrointestinale Blutung, n (%)	2 (4.5%)	3 (5.2%)	0.630
Akutes Nierenversagen, n (%)	34 (77.3%)	25 (43.1%)	<0.001
Dialyse, n (%)	22 (50.0%)	17 (29.3%)	0.033
Oxygenator-Ausfall, n (%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)	0.684
Wundinfektion an der Kanülierungsstelle, n (%)	2 (4.5%)	5 (8.6%)	0.696

SIRS, n (%)	16 (37.2%)	17 (29.8%)	0.437
Septischer Schock	15 (34.1%)	19 (33.3%)	0.936
Aufenthaltsdauer auf ITS, Tage, median (min/max)	8 (1/37)	13 (1/68)	0.019
Krankenhausmortalität, n (%)	34 (77.3%)	27 (46.6%)	0.002

Tabelle 3: Daten während des Krankenhausaufenthaltes bei beiden Gruppen. Die metrischen Variablen sind, je nach Verteilung, entweder als Mittelwert mit der jeweiligen Standardabweichung ( $\pm$ ) oder als Median beschrieben. Die absolute Anzahl (n) mit prozentualem Anteil (%) wurde zur Beschreibung der nominalen Variablen verwendet. CPR: ECMO: Extrakorporale Membranoxygenierung; ARDS: akutes Atemnotsyndrom (engl.: acute respiratory distress syndrome); SIRS: systemisches inflammatorisches Response-Syndrom; ITS: Intensivstation

#### 4.5. Univariable und multivariable logistische Regressionsmodellen für Krankenhausmortalität

Im multivariaten Regressionsmodell war die präimplantative Thrombozytenzahl unabhängig mit der Krankenhausmortalität assoziiert ( $p=0,045$ ).

Tabelle 4: logistische Regressionsmodellen für Krankenhausmortalität

	Univariates logistisches Regressionsmodell		Multivariates logistisches Regressionsmodell	
	OR (CI 95%)	P-Wert	OR (CI 95%)	P-Wert
<b>Präprozedural</b>				
Alter (Jahre)	0.969 (0.942-0.998)	0.036	0.960 (0.914-1.007)	0.093
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.990 (0.920-1.064)	0.776	0.969 (0.883-1.063)	0.504
Männliches Geschlecht	2.440 (1.070-5.562)	0.034	2.073 (0.565-7.604)	0.271
COPD	1.842 (0.459-7.396)	0.389	4.040 (0.372-43.828)	0.251
Frühere Dialyse, n (%)	0.859 (0.182-4.052)	0.847	0.078 (0.004-1.568)	0.096
Dyslipidämie, n (%)	0.969 (0.387-2.428)	0.946	0.393 (0.078-1.977)	0.257
<b>Intraprozedural</b>				
Thrombozytenzahl	1.004 (1.000-1.009)	0.044	1.007 (1.000-1.014)	0.045
Perkutane Kanülierung	2.037 (0.385-10.770)	0.402	2.027 (0.157-26.219)	0.588

Tabelle 4: logistische Regressionsmodellen für Krankenhausmortalität, prä- und intraprozedural. Die absolute Anzahl (n) mit prozentualem Anteil (%) wurde zur Beschreibung der nominalen Variablen verwendet. OR: Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall; BMI: Body-Mass-Index; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

## 5. Diskussion

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass eine Thrombozytenzahl von unter  $130 \times 10^9/L$  vor Beginn der ECMO-Therapie mit einem ungünstigen Verlauf assoziiert war. Niedrigere Thrombozytenwerte stellten einen Risikofaktor für eine erhöhte Krankenhausmortalität dar, verglichen mit höheren Ausgangswerten. In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse konnte nach Ausschluss potenzieller Störfaktoren aus der univariaten Analyse ausschließlich

die Thrombozytenzahl als unabhängiger Prädiktor der Krankenhausmortalität identifiziert werden ( $p = 0,045$ ).<sup>112</sup>

### **5.1. Niedrige Thrombozytenzahl als Prädiktor für Krankenhausmortalität**

In unserer Analyse zeigte sich, dass eine Thrombozytenzahl von unter  $130 \times 10^9/L$  vor Beginn der VA-ECMO-Therapie signifikant mit einer erhöhten Krankenhausmortalität verbunden war.<sup>112</sup> Diese Ergebnisse werden durch anderen Studien gestützt: In einer retrospektiven Studie von Veyret et al. an 180 Patienten mit therapierefraktärem kardiogenen Schock, die zwischen Januar 2014 und Juni 2021 mit VA-ECMO behandelt wurden, wurde ein Thrombozytenwert von unter  $100 \times 10^9/L$  vor ECMO-Implantation als Risikofaktor für frühe Mortalität identifiziert.<sup>114</sup>

Ähnlich zeigten Wang et al. in einer Studie mit 166 Patienten nach aortokoronarer Bypassoperation, dass eine Thrombozytenzahl von unter  $100 \times 10^9/L$  vor Beginn der VA-ECMO-Therapie mit einem ungünstigen Outcome assoziiert war. Die Autoren schlugen vor, dass die frühzeitige Identifikation prä-ECMO-assoziiertes Risikofaktoren bei postoperativen Patienten nach aortokoronarer Bypass-Operation zur Abschätzung der Mortalität beitragen könnte.<sup>115</sup>

Ebenso zeigte eine retrospektive Analyse von Kim et al. an 218 Patienten, dass eine ausgeprägte Thrombozytopenie vor Beginn der ECMO-Therapie ein unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausmortalität war. Die Autoren betonten jedoch, dass eine milde Thrombozytopenie ( $100\text{--}140 \times 10^9/L$ ) nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, sondern ausschließlich eine schwergradige Thrombozytopenie  $< 50 \times 10^9/L$ .<sup>116</sup>

Im Vergleich zu diesen Arbeiten zeigt unsere Studie, dass bereits leicht erniedrigte Thrombozytenwerte unterhalb eines Schwellenwerts von  $130 \times 10^9/L$  mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert sein können. Dies deutet darauf hin, dass die Thrombozytenzahl als Risikomarker möglicherweise schon bei weniger ausgeprägten Reduktionen klinisch relevant wird und somit eine frühere Identifikation gefährdeter Patienten ermöglichen könnte.

Auch bei VV-ECMO-Patienten erwies sich eine vorbestehende Thrombozytopenie als negativer Prognosefaktor. In einer multizentrischen retrospektiven Studie analysierten Kochanek et al. die klinischen Merkmale und Behandlungsergebnisse von insgesamt 297 onkologischen Patienten, die aufgrund eines therapierefraktären respiratorischen Versagens mit einer venovenösen ECMO behandelt wurden. Ziel der Untersuchung war es, prognostische Faktoren zu identifizieren, die bei dieser besonders vulnerablen Patientengruppe mit dem Behandlungserfolg assoziiert sind. Dabei zeigte sich, dass das Vorliegen einer

Thrombozytopenie konsistent mit einer ungünstigeren Prognose verknüpft war. Die Autoren betonen, dass dieser Parameter in die klinische Entscheidungsfindung zur Indikationsstellung für eine ECMO-Therapie bei dieser Patientengruppe einbezogen werden sollte.<sup>117</sup>

Ähnlich zeigte eine Kohortenstudie von Wang et al. mit 178 Patienten, die VA-ECMO aufgrund eines Postkardiotomie-Schocks erhielten, dass ein signifikanter Abfall der Thrombozytenzahl am ersten Tag nach Beginn der ECMO-Therapie ein unabhängiger Prädiktor für die erhöhte Krankenhausmortalität war.<sup>12</sup>

Opfermann et al. untersuchten die prognostische Auswirkung von persistierender Thrombozytopenie während der venoarteriellen ECMO-Therapie bei 300 Patienten mit kardiogenem Schock nach einer offenen Herzoperation und zeigten, dass eine Thrombozytopenie ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei Patienten ist, die länger als 24 Stunden eine VA-ECMO-Therapie erhielten.<sup>100</sup>

Yang et al. zeigten in einer retrospektiven Analyse von 1476 COVID-19-Patienten, dass eine Thrombozytopenie signifikant mit der Krankenhausmortalität korrelierte und mit abnehmender Thrombozytenzahl die Mortalität anstieg.<sup>118</sup> Akca et al. beschrieben den Verlauf der Thrombozytenzahl bei kritisch kranken Patienten und zeigten, dass die Mortalitätsrate auf der Intensivstation auf bis zu 66 % anstieg, wenn die Thrombozytopenie 14 Tage nach Aufnahme fortbestand.<sup>119</sup> Hingegen sank die Mortalitätsrate auf 16 %, wenn sich die Thrombozytenwerte erholen ließen.<sup>119</sup>

In unserer Kohorte war die Krankenhausmortalität bei Patienten mit niedrigerer Thrombozytenzahl vor der ECMO-Implantation signifikant höher im Vergleich zu jenen mit höherer Thrombozytenzahl (77.3% vs. 46.6%,  $p=0,002$ ). Die Gesamtmortalitätsrate im Krankenhaus betrug 59,8%.<sup>112</sup> Dies war vergleichbar mit der gepoolten kurzfristigen Mortalitätsrate von 61 % nach der VA-ECMO-Therapie in einem systemischen Review von 306 Studien (29.289 Patienten) durch Alba et al.<sup>120</sup>

Die Feststellung, dass eine Thrombozytopenie vor der Implantation einer ECMO mit einer erhöhten Krankenhausmortalität in dieser Studie verbunden ist, entspricht den bereits veröffentlichten Erkenntnissen. Dies unterstreicht die Bedeutung der Thrombozytenzahl als prädiktiver Marker für das Risiko von Komplikationen und Mortalität bei Patienten, die eine ECMO-Therapie erhalten.

## **5.2. Thrombozytentransfusion**

Bei der ECMO gibt es nicht genügend Evidenz, um spezifische Schwellenwerte für prophylaktische Thrombozytentransfusionen zu empfehlen.<sup>121</sup> Die Entwicklung einheitlicher Leitlinien für Transfusionsschwellenwerte bei ECMO-Patienten gestaltet sich grundsätzlich

schwierig.<sup>122</sup> Ursächlich hierfür sind das Fehlen hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien, die erhebliche Heterogenität hinsichtlich patientenspezifischer Merkmale und Grunderkrankungen, unterschiedliche ECMO-Konfigurationen sowie institutionell variierende Behandlungsstrategien.<sup>122</sup>

In der klinischen Praxis besteht üblicherweise die Strategie, Thrombozytentransfusionen so zu steuern, dass die Zellzahl über  $80 \times 10^9/L$  bleibt. Dennoch kann die Thrombozytenfunktion selbst bei Werten oberhalb dieser Schwelle erheblich gestört sein.<sup>123</sup> Es wird zudem angenommen, dass prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei Werten über  $100 \times 10^9/L$  keinen zusätzlichen Nutzen bringen und potenziell sogar mit negativen Effekten verbunden sein können.<sup>121</sup> In einer monozentrischen, Beobachtungs-Kohortenstudie mit 188 VA-ECMO-Patienten fanden Mazzeffi et al. heraus, dass die Transfusion von 4 oder mehr Thrombozyteneinheiten mit einem etwa vierfachen Anstieg der Krankenhausmortalität verbunden war.<sup>124</sup> Ebenfalls zeigten Esper et al. in einer retrospektiven Analyse von 676 Patienten, dass eine Thrombozytentransfusion bei VA-ECMO-Patienten mit einer erhöhten 90-Tage- und 1-Jahres-Mortalität assoziiert war.<sup>125</sup> Es ist aber unklar ob die Thrombozytentransfusionen selbst kausal zu einem „Feeding the fire“-Phänomen führen oder ob sie einfach einen verstärkten Verbrauch und Zerstörung der Thrombozyten widerspiegeln.<sup>100</sup>

Im Gegensatz zu den zuvor genannten Studien zeigten Kim et al., dass die verabreichte Thrombozytenmenge bei VA-ECMO-Patienten nicht mit der Krankenhausmortalität assoziiert war. Eine vorbestehende Thrombozytopenie vor ECMO-Implantation hingegen stellte einen unabhängigen Risikofaktor dar.<sup>116</sup>

In unserer Studie traten Blutungen mit erhöhtem Bedarf an Erythrozytentransfusionen in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl signifikant häufiger auf ( $p = 0,032$ ). Aber ob eine prophylaktische Transfusion von Thrombozyten Einfluss auf die Mortalität nehmen könnte, bleibt unklar.

Insgesamt mangelt es bislang an ausreichend hochwertigen Studien und klaren Leitlinien zur Transfusion von Blutprodukten bei ECMO-Patienten.<sup>123</sup> Unsere Untersuchung sowie vergleichbare Studien können dazu beitragen, in Zukunft fundiertere Aussagen auf diesem Gebiet treffen zu können.

### **5.3. Antikoagulation bei VA-ECMO: Rolle der Thrombozytopenie?**

In den vergangenen Jahrzehnten wurden bedeutende Fortschritte in der Entwicklung der extrakorporalen Membranoxygenierung erzielt, dennoch bleibt bei den meisten pädiatrischen und erwachsenen Patienten die Notwendigkeit einer systemischen Antikoagulation zur Vermeidung thrombotischer Komplikationen im extrakorporalen Kreislauf bestehen. Bei der venoarteriellen ECMO wird aufgrund des Risikos systemischer Embolien derzeit die

routinemäßige Anwendung einer systemischen Antikoagulation empfohlen. Am häufigsten kommt dabei unfractioniertes Heparin zum Einsatz.<sup>68,69</sup>

Während die systemische Antikoagulation bei VA-ECMO bislang als Standard gilt, gibt es zunehmend Evidenz, die auch eine antikoagulationsfreie Strategie als sicher erscheinen lässt. So berichteten Wood et al. in einer retrospektiven Analyse von 203 VA-ECMO-Patienten, dass 35 % der Behandelten keine systemische Antikoagulation erhielten und signifikant weniger Komplikationen (57 % vs. 76 %) sowie einen reduzierten Bedarf an Blutprodukten aufwiesen, ohne ein erhöhtes Thromboserisiko. Die Mortalität unterschied sich dabei nicht signifikant zwischen den Gruppen.<sup>126</sup>

In einem systematischen Review evaluierten Olson et al. thrombotische Komplikationen bei Patienten unter VV- bzw. VA-ECMO ohne kontinuierliche systemische Antikoagulation. Die Gesamtinzidenz thrombotischer Ereignisse (Patient oder ECMO-Kreislauf) lag bei 21,9 %. Die Autoren betonten, dass diese Rate thrombotischer Ereignisse mit derjenigen von Patienten vergleichbar sei, bei denen eine kontinuierliche systemische Antikoagulation durchgeführt wurde. Dennoch sprachen sie sich nicht für einen routinemäßigen Verzicht auf eine systemische Antikoagulation im Rahmen der ECMO-Therapie aus.<sup>76</sup>

Die allgemeinen Leitlinien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) betonen, dass bei Vorliegen einer Thrombozytopenie, einer Niereninsuffizienz oder zirkulierender Fibrinolyseprodukte unter Umständen nur eine reduzierte Heparindosis erforderlich sein kann.<sup>123</sup>

ECMO-Patienten sind grundsätzlich einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt; eine bestehende Thrombozytopenie kann dieses Risiko zusätzlich verstärken. Auch in unserer Studie traten Blutungskomplikationen mit einem erhöhten Bedarf an Erythrozytentransfusionen bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 130 \times 10^9/L$  signifikant häufiger auf als bei jenen mit höheren Thrombozytenwerten ( $p = 0,032$ ). Andererseits kann eine Antikoagulation – beispielsweise mit Heparin – Blutungskomplikationen begünstigen, und Heparin-induzierte Thrombozytopenie verursachen. Unsere Ergebnisse, ebenso wie ähnliche Studien, sind als hypothesengenerierend zu betrachten und könnten die Grundlage für zukünftige Untersuchungen bilden, in denen eine vorbestehende niedrige Thrombozytezahl als einer der möglichen Entscheidungsfaktoren für die Durchführung einer Antikoagulation während der ECMO-Therapie berücksichtigt wird.

#### **5.4. Thrombozytenverbrauch/-funktion während der ECMO-Therapie**

Obwohl der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf dem Einfluss einer vor der ECMO-Implantation bestehenden niedrigen Thrombozytenzahl auf kurzfristige klinische Outcomes liegt, ist eine ergänzende Betrachtung des Thrombozytenverbrauchs und der Thrombozytenfunktion im Verlauf der ECMO-Therapie von zentraler Bedeutung. Die

extrakorporale Zirkulation stellt ein komplexes hämodynamisches und hämostaseologisches Milieu dar, in dem Thrombozyten kontinuierlich aktiviert, verbraucht oder funktionell beeinträchtigt werden können.

In einer multizentrischen retrospektiven Studie von Raasveld et al. mit 419 Patienten wurde ein hohes Ausmaß an Thrombozytopenie beobachtet. Die Autoren zeigten, dass nahezu alle Patienten im Verlauf der VA-ECMO-Therapie eine Thrombozytopenie entwickelten, wobei bei etwa zwei Dritteln diese bereits am ersten Behandlungstag auftrat.<sup>85</sup>

Nicht nur eine verringerte Thrombozytenzahl, sondern auch eine gestörte Thrombozytenfunktion während der ECMO-Therapie stellt eine wesentliche Herausforderung dar und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.<sup>127</sup>

Cheung et al. beobachteten, dass trotz wiederholter Transfusionen zur Aufrechterhaltung von Thrombozytenzahlen  $> 100 \times 10^9/L$  während der ECMO-Therapie die gestörten Thrombozytenaggregationsreaktionen über die gesamte Dauer der Behandlung hinweg persistierten. Obwohl Hämodilution durch den Beginn der ECMO zur Thrombozytopenie und gestörten Thrombozytenaggregation beitragen kann, legt das Fehlen einer Korrelation zwischen der Anzahl der Thrombozyten und der aggregatorischen Reaktion nahe, dass Faktoren außer der Hämodilution für die gestörte Thrombozytenaggregationsfunktion verantwortlich sind. Die Autoren gingen davon aus, dass die verringerte Fähigkeit der Thrombozyten zur Aggregation entweder auf die Freisetzung von thrombozytenhemmenden Mediatoren durch aktivierte endotheliale Zellen oder auf fremde Oberflächen und durch oxidativen Stress induzierte Thrombozytenaktivierung zurückzuführen ist, was zu einer "Thrombozytenerschöpfung" und beeinträchtigter Reaktivität führt.<sup>128</sup>

Es liegen Hinweise aus der Literatur vor, dass es bei erwachsenen Patienten unter ECMO-Therapie zu einer verminderten Thrombozytenadhäsion, reduzierten Aktivierung sowie einer eingeschränkten Aggregationsfähigkeit kommen kann.<sup>15</sup> Allerdings musste noch aufgeklärt werden, ob diese Komplikationen zu Blutungen und/oder thromboembolischen Ereignissen führen.<sup>15</sup> Weingart et al. gingen davon aus, dass Thrombozytopenie bei ECMO-Patienten mit der Pumpengeschwindigkeit, dem Flusswiderstand des Systems und der Menge an Scherstress korreliert, wobei Scherstress vorwiegend bei hohen negativen Auslassdrücken auftreten kann.<sup>37</sup>

Die Heparintherapie bei ECMO-Patienten dient der Thromboseprophylaxe, ist jedoch laut einer Metaanalyse in 3,7 % der Fälle mit einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie assoziiert.<sup>84,97</sup> Während der ECMO-Therapie kann oft eine Abnahme der Thrombozytenzahl in den ersten 5

Tagen beobachtet werden, wobei ein sekundärer zusätzlicher Rückgang auf HIT hindeutet, was in der Literatur bei 20% der Thrombozytopenien, die später als 5 Tage nach Beginn der ECMO auftraten, bestätigt wurde.<sup>129</sup>

Rauch et al. zeigten einen zeitabhängigen Abfall der Thrombozytenzahl nach der ECMO-Implantation.<sup>83</sup> Die Autoren beobachteten, dass die Thrombozytenzahl bei 90% der Patienten eine Stunde nach Beginn der ECMO-Therapie abnahm und weiterhin mit einem durchschnittlichen Rückgang von 35% nach 24 Stunden sank.<sup>83</sup> Moreau et al. analysierten 1.077 Patienten ohne Thrombozytopenie in der Vorgeschichte, die für mindestens 5 Tage auf der Intensivstation lagen.<sup>130</sup> Die Autoren stellten fest, dass der Abfall der Thrombozytenzahl mit einem längeren Aufenthalt auf der Intensivstation assoziiert war und als prognostischer Marker bei schwerkranken Patienten verwertet werden könnte.<sup>130</sup>

In einer weiteren Studie an Patienten unter VV-ECMO zeigten Panigada et al., dass es während der ECMO-Behandlung und im zeitlichen Verlauf zu einer statistisch signifikanten Abnahme der Thrombozytenzahl kam.<sup>131</sup> Die Autoren führten dies auf möglichen Verbrauch innerhalb des ECMO-Systems und auf eine konsumptive Mikroangiopathie zurück.<sup>131</sup> Demgegenüber zeigten andere Studien, dass unabhängig von der Dauer der ECMO-Therapie entwickelt etwa jeder fünfte Patient eine Thrombozytopenie.<sup>84,132</sup> Eine Studie von Kohs et al. mit 67 Patienten zeigte, dass bei mehr als einem Viertel der ECMO-Patienten eine schwere Thrombozytopenie auftrat, was mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen und einer höheren Krankenhausmortalität verbunden war.<sup>133</sup>

In einer Studie mit 23 COVID-19-Patienten, die mit ECMO behandelt wurden, entwickelten 91,3 % der Patienten eine Thrombozytopenie, und bei 78,3 % der Patienten war eine Blutung so schwerwiegend, dass Transfusionen erforderlich waren.<sup>134</sup> In der Studie von Weingart et al., in der die Gerinnungsparameter bei ARDS-Patienten unter VV-ECMO-Therapie mit denen unter interventioneller extrakorporaler Lungenunterstützung (iLA) verglichen wurden, zeigte sich, dass die Thrombozytenzahl bei ECMO-Patienten signifikant abfiel und niedrig blieb, während dies bei iLA-Patienten nicht beobachtet wurde.<sup>37</sup> Daher gingen die Autoren davon aus, dass der häufig beobachtete Abfall der Thrombozyten bei ECMO ein pumpenbezogenes Problem sein könnte, obwohl die Entwicklung der Thrombozytopenie auch dadurch erklärt werden könnte, dass die Patienten, die eine ECMO erhielten, zu Beginn kränker waren, tendenziell einen höheren SOFA-Score aufwiesen und häufiger die Kriterien für eine disseminierte intravasale Koagulopathie erfüllten.<sup>37</sup>

Einige Autoren wie Khurana et al. sind der Ansicht, dass oft die zugrunde liegenden schwerwiegenden Krankheitszustände, welche die Thrombozytopenie verursachen, anstatt die Thrombozytopenie selbst, zu einem tödlichen Ausgang führen.<sup>135</sup>

Patienten, die einer VA-ECMO unterzogen werden, sind eine Gruppe von Personen mit kardiorespiratorischem Versagen und begleitenden Erkrankungen, die sie anfällig für eine vorbestehende Thrombozytopenie vor ECMO-Behandlung machen könnten.<sup>84</sup> Unsere Patienten erhielten eine VA-ECMO hauptsächlich aufgrund eines Linksherzversagens.

Da in der vorliegenden Arbeit ausschließlich die Thrombozytenzahl berücksichtigt wurde, konnte der Einfluss einer eingeschränkten Thrombozytenfunktion nicht näher beurteilt werden. Umso wichtiger erscheint jedoch die präzise Bewertung der Thrombozytenzahl vor Beginn der ECMO-Therapie, da sowohl Zahl als auch Funktion der Thrombozyten während der Behandlung deutlich beeinträchtigt sein können und somit potenziell prognostische Bedeutung haben.

### **5.5. Thrombozytopenie und ihre Assoziation mit weiteren Komplikationen und ECMO-Weaning**

In unserer Studie traten in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl nicht nur eine höhere Krankenhausmortalität, sondern auch vermehrt weitere Komplikationen auf. Insbesondere kam es in dieser Gruppe signifikant häufiger zu Blutungen mit einem erhöhten Bedarf an Erythrozytentransfusionen ( $P = 0,032$ ) im Vergleich zur Gruppe mit höherer Thrombozytenzahl.

In einer multizentrischen retrospektiven Analyse von Raasveld et al. entwickelte nahezu die Hälfte der Patienten unter ECMO-Therapie eine hämorrhagische Komplikation. Dabei wiesen blutende Patienten im Vergleich zu Patienten ohne Blutung eine niedrigere Thrombozytenzahl sowohl vor der ECMO-Kanülierung als auch während der ECMO-Therapie auf. Die Autoren beschrieben eine bidirektionale Beziehung zwischen Thrombozytopenie und Blutung.<sup>85</sup>

Diese Beobachtungen stehen im Einklang mit den Ergebnissen unserer Studie, in der ebenfalls eine signifikant höhere Blutungsinzidenz bei Patienten mit niedrigerer Thrombozytenzahl festgestellt wurde. In unserer Kohorte war eine Thrombozytenzahl von  $< 130 \times 10^9/L$  mit einer erhöhten Rate transfusionspflichtiger Blutungskomplikationen assoziiert.

Kim et al. hingegen konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der prä-ECMO-Thrombozytopenie und der Inzidenz schwerer Blutungskomplikationen feststellen. Die Autoren betonten jedoch, dass die prä-ECMO-Thrombozytenzahl im Rahmen der Risikostratifizierung dennoch von prognostischem Wert sein kann, da eine Thrombozytopenie sowohl auf ein potenziell erhöhtes Risiko für Blutungs- und thrombotische Ereignisse als auch auf andere mit ungünstigem Verlauf assoziierte Zustände hinweisen kann.<sup>116</sup>

In der Literatur wird noch beschrieben, dass Blutungen und Massentransfusion von Erythrozyten während der ECMO-Therapie zu einer dilutionsbedingten Koagulopathie führen

kann, da plasmaarme Erythrozytenkonzentraten weder Gerinnungsfaktoren noch Thrombozyten enthalten.<sup>136</sup> Darüber hinaus kann eine rasche Transfusion die Körperkerntemperatur des Empfängers deutlich senken und die Hämostase dadurch zusätzlich beeinträchtigen.<sup>136</sup> Jedoch könnte Letzteres durch direktes Erwärmen des Blutes durch das ECMO-Gerät ausgeglichen werden, um die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten.<sup>5</sup> Shorr et al. zeigten, dass die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten das Risiko für die Entwicklung einer beatmungsassoziierten Pneumonie (VAP) erhöht, und dass durch Vermeidung der unnötigen Transfusion von Erythrozytenkonzentraten das Auftreten von VAP verringert werden kann.<sup>137</sup> Hingegen erklären Olek et al., dass ungünstigere Ergebnisse bei ECMO-Patienten mit einer höheren Anzahl von Transfusionen eher als ein Spiegelbild des sich verschlechternden Zustands der Patienten betrachtet werden sollten, anstatt direkt mit den Transfusionen in Verbindung gebracht zu werden.<sup>138</sup>

Zerebrale Komplikationen treten bei VA-ECMO-Patienten häufig auf. Le Guennec et al. führten eine retrospektive Studie an 878 VA-ECMO-Patienten durch, von denen 65 (7,4 %) ein ECMO-assoziiertes zerebrales Komplikationsereignis entwickelten. Die Autoren stellten fest, dass der ischämische Schlaganfall die häufigste zerebrale Komplikation darstellte. Er trat typischerweise nach etwa einer Woche unter ECMO-Therapie auf, war mit keinem spezifischen Risikofaktor assoziiert und ging nicht mit einer erhöhten Mortalität einher. Intrakranielle Blutungen (ICH) hingegen traten früher auf, waren mit einer niedrigen Thrombozytenzahl zu Beginn der ECMO assoziiert und zeigten eine hohe Mortalität.<sup>139</sup>

Ähnlich zeigten Sandersjö et al. in einer retrospektiven Studie an 250 Patienten, dass intrakranielle Blutungen bei erwachsenen ECMO-Patienten mit einer hohen Mortalität assoziiert waren und dass eine bereits vor Kannülierung bestehende Thrombozytopenie als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer ICH identifiziert wurde. Diese Ergebnisse wiesen auf potenziell relevante therapeutische Ansatzpunkte zur Prävention der ICH-Entstehung hin.<sup>140</sup>

In unserer Studie lag die Gesamtrate an Schlaganfällen während des Krankenhausaufenthalts bei 10,7 % und war damit vergleichbar mit den in der Literatur berichteten Werten (3–20 %).<sup>139-143</sup> In der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl trat ein Schlaganfall häufiger auf als in der Gruppe mit höherer Thrombozytenzahl (18,2 % vs. 5,3 %), wobei der Unterschied jedoch knapp nicht statistisch signifikant war ( $p = 0,054$ ).

Wir zeigten in unserer Studie, dass eine prä-ECMO-Thrombozytenzahl  $<130 \times 10^9/l$  mit einer signifikant niedrigeren Weaning-Rate assoziiert war ( $P < 0,001$ ). Damit steht unsere Beobachtung im Einklang mit den Ergebnissen von Lee et al., die in einer retrospektiven

Analyse von 45 Patient\*innen unter VV-ECMO zeigten, dass höhere Thrombozytenzahlen bei Aufnahme sowie am Vortag der ECMO-Implantation unabhängige Prädiktoren für ein erfolgreiches Weaning darstellten.<sup>144</sup> Beide Studien deuten darauf hin, dass die Thrombozytenzahl nicht nur als Marker für Blutungsrisiken, sondern möglicherweise auch als prognostischer Parameter für den Weaning-Erfolg berücksichtigt werden sollte.

Eine weitere Komplikation im Rahmen der ECMO-Therapie ist das akute Nierenversagen, das sehr häufig auftritt und sowohl mit ungünstigen kurzfristigen als auch langfristigen Verläufen assoziiert ist – insbesondere dann, wenn eine Nierenersatztherapie erforderlich wird.<sup>145</sup> Unsere Analyse ergab, dass Patienten in der Gruppe mit Thrombozytenzahl  $< 130 \times 10^9/L$  signifikant höhere Raten an akutem Nierenversagen aufwiesen ( $p < 0,001$ ), und die Hälfte dieser Gruppe dialysiert werden musste ( $p = 0,033$ ). Ebenso wiesen Abrams et al. in einer monozentrischen retrospektiven Kohortenstudie mit 100 erwachsenen Patienten, die aufgrund akuter respiratorischer Insuffizienz eine ECMO-Behandlung erhielten, darauf hin, dass das Auftreten von akutem Nierenversagen während der ECMO-Behandlung stark mit der Entwicklung von Thrombozytopenie verbunden war.<sup>132</sup> Lou et al. berichteten, dass sich die Krankenhausmortalität unter ECMO zwischen Patienten mit und ohne Hämofiltration nicht signifikant unterschied, jedoch ein erhöhter Thrombozytentransfusionsbedarf in der Hämofiltrationsgruppe beobachtet wurde.<sup>146</sup> Lee et al. zeigten, dass bei ECMO-Patienten lediglich ein schwergradiges akutes Nierenversagen mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Krankenhausmortalität assoziiert war, während mildere Formen des Nierenversagens keinen statistisch signifikanten Einfluss hatten.<sup>147</sup>

Auch unabhängig von einer ECMO-Therapie wurde eine Thrombozytopenie in der Literatur mit der Entwicklung eines akuten Nierenversagens in Verbindung gebracht. So zeigten Wang et al. in einer retrospektiven Studie an 112 Patienten mit akuter Hantaan-Virus-Infektion, dass eine erniedrigte Nadir-Thrombozytenzahl ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung eines schweren akuten Nierenversagens war ( $p < 0,0001$ ).<sup>148</sup> Chao et al. berichteten zudem, dass eine vorbestehende Thrombozytopenie bei älteren Patienten in der Notaufnahme mit einem nahezu verdoppelten Risiko für ein nachfolgendes Nierenversagen assoziiert war. Die Autoren schlagen vor, Thrombozytenwerte als Risikoparameter in die frühzeitige Einschätzung und Therapieplanung einzubeziehen.<sup>149</sup>

Abrams et al. beschrieben noch eine Assoziation zwischen einer Thrombozytopenie und dem Auftreten eines akuten Leberversagens im Rahmen einer ECMO-Therapie.<sup>132</sup> In unserer Analyse trat in der Gruppe mit niedrigerer Thrombozytenzahl ein akutes Leberversagen signifikant häufiger auf als in der Gruppe mit höherer Thrombozytenzahl ( $p = 0,033$ ). Ein akutes Leberversagen kann die Thrombozytopenie weiter verschlechtern, da es zu einer

verminderten Synthese von Thrombopoetin kommt.<sup>150</sup> Thrombopoetin, ein in der Leber gebildetes Glykoprotein, reguliert die Thrombozytopoese im Knochenmark.<sup>150</sup>

In unserer Studie trat noch bei 18,6 % der Patienten eine akute Extremitätenischämie auf. Das Auftreten dieser Komplikation war in der Gruppe mit Thrombozytenzahl  $< 130 \times 10^9/L$  im Vergleich zur Gruppe mit Thrombozytenzahl  $\geq 130 \times 10^9/L$  signifikant häufiger (31,8 % vs. 8,6 %,  $p = 0,003$ ). In ihrer retrospektiven Studie konnten Krasivskyi et al. zeigen, dass Patienten, die unter einer VA-ECMO-Therapie an akuter Extremitätenischämie litten, signifikant erhöhte Blutungsereignisse aufwiesen. Interessanterweise zeigte sich jedoch kein erhöhtes Risiko für Krankenhausmortalität bei diesen Patienten im Vergleich zu jenen, die diese Komplikationen nicht aufwiesen.<sup>151</sup> Im Gegensatz dazu stellten Hu et al. in einer retrospektiven Analyse von 179 VA-ECMO-Patienten fest, dass eine Extremitätenischämie einen Einfluss auf die Krankenhausmortalität haben könnte.<sup>152</sup>

Die vorliegenden Befunde legen nahe, dass eine bereits vor ECMO-Beginn bestehende Thrombozytopenie mit einer erhöhten Inzidenz von Komplikationen während der ECMO-Therapie assoziiert ist. Die frühzeitige Erkennung kann wertvolle prognostische Hinweise liefern und in die initiale Risikostratifizierung einbezogen werden. Dies ermöglicht eine gezieltere Überwachung sowie individualisierte therapeutische Entscheidungen, um schwerwiegende Verläufe frühzeitig zu erkennen und möglichst zu verhindern.

## **5.6. Limitationen**

Die vorliegende Arbeit unterliegt mehreren Limitationen, die sich aus dem Studiendesign, der Datenlage sowie dem Umfang der untersuchten Parameter ergeben und bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

Zunächst handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie, die über einen Zeitraum von sieben Jahren durchgeführt wurde. Die Datenbasis beruht auf klinischer Routedokumentation, was potenziell zu einer variablen Datenqualität und zu fehlenden Informationen führen kann. Tatsächlich mussten 15 von ursprünglich 117 Patienten aufgrund unvollständiger Laborwerte von der Analyse ausgeschlossen werden, was die Fallzahl auf 102 reduzierte. Auch besteht durch das monozentrische Setting eine potenzielle Einschränkung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf andere Versorgungsstrukturen oder Patientenpopulationen.

Die Thrombozytenwerte vor Implantation wurden in externen Zuweiserkliniken bestimmt, wobei Unterschiede in Labormethoden, Messzeitpunkten und präanalytischer Handhabung die Vergleichbarkeit der Daten potenziell beeinträchtigen können.

Ein weiterer methodischer Aspekt betrifft die alleinige Erhebung der Thrombozytenzahl vor Implantation. Im Rahmen dieser Studie wurde weder der zeitliche Verlauf der Thrombozytenwerte während der ECMO-Therapie noch deren funktionelle Aktivität oder Aggregationsfähigkeit erfasst. Auch wurde nicht differenziert, ob die vorliegende Thrombozytopenie primär durch präexistente Grunderkrankungen, hämodilutionale Effekte oder systemische Entzündungsreaktionen verursacht wurde. Somit ist keine Aussage über mögliche Ursachen der niedrigen Thrombozytenzahlen möglich.

Darüber hinaus konnten weitere hämostaseologische Parameter, wie Gerinnungsfaktoren, Fibrinogenspiegel, D-Dimere oder die Heparin-Dosis im Rahmen der systemischen Antikoagulation, nicht in die Analyse einbezogen werden. Die Art und Intensität der Antikoagulation wurden in der vorliegenden Arbeit nicht erfasst, obwohl dieser potenzielle Einfluss auf den klinischen Verlauf haben könnten.

Die ROC-Analyse zur Bestimmung des Cut-off-Wertes von  $< 130 \times 10^9/L$  wurde ausschließlich anhand der untersuchten Kohorte durchgeführt. Eine externe Validierung dieses Grenzwertes in einer unabhängigen Population fehlt bislang, sodass sich aus den vorliegenden Daten keine direkte Empfehlung für klinische Schwellenwerte ableiten lässt.

Zudem wurde die Thrombozytenzahl als Einzelparameter betrachtet. Wichtige klinische Scores, wie z. B. der SOFA-Score, wurden nicht systematisch berücksichtigt, obwohl sie für eine umfassendere Risikostratifizierung relevant sein könnten.

Die untersuchte Population war in Bezug auf die zugrunde liegenden Erkrankungen heterogen (z. B. Myokardinfarkt, Myokarditis, Intoxikationen), wobei keine Subgruppenanalyse erfolgte, um potenzielle differenzielle Effekte der Thrombozytopenie auf das Outcome in verschiedenen Entitäten darzustellen.

Vielmehr dienen die Ergebnisse dieser Arbeit als hypothesengenerierende Grundlage, um die Bedeutung der Thrombozytenzahl im Kontext der ECMO-Therapie in künftigen prospektiven Studien weiter zu untersuchen.

## 5.7. Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Analyse zeigen, dass eine niedrigere Thrombozytenzahl vor der Implantation einer venoarteriellen ECMO signifikant mit einer erhöhten Krankenhausmortalität assoziiert war. Ein Schwellenwert von  $< 130 \times 10^9/L$  konnte mittels ROC-Analyse als optimaler Cut-off zur Risikostratifizierung identifiziert werden. Patienten mit einer Thrombozytenzahl unterhalb dieses Wertes zeigten nicht nur eine signifikant höhere Mortalität, sondern auch eine erhöhte Inzidenz schwerwiegender Komplikationen während des stationären Verlaufs, darunter Blutungen mit Transfusionsbedarf, akutes Leber- und Nierenversagen sowie Extremitätenischämien.

In der multivariaten Analyse erwies sich die Thrombozytenzahl vor Implantation als unabhängiger Prädiktor für die Krankenhausmortalität. Diese Beobachtung hebt die Relevanz hämatologischer Parameter im Rahmen der Beurteilung von Patienten hervor, die für eine ECMO-Therapie evaluiert werden. Insbesondere unter dem Aspekt begrenzter Ressourcen, hoher Kosten und komplexer Nachsorge kann die Thrombozytenzahl ein einfach zu erhebender, kosteneffizienter und klinisch bedeutsamer Parameter zur Unterstützung der individuellen Risikoabschätzung sein.

Zudem liefern die vorliegenden Ergebnisse Hinweise darauf, dass nicht nur eine ausgeprägte, sondern bereits eine mildere Reduktion der Thrombozytenzahl mit einer ungünstigen Prognose verknüpft sein kann. Dies unterscheidet die vorliegende Arbeit von bisherigen Studien, in denen meist nur schwergradige Thrombozytopenien berücksichtigt wurden. Die Erkenntnis, dass bereits leicht erniedrigte Thrombozytenwerte unterhalb eines definierten Schwellenwertes prognostische Relevanz haben können, könnte einen Paradigmenwechsel in der prätherapeutischen Evaluation von ECMO-Patienten einleiten.

Da es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie mit begrenzter Fallzahl handelt, sind die Ergebnisse als hypothesengenerierend zu verstehen. Die Generalisierbarkeit der Befunde ist eingeschränkt, und eine externe Validierung in größeren, prospektiven, multizentrischen Studien ist erforderlich. Auch eine differenzierte Betrachtung der Ursachen der Thrombozytopenie – beispielsweise durch weiterführende hämostaseologische Diagnostik oder funktionelle Tests – wäre für ein tieferes pathophysiologisches Verständnis wünschenswert.

Insgesamt liefert diese Arbeit neue Erkenntnisse zur prognostischen Bedeutung der Thrombozytenzahl bei Patienten unter VA-ECMO-Therapie. Die Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen prätherapeutischen Evaluation hämatologischer Parameter,

um Hochrisikopatienten frühzeitig zu identifizieren, das Risiko für Komplikationen besser abzuschätzen und individualisierte Behandlungsstrategien zu entwickeln. Langfristig könnten diese Erkenntnisse nicht nur zur Optimierung der Entscheidungsprozesse im Rahmen der ECMO-Indikationsstellung beitragen, sondern auch die Grundlage für die Entwicklung prädiktiver Modelle zur Risikostratifizierung bilden und somit die Versorgung kritisch kranker Patienten nachhaltig verbessern.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Bernhardt AM, Schrage B, Schroeder I, Trummer G, Westermann D, Reichenspurner H. Extracorporeal membrane oxygenation. *Deutsches Ärzteblatt International* 2022; **119**(13): 235.
2. Martínez-Martínez M, Nuvials FX, Riera J. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation. *Current Opinion in Critical Care* 2022; **28**(5): 480-5.
3. Sniderman J, Monagle P, Annich GM, MacLaren G. Hematologic concerns in extracorporeal membrane oxygenation. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2020; **4**(4): e12346.
4. Bartlett RH. ECMO: the next ten years. *The Egyptian journal of critical care medicine* 2016; **4**(1): 7-10.
5. Lequier L, Horton SB, McMullan DM, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation circuitry. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2013; **14**(5 0 1): S7.
6. Gregoric ID. Mechanical circulatory support in acute heart failure. *Texas Heart Institute Journal* 2012; **39**(6): 854.
7. Pilarczyk K, Trummer G, Jakob H-G, Dusse F, Marggraf G. Extrakorporale Herz-und Lungenersatzverfahren. Springer; 2013.
8. Rao P, Khalpey Z, Smith R, Burkhoﬀ D, Kociol RD. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock and cardiac arrest: cardinal considerations for initiation and management. *Circulation: Heart Failure* 2018; **11**(9): e004905.
9. Betit P. Technical advances in the field of ECMO. *Respiratory care* 2018; **63**(9): 1162-73.
10. Rehder KJ, Turner DA, Bonadonna D, Walczak RJ, Rudder RJ, Cheifetz IM. Technological advances in extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Expert review of respiratory medicine* 2012; **6**(4): 377-84.
11. Sabashnikov A, Wahlers T. ECMO Retrieval Program Foundation: Springer; 2023.
12. Wang L, Shao J, Shao C, Wang H, Jia M, Hou X. The Relative Early Decrease in Platelet Count Is Associated With Mortality in Post-cardiotomy Patients Undergoing Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Frontiers in medicine* 2021; **8**: 733946.
13. Warkentin TE, Sheppard J-AI, Horsewood P, Simpson PJ, Moore JC, Kelton JG. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2000; **96**(5): 1703-8.
14. Aubron C, DePuydt J, Belon F, et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of intensive care* 2016; **6**: 1-10.
15. Balle CM, Jeppesen AN, Christensen S, Hvas A-M. Platelet function during extracorporeal membrane oxygenation in adult patients. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2019; **6**: 114.
16. Yeo HJ, Kim D, Jeon D, Kim YS, Rycus P, Cho WH. Extracorporeal membrane oxygenation for life-threatening asthma refractory to mechanical ventilation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Critical Care* 2017; **21**: 1-9.
17. Brogan G. The History of ECMO.
18. Bartlett RH. Extracorporeal life support: history and new directions. *Seminars in perinatology*; 2005: Elsevier; 2005. p. 2-7.
19. Yeager T, Roy S. Evolution of gas permeable membranes for extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial Organs* 2017; **41**(8): 700-9.
20. Toomasian JM. ECMO, Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care. American Society of ExtraCorporeal Technology; 1996.
21. Mossadegh C. Monitoring the ECMO. *Nursing Care and ECMO* 2017: 45-70.
22. Green TP, Kriesmer P, Steinhorn RH, Payne NR, Irmiter RJ, Meyer CL. Comparison of pressure-volume-flow relationships in centrifugal and roller pump extracorporeal membrane oxygenation systems for neonates. *ASAIO transactions* 1991; **37**(4): 572-6.
23. Cai T, Swaney E, Van Den Helm S, et al. The evolution of extracorporeal membrane oxygenation circuitry and impact on clinical outcomes in children: A systematic review. *ASAIO Journal* 2023; **69**(3): 247-53.

24. O'Halloran CP, Thiagarajan RR, Yarlagadda VV, et al. Outcomes of infants supported with extracorporeal membrane oxygenation using centrifugal versus roller pumps: An analysis from the ELSO registry. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 2019; **20**(12): 1177.
25. Gajkowski EF, Herrera G, Hatton L, Antonini MV, Vercaemst L, Cooley E. ELSO guidelines for adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation circuits. *ASAIO Journal* 2022; **68**(2): 133-52.
26. Talor J, Yee S, Rider A, Kunselman AR, Guan Y, Ündar A. Comparison of perfusion quality in hollow-fiber membrane oxygenators for neonatal extracorporeal life support. *Artificial organs* 2010; **34**(4): E110-E6.
27. Fukuda M. Evolutions of extracorporeal membrane oxygenator (ECMO): perspectives for advanced hollow fiber membrane. *Journal of Artificial Organs* 2023: 1-6.
28. Baran DA. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and the critical cardiac patient. *Current transplantation reports* 2017; **4**: 218-25.
29. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: an evaluation of their effect on clinical outcomes. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2007; **31**(6): 1058-69.
30. Pavlushkov E, Berman M, Valchanov K. Cannulation techniques for extracorporeal life support. *Annals of translational medicine* 2017; **5**(4).
31. Hussein R, Ali R. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): What We Need to Know. *Cureus* 2022; **14**(7).
32. Lotz C, Müllenbach R. Extracorporeal membrane oxygenation. *Anästhesi Intensivmed* 2018; **59**: 316-25.
33. Singh V, Singh G, Arya RC, et al. Vascular access complications in patients undergoing veno-arterial ECMO and their impact on survival in patients with refractory cardiogenic shock: A retrospective 8-year study. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2022; **25**(2): 171.
34. Nishikawa M, Willey J, Takayama H, et al. Stroke patterns and cannulation strategy during veno-arterial extracorporeal membrane support. *Journal of Artificial Organs* 2021: 1-7.
35. Javidfar J, Brodie D, Costa J, et al. Subclavian artery cannulation for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal* 2012; **58**(5): 494-8.
36. Camboni D, Philip A, Schmid C, Loforte A. Double, triple and quadruple cannulation for veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation support: is there a limit? *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2019; **8**(1): 151.
37. Weingart C, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Camboni D, Müller T. Comparison of coagulation parameters, anticoagulation, and need for transfusion in patients on interventional lung assist or veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial organs* 2015; **39**(9): 765-73.
38. Banfi C, Pozzi M, Siegenthaler N, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation: cannulation techniques. *Journal of thoracic disease* 2016; **8**(12): 3762.
39. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO). *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 2021; **67**(6): 601.
40. Bermudez CA, Rocha RV, Sappington PL, Toyoda Y, Murray HN, Boujoukos AJ. Initial experience with single cannulation for venovenous extracorporeal oxygenation in adults. *The Annals of thoracic surgery* 2010; **90**(3): 991-5.
41. Napp LC, Kühn C, Hoepfer MM, et al. Cannulation strategies for percutaneous extracorporeal membrane oxygenation in adults. *Clinical research in Cardiology* 2016; **105**: 283-96.
42. Brasseur A, Scolletta S, Lorusso R, Taccone FS. Hybrid extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of thoracic disease* 2018; **10**(Suppl 5): S707.
43. Merkle J, Djorjevic I, Sabashnikov A, et al. Mobile ECMO—A divine technology or bridge to nowhere? *Expert review of medical devices* 2017; **14**(10): 821-31.

44. Bryner B, Cooley E, Copenhaver W, et al. Two decades' experience with interfacility transport on extracorporeal membrane oxygenation. *The Annals of thoracic surgery* 2014; **98**(4): 1363-70.
45. Widmeier E, Duerschmied D, Benk C, Staudacher D, Wengenmayer T, Supady A. Mobile ECMO retrieval of patients during the COVID-19 pandemic. *Artificial Organs* 2021; **45**(10): 1168-72.
46. Corno AF, Faulkner GM, Harvey C. Mobile extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO Journal* 2021; **67**(5): 594-600.
47. Moret M, Banfi C, Sartorius D, et al. Extracorporealmembrane. *Rev Med Suisse* 2014; **10**: 2368-74.
48. Ciapetti M, Cianchi G, Zagli G, et al. Feasibility of inter-hospital transportation using extra-corporeal membrane oxygenation (ECMO) support of patients affected by severe swine-flu (H1N1)-related ARDS. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2011; **19**: 1-6.
49. Philipp A, Arlt M, Amann M, et al. First experience with the ultra compact mobile extracorporeal membrane oxygenation system Cardiohelp in interhospital transport. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2011; **12**(6): 978-81.
50. Wrisinger WC, Thompson SL. Basics of extracorporeal membrane oxygenation. *Surgical Clinics* 2022; **102**(1): 23-35.
51. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, et al. ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients. *Asaio Journal* 2021; **67**(8): 827-44.
52. Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for adults: JACC scientific expert panel. *Journal of the American College of Cardiology* 2019; **73**(6): 698-716.
53. Venkataraman S, Bhardwaj A, Belford PM, Morris BN, Zhao DX, Vallabhajosyula S. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with fulminant myocarditis: a review of contemporary literature. *Medicina* 2022; **58**(2): 215.
54. Vishram-Nielsen JK, Foroutan F, Rizwan S, et al. Patients with fulminant myocarditis supported with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis of short-term mortality and impact of risk factors. *Heart Failure Reviews* 2023; **28**(2): 347-57.
55. Bhandary SP, Joseph N, Hofmann JP, Saranteas T, Papadimos TJ. Extracorporeal life support for refractory ventricular tachycardia. *Annals of Translational Medicine* 2017; **5**(4).
56. Tsai F-C, Wang Y-C, Huang Y-K, et al. Extracorporeal life support to terminate refractory ventricular tachycardia. *Critical care medicine* 2007; **35**(7): 1673-6.
57. Mastroianni C, Nenna A, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as treatment of graft failure after heart transplantation. *Annals of cardiothoracic surgery* 2019; **8**(1): 99.
58. Shudo Y, Alassar A, Wang H, et al. Post-transplant extracorporeal membrane oxygenation for severe primary graft dysfunction to support the use of marginal donor hearts. *Transplant International* 2022; **35**: 10176.
59. Brown DJ, Brugger H, Boyd J, Paal P. Accidental hypothermia. *New England Journal of Medicine* 2012; **367**(20): 1930-8.
60. Mazur P, Kosiński S, Podsiadło P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for accidental deep hypothermia—current challenges and future perspectives. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2019; **8**(1): 137.
61. Duburcq T, Goutay J, Preau S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in severe drug intoxication: a retrospective comparison of survivors and nonsurvivors. *ASAIO journal* 2022; **68**(7): 907-13.
62. Bartlett RH, Deatrck KB. Current and future status of extracorporeal life support for respiratory failure in adults. *Current Opinion in Critical Care* 2016; **22**(1): 80-5.
63. Combes A, Peek GJ, Hajage D, et al. ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive care medicine* 2020; **46**: 2048-57.
64. Haas A, Busjahn C, Crede D, Kilger E, Reuter DA. Extrakorporale Membranoxygenierung und Hämodynamik: Die Therapie ist nicht nur des Herzens Freund. *Die Anaesthesiologie* 2022; **71**(12): 967.

65. Szentgyorgyi L, Shepherd C, Dunn KW, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe respiratory failure resulting from burns and smoke inhalation injury. *Burns* 2018; **44**(5): 1091-9.
66. Mosier JM, Kelsey M, Raz Y, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill adults in the emergency department: history, current applications, and future directions. *Critical Care* 2015; **19**(1): 1-8.
67. Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2021; **37**: 241-7.
68. Rajsic S, Breitkopf R, Jadzic D, Popovic Krneta M, Tauber H, Tremel B. Anticoagulation strategies during extracorporeal membrane oxygenation: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine* 2022; **11**(17): 5147.
69. McMichael AB, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO Journal* 2022; **68**(3): 303-10.
70. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, et al. Extracorporeal membrane oxygenation—hemostatic complications. *Transfusion medicine reviews* 2015; **29**(2): 90-101.
71. Levy JH, Staudinger T, Steiner ME. How to manage anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Medicine* 2022; **48**(8): 1076-9.
72. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V. Mechanism of action and pharmacology of unfractionated heparin. *Am Heart Assoc*; 2001. p. 1094-6.
73. Helms J, Frere C, Thiele T, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2023; **21**(2): 373-96.
74. Szymanski MW, Hafzalah M. Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2022.
75. Dager WE, Gosselin RC, Yoshikawa R, Owings JT. Lepirudin in heparin-induced thrombocytopenia and extracorporeal membranous oxygenation. *Annals of Pharmacotherapy* 2004; **38**(4): 598-601.
76. Olson SR, Murphree CR, Zonies D, et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)* 2021; **67**(3): 290.
77. Bizzarro MJ, Conrad SA, Kaufman DA, Rycus P. Infections acquired during extracorporeal membrane oxygenation in neonates, children, and adults. *Pediatric Critical Care Medicine* 2011; **12**(3): 277-81.
78. Teijeiro-Paradis R, Gannon WD, Fan E. Complications Associated With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation—What Can Go Wrong? *Critical Care Medicine* 2022; **50**(12): 1809-18.
79. Burša F, Sklienka P, Frelich M, Jor O, Ekrťová T, Máca J. Anticoagulation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation—A Mini-Review. *Medicina* 2022; **58**(12): 1783.
80. Stern J, Dupuis C, Kpeglo H, et al. Upper gastrointestinal bleeding in adults treated with veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a cohort study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2023; **63**(4): ezad083.
81. Tauber H, Ott H, Streif W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation induces short-term loss of high-molecular-weight von Willebrand factor multimers. *Anesthesia & Analgesia* 2015; **120**(4): 730-6.
82. Hill J, O'Brien T, Murray J, et al. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2018: Thieme Medical Publishers 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.; 2018. p. 020-9.
83. Rauch A, Dupont A, Rosa M, et al. Shear Force-Induced Platelet Clearance Is a New Mechanism of Thrombocytopenia. *Circulation Research* 2023; **133**(10): 826-41.
84. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2020; **46**: 1154-69.

85. Raasveld SJ, van den Oord C, Schenk J, et al. The interaction of thrombocytopenia, hemorrhage, and platelet transfusion in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a multicenter observational study. *Critical care* 2023; **27**(1): 321.
86. Knöbl P. Thrombocytopenia in the intensive care unit: Diagnosis, differential diagnosis, and treatment. *Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin* 2016; **111**: 425-33.
87. Steinlechner B, Kargl G, Schlömmer C, et al. Can heparin-coated ECMO cannulas induce thrombocytopenia in COVID-19 patients? *Case Reports in Immunology* 2021; **2021**: 1-5.
88. Lukito P, Wong A, Jing J, et al. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Iba and glycoprotein VI. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2016; **14**(11): 2253-60.
89. Omar HR, Mirsaeidi M, Mangar D, Camporesi EM. Duration of ECMO is an independent predictor of intracranial hemorrhage occurring during ECMO support. *ASAIO Journal* 2016; **62**(5): 634-6.
90. Choi JH, Luc JG, Weber MP, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal life support: incidence, management and outcomes. *Annals of Cardiothoracic Surgery* 2019; **8**(1): 19.
91. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vascular Medicine* 2020; **25**(2): 160-73.
92. Ahmed I, Majeed A, Powell R. Heparin induced thrombocytopenia: diagnosis and management update. *Postgraduate medical journal* 2007; **83**(983): 575-82.
93. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017; **129**(21): 2864-72.
94. Gupta AK, Kovacs MJ, Sauder DN. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annals of Pharmacotherapy* 1998; **32**(1): 55-9.
95. Greinacher A, Farnet B, Kroll H, Kohlmann T, Warkentin TE, Eichler P. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis. *Thrombosis and haemostasis* 2005; **94**(07): 132-5.
96. Arachchilage DR, Laffan M, Khanna S, et al. Frequency of thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation compared with cardiopulmonary bypass and the limited sensitivity of pretest probability score. *Critical Care Medicine* 2020; **48**(5): e371-e9.
97. Pollak U, Yacobovich J, Tamary H, Dagan O, Manor-Shulman O. Heparin-induced thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation: a case report and review of the literature. *The Journal of extra-corporeal technology* 2011; **43**(1): 5.
98. Appelt H, Philipp A, Mueller T, et al. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Comparison of VA-versus VV ECMO. *PLoS One* 2020; **15**(1): e0227793.
99. Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, et al. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 2012; **7**(8): 1328.
100. Opfermann P, Bevilacqua M, Felli A, et al. Prognostic impact of persistent thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis of prospectively collected data from a cohort of patients with left ventricular dysfunction after cardiac surgery. *Critical care medicine* 2016; **44**(12): e1208-e18.
101. Staessens S, Moussa MD, Pierache A, et al. Thrombus formation during ECMO: insights from a detailed histological analysis of thrombus composition. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2022; **20**(9): 2058-69.
102. Chung M, Cabezas FR, Nunez JI, et al. Hemocompatibility-related adverse events and survival on venoarterial extracorporeal life support: an ELSO registry analysis. *Heart Failure* 2020; **8**(11): 892-902.
103. Villalba CAF, McMullan DM, Reed RC, Chandler WL. Thrombosis in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) circuits. *ASAIO Journal* 2022; **68**(8): 1083-92.
104. McNinch J, Searles B, Darling E. Preserving ECMO Cannulae Patency. *The Journal of Extra-corporeal Technology* 2018; **50**(2): 99.

105. Mang S, Danziger G, Metz C, et al. Injection of recombinant tissue plasminogen activator into extracorporeal membrane oxygenators postpones oxygenator exchange in COVID-19. *ASAIO Journal* 2022; **68**(8): 1017-23.
106. Taccone FS, Nobile L, Annoni F. Thrombolysis for ECMO oxygenator thrombosis. *Critical Care* 2023; **27**(1): 142.
107. Natt B, Hypes C, Basken R, Malo J, Kazui T, Mosier J. Suspected heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *The journal of extra-corporeal technology* 2017; **49**(1): 54.
108. Son AY, Khanh LN, Joung HS, et al. Limb ischemia and bleeding in patients requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Vascular Surgery* 2021; **73**(2): 593-600.
109. Wang L, Yang F, Zhang S, et al. Percutaneous versus surgical cannulation for femoro-femoral VA-ECMO in patients with cardiogenic shock: results from the extracorporeal life support organization registry. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2022; **41**(4): 470-81.
110. Bonicolini E, Martucci G, Simons J, et al. Limb ischemia in peripheral veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: a narrative review of incidence, prevention, monitoring, and treatment. *Critical Care* 2019; **23**(1): 1-17.
111. Gauer RL, Braun MM. Thrombocytopenia. *American family physician* 2012; **85**(6): 612-22.
112. Krasivskyi I, Großmann C, Aswadi W, et al. Impact of thrombocytopenia on short-term outcomes in patients undergoing mobile extracorporeal membrane oxygenation support. *Perfusion* 2023; 02676591231224635.
113. Krasivskyi I, Großmann C, Dechow M, et al. ECMO Retrieval Program: What Have We Learned So Far. *Life* 2023; **13**(1): 157.
114. Veyret S, Girard L, Puech B, et al. The IMPACT score: A new score to predict the risk of early mortality in cardiogenic shock patients treated with Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2024; **38**(2): 451-8.
115. Wang L, Yang F, Wang X, et al. Predicting mortality in patients undergoing VA-ECMO after coronary artery bypass grafting: the REMEMBER score. *Critical Care* 2019; **23**: 1-10.
116. Kim J, Yeo HJ, Cho WH, Lee H-J. Predictors of mortality and transfusion requirements in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation patients. *Laboratory Medicine* 2024; **55**(3): 347-54.
117. Kochanek M, Kochanek J, Böll B, et al. Venous-venous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO) for severe respiratory failure in adult cancer patients: a retrospective multicenter analysis. *Intensive Care Medicine* 2022; **48**(3): 332-42.
118. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020; **18**(6): 1469-72.
119. Akca S, Haji-Michael P, De Mendonça A, Suter P, Levi M, Vincent J-L. Time course of platelet counts in critically ill patients. *Critical care medicine* 2002; **30**(4): 753-6.
120. Alba AC, Foroutan F, Buchan TA, et al. Mortality in patients with cardiogenic shock supported with VA ECMO: a systematic review and meta-analysis evaluating the impact of etiology on 29,289 patients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2021; **40**(4): 260-8.
121. Nellis ME, Moynihan KM, Sloan SR, et al. Prophylactic Transfusion Strategies in Children Supported by Extracorporeal Membrane Oxygenation: The Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Anticoagulation Collaborative Consensus Conference. *Pediatric Critical Care Medicine* 2024; **25**(7): e25-e34.
122. Ramanathan K, Peek G, Martucci G, et al. Blood Transfusion During Extracorporeal Membrane Oxygenation: An ELSO Position Statement. *ASAIO Journal* 2024; **70**(9): 719-20.
123. This I, Care I, Book T. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) General Guidelines for all ECLS Cases. *ELSO Guideline* 2009: 1-24.
124. Mazzeffi M, Rabin J, Deatrick K, et al. Platelet transfusion and in-hospital mortality in veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation patients. *ASAIO Journal* 2022; **68**(10): 1249-55.

125. Esper SA, Wallisch IV WJ, Ryan J, et al. Platelet transfusion is associated with 90-day and 1-year mortality for adult patients requiring veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Vox Sanguinis* 2021; **116**(4): 440-50.
126. Wood KL, Ayers B, Gosev I, et al. Venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation without routine systemic anticoagulation decreases adverse events. *The Annals of thoracic surgery* 2020; **109**(5): 1458-66.
127. Siegel PM, Chalupsky J, Olivier CB, et al. Early platelet dysfunction in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation is associated with mortality. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2022: 1-10.
128. Cheung P-Y, Sawicki G, Salas E, Etches PC, Schulz R, Radomski MW. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates. *Critical care medicine* 2000; **28**(7): 2584-90.
129. Lubnow M, Berger J, Schneckenpointner R, et al. Prevalence and outcomes of patients developing heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation. *Plos one* 2022; **17**(8): e0272577.
130. Moreau D, Vesin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest* 2007; **131**(6): 1735-41.
131. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, et al. Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva anesthesiologica* 2015; **82**(2): 170-9.
132. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, et al. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive care medicine* 2016; **42**: 844-52.
133. Kohs TC, Liu P, Raghunathan V, et al. Severe thrombocytopenia in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation is predictive of thrombosis. *Platelets* 2022; **33**(4): 570-6.
134. Jones C, Chen K, Narendran V. Thrombocytopenia in COVID-19 patients on ECMO. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis Conference; 2022; 2022.
135. Khurana D, Deoke SA. Thrombocytopenia in critically ill patients: clinical and laboratorial behavior and its correlation with short-term outcome during hospitalization. *Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 2017; **21**(12): 861.
136. Maxwell MJ, Wilson MJ. Complications of blood transfusion. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006; **6**(6): 225-9.
137. Shorr AF, Duh M-S, Kelly KM, Kollef MH, Group CS. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: a potential link? *Critical care medicine* 2004; **32**(3): 666-74.
138. Olek E, Pasiński M, Słomka A, et al. Blood product transfusions on extracorporeal membrane oxygenation: a narrative review. *Annals of Blood* 2023; **8**.
139. Le Guennec L, Cholet C, Huang F, et al. Ischemic and hemorrhagic brain injury during venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Annals of intensive care* 2018; **8**: 1-10.
140. Fletcher Sandersjö A, Bartek J, Thelin EP, et al. Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *Journal of intensive care* 2017; **5**(1): 1-10.
141. Prinz V, Manekeller L, Menk M, et al. Clinical management and outcome of adult patients with extracorporeal life support device-associated intracerebral hemorrhage—a neurocritical perspective and grading. *Neurosurgical Review* 2021: 1-10.
142. Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Bartek Jr J, Elmi-Terander A, Broman M, Bellander B-M. Management of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An observational cohort study. *PLoS One* 2017; **12**(12): e0190365.
143. Lüsebrink E, Zimmer S, Schrage B, et al. Intracranial haemorrhage in adult patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* 2022; **11**(4): 303-11.
144. Lee YJ, Kim DJ, Kim JS, et al. Experience and Results with VV-ECMO for Severe Acute Respiratory Failure: Weaning: Versus: Nonweaning. *Asaio Journal* 2015; **61**(2): 184-9.

145. Ostermann M, Lumlertgul N. Acute kidney injury in ECMO patients. *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2021* 2021: 207-22.
146. Lou S, MacLaren G, Paul E, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemofiltration is not associated with increased mortality in children receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatric Critical Care Medicine* 2015; **16**(2): 161-6.
147. Lee SW, Yu M-y, Lee H, et al. Risk factors for acute kidney injury and in-hospital mortality in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *PloS one* 2015; **10**(10): e0140674.
148. Wang M, Wang J, Wang T, Li J, Hui L, Ha X. Thrombocytopenia as a predictor of severe acute kidney injury in patients with Hantaan virus infections. *PloS one* 2013; **8**(1): e53236.
149. Chao C-T, Tsai H-B, Chiang C-K, Huang J-W, group Cs. Thrombocytopenia on the first day of emergency department visit predicts higher risk of acute kidney injury among elderly patients. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2017; **25**: 1-9.
150. Wai CT. Correcting thrombocytopenia in patients with liver diseases: a difficult hurdle. *Wiley Online Library*; 2013. p. 207-8.
151. Krasivskyi I, Großmann C, Dechow M, et al. Acute Limb Ischaemia during ECMO Support: A 6-Year Experience. *Life* 2023; **13**(2): 485.
152. Hu S, Lu A, Pan C, Zhang B, Qu W, Bai M. Limb ischemia complications of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation. *Frontiers in Medicine* 2022; **9**: 938634.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER ROLLERPUMPE (A) UND DER ZENTRIFUGALPUMPE (B). <sup>25</sup> (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON CCC, WOLTERS KLUWER HEALTH, INC.) .....	15
ABBILDUNG 2: VA-ECMO-KANÜLIERUNGSSTRATEGIEN .....	18
ABBILDUNG 3: VV-ECMO (A) UND VA-ECMO (B) .....	20
ABBILDUNG 4: DAS TRAGBARE CARDIOHELP-SYSTEM (A) UND DER SPRINTER-CART (B) (MIT FREUNDLICHER GENEHMIGUNG VON GETINGE DEUTSCHLAND GMBH, WWW.GETINGE.COM).....	22
ABBILDUNG 5: INDIKATIONEN FÜR DIE ECMO-IMPLANTATION .....	34

### 7.2. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: PRÄIMPLANTATIONS DATEN .....	35
TABELLE 2: IMPLANTATIONS DATEN.....	35
TABELLE 3: KRANKENHAUSDATEN .....	36
TABELLE 4: LOGISTISCHE REGRESSIONSMODELLEN FÜR KRANKENHAUSMORTALITÄT .....	37

## **8. Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen**

Unsere Ergebnisse wurden am 26.12.2023 im Perfusion Journal auf Englisch unter dem Titel "Impact of thrombocytopenia on short-term outcomes in patients undergoing mobile extracorporeal membrane oxygenation support" veröffentlicht.<sup>112</sup>